

## **AVANCES EN CIRUGÍA NEONATAL**

El objetivo de este texto, es actualizar conocimientos para las decisiones tácticas en ciertas patologías quirúrgicas del recién nacido, en las que participa el neonatólogo. No mencionaremos aspectos técnicos quirúrgicos, sólo se comentarán algunos avances tecnológicos en general.

### **Temario**

#### **Parte I**

- Malformación Congénita Pulmonar y de Via Aérea (CPAM).
- Actualización en Anomalías Vasculares. Fenómeno Kasabach- Merrit
- Avances en el tratamiento de la Enterocolitis Necrosante Neonatal (NEC)

#### **Parte II**

- Cirugía Prenatal del Mielomeningocele.
- Táctica Quirúrgica actual en la Enfermedad de Hirschsprung
- Nuevas Herramientas en la Cirugía “ Mini-invasiva”

### **Malformación Congénita Pulmonar y de Via aérea ( Congenital Pulmonary Airway Malformation : CPAM )**

Las malformaciones pulmonares incluyen las hoy conocidas como Malformaciones Congénitas Pulmonares y de Vía Aérea ó CPAM, el Secuestro Pulmonar y el Enfisema Lobar Congénito. La malformación pulmonar llamada “híbrida”, tiene características histológicas de una CPAM y además, en la ecografía doppler fetal, se comprueba la irrigación sistémica aórtica, propia del Secuestro Pulmonar (1) (2). La CPAM y el Secuestro Pulmonar, serían variantes de una misma anomalía (2).

En adelante, nos referiremos a la CPAM (por las siglas en inglés de: **Congenital Pulmonary Airway Malformation**). Utilizaremos este acrónimo ya en uso en la bibliografía actual (3). Antes del año 2002, la CPAM era conocida como Malformación Adenomatoid Quística pulmonar (MAQ) ó CCAM (sigla en inglés de **Congenital Cystic Adenomatoid Malformation**)..

La CPAM es la malformación pulmonar más frecuente y ocurre en 1/25.000 nacidos. La frecuencia aumenta con el mayor uso de la ecografía prenatal. Afecta un sólo pulmón en el 98% de los casos. Puede ser asintomática en el feto o en el niño y ser un hallazgo en una ecografía prenatal de rutina, o en una radiografía de tórax obtenida durante la infancia, por cualquier razón (1) (2) (4). El 60% de las CPAM diagnosticadas en una ecografía prenatal, disminuyen o desaparecen al término de la gestación. La necesidad de tratamiento fetal es infrecuente (2).

Por el contrario, algunos tipos de CPAM causan hidrops fetal no-inmunológico y muerte, por compresión de la vena cava superior en el mediastino. El hidrops fetal se define como la presencia de líquido en 2 ó más compartimentos orgánicos, incluyendo el tórax, abdomen, el tejido subcutáneo ó el pericardio (3). Cuando hay riesgo de hidrops fetal, el tratamiento prenatal de la CPAM está indicado, ya que la mortalidad es cercana al 100% (2) (3).

Una CPAM pueden también provocar insuficiencia ventilatoria en el neonato o manifestarse más adelante, por infecciones lobares recurrentes, insuflación de quistes intrapulmonares o neumotórax (1) (4) (5) (6). Las CPAM, están comunicadas con la vía aérea, a veces por un pasaje diminuto y tortuoso (2).

En 2002 Stocker describió 5 tipos de CPAM (Tipo 0 a 4), en un espectro de patologías relacionadas entre sí. Cada tipo tiene una histología determinada y una evolución clínica más probable (1). Algunas series, refieren casos con histología mixta (4).

El origen de los distintos tipos de CPAM sería durante la 5<sup>a</sup>- 6<sup>a</sup> semana de gestación, cuando ocurre un desbalance entre la proliferación y la apoptosis celular embrionaria. Resulta una malformación hamartomatosa, con variable proporción de quistes y de crecimiento adenomatoso de los bronquiolos terminales (2). Se postula también, que las CPAM se originan por una obstrucción de la vía aérea embrionaria, por defecto en la arborización bronquial (4). Una atresia bronquial segmentaria explicaría las malformaciones pulmonares que comparten aspectos de CPAM y de Secuestro Pulmonar (5).

Los diferentes tipos de CPAM, estarían determinados según el estadio embrionario y la localización en la vía aérea en que ocurra la anomalía, desde los bronquios mayores a los alvéolos (1). En el Tipo 0, la malformación es en la tráquea y bronquios mayores, en el Tipo 1 en los bronquios secundarios y

bronquiolos proximales, en el Tipo 2 en los bronquiolos, en el Tipo 3 en los bronquiolos terminales y alvéolos, en el Tipo 4 en los alvéolos o acinos distales (1) (2).

### Descripción de los Tipos de CPAM

El Tipo 0 es muy raro (2% de los casos). En los fetos afectados, no se desarrolla el pulmón ni los vasos pulmonares. Se asocia con malformaciones cardíacas, hipoplasia renal, hipoplasia dérmica focal. En el Tipo 0 de CPAM, no es posible la sobrevida postnatal (1), aunque se comunicaron casos aislados (4).

El Tipo 1 de CPAM es el más común (60-70% de los casos) (1) (4). En el 95% de ellos, está afectado sólo un lóbulo de un pulmón fetal. Puede detectarse ecográficamente en el primer trimestre de la gestación, observándose 1 ó hasta 4 quistes de contenido líquido, de 3 a 5 cm de diámetro (Fig. 1).

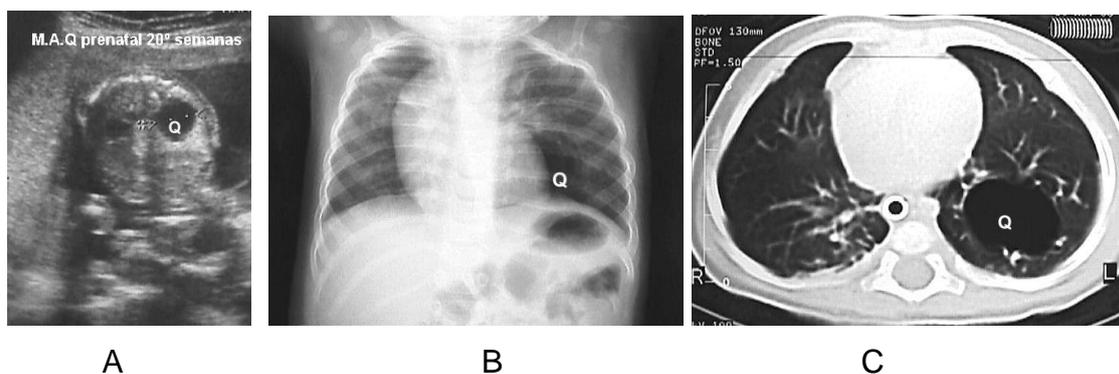
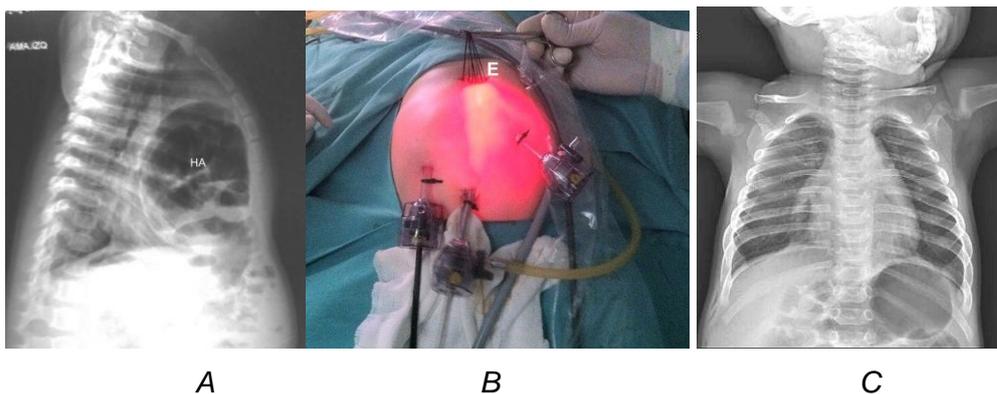
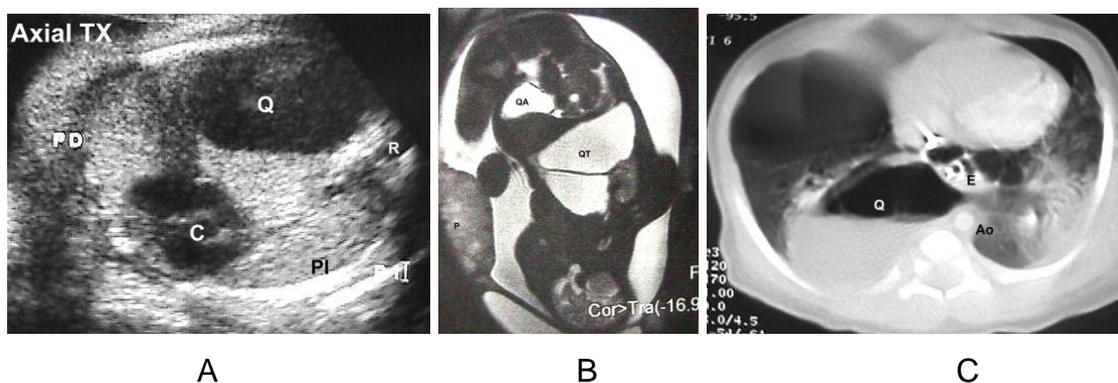


Fig.1: CPAM Tipo1, macroquística localizada en el lóbulo inferior izquierdo. A) Ecografía Prenatal (20ªsemana) (Q: macroquiste), B) Radiografía de tórax en el neonato (Q: quiste), C) TAC de tórax (Q: quiste).

Se plantea el diagnóstico diferencial con una hernia diafragmática (Fig 2), una malformación linfática intratorácica (“higroma quístico”) y otros quistes como los broncogénicos, la duplicación quística intestinal (Fig.3) o los quistes celómico-pericárdicos. La Resonancia Nuclear Magnética fetal puede distinguirlos mejor que la ecografía (2).



*Fig.2: Hernia Diafragmática Anterior ("de Morgagni"). A) Radiografía de perfil. El colon ocupa el mediastino anterior (HA: Hernia anterior). B) Tratamiento Videolaparoscópico (2015) Reducción y cierre del defecto diafragmático, los puntos de cierre salen por el epigastrio (E). C) Radiografía postoperatoria inmediata.*



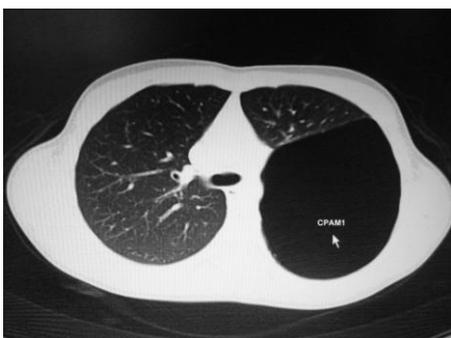
*Fig.:3 Duplicación Intestinal quística doble, intratorácica y abdominal : A) Ecografía fetal a la 24ª semana: C: corazón, Q: quiste intratorácico derecho, PD: pulmón derecho comprimido (hipoplásico), PI: pulmón izquierdo normal. B) Resonancia Magnética fetal (el feto invertido): QT: gran quiste tabicado en el hemitórax derecho, QA: quiste abdominal subhepático. C) TAC del neonato al término, luego de evacuar el quiste torácico (Q) inmediatamente al nacimiento por cesárea y antes de ligar el cordón umbilical. Se evacuaron de 250 ml de líquido citrino del quiste torácico, que pasaba entre la aorta (Ao) y el esófago (E) y ocupaba también el mediastino izquierdo. Esto permitió la expansión pulmonar y la supervivencia postparto. Una Duplicación Quística Intestinal intratorácica, fue resecada por video-toracoscopia al 3º día. En el abdomen, una Duplicación quística yeyunal fue resecada por video-laparoscopia a los 25 días de vida. El niño tiene hoy 9 años y está asintomático (7)*

En la CPAM Tipo 1, con uno más quistes de 5 a 10 cm de diámetro, el mediastino puede desplazarse, comprimir la vena cava, afectar la hemodinamia y cau-

sar hidrops fetal. Esto es excepcional en la CPAM Tipo 1 macroquística (2) (6) (3). El monitoreo ecográfico/cardiográfico debe ser cada 3-4 días. Antes de la semana 32ª, si el quiste tiene suficiente tamaño y desplaza el mediastino afectando al feto, está indicado evacuarlo por toracocentesis fetal o bien, drenarlo mediante la inserción percutánea materna y fetal, guiada por ecografía, de un catéter de Harrison, Cook ® en “doble cola de cerdo”, como “shunt” tóraco-amniótico (2) (3).

Algunas CPAM Tipo1 se colapsan y permiten el desarrollo pulmonar normal o desaparecen en las ecografías fetales sucesivas. Es aconsejable realizar una ecografía semanal, hasta que el crecimiento de la CPAM se detenga o desaparezca (2). La Resonancia Nuclear Magnética ultrarápida con software HASTE®, es más específica para comprobar si persisten quistes en el pulmón fetal o en el neonato (2) (4).

Algunos quistes grandes, que no afectaron al feto, provocan insuficiencia ventilatoria en el recién nacido, debido a insuflación (Fig.4). Los quistes pequeños, suelen ser asintomáticos hasta etapas posteriores de la vida y son hallados incidentalmente en una radiografía de tórax o se manifiestan por infección o insuflación. Si se decide la resección quirúrgica, ésta es curativa, ya que el resto del pulmón es normal. ( Fig.4 ) .



*Fig.4: TAC de una niña de 12 años asintomática, con una CPAM Tipo 1 en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo (CPAM1 flecha). Fue hallada incidentalmente. Se realizó una segmentectomía apical inferior izquierda, sin complicaciones.*

Es posible que la CPAM Tipo 1, esté relacionada con la aparición de un Carcinoma bronquio-alveolar en la juventud o adultez, pero los casos comunicados son esporádicos (1) (2) (4) (5).

La CPAM Tipo 2 (15-20% de los casos), son quistes múltiples, menores a 1 cm. de diámetro, que ocupan un lóbulo pulmonar. Puede asociarse con malformación o agenesia renal, cardiopatías (tronco arterioso o tetralogía de Fallot) y con malformaciones digestivas (4) (2). Otros casos se asocian con una hernia diafragmática congénita o con un Secuestro Pulmonar extralobar, frecuentemente localizado en el área suprarrenal, separado de la glándula (Fig.5).



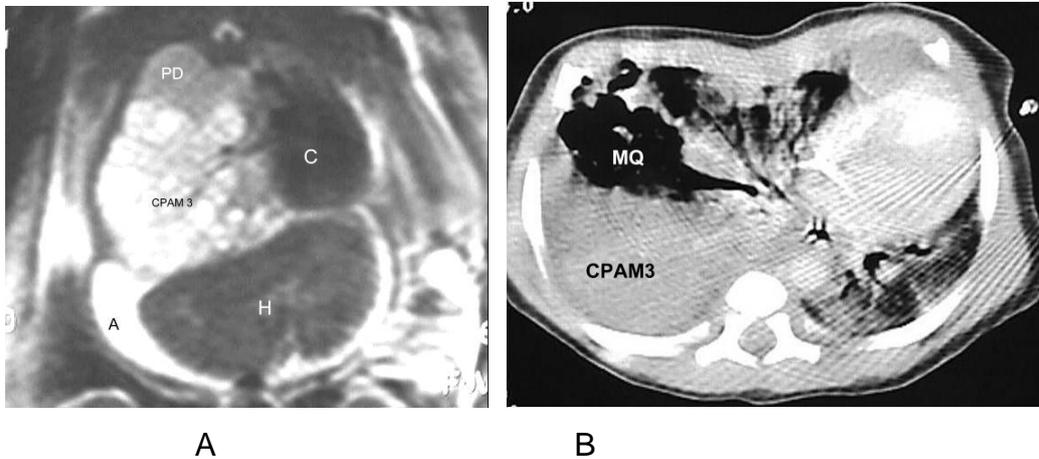
*Fig 5. Masa sólida infradiafragmática izquierda de 29 x22 x 22 mm (SP), en un feto de 20 semanas. La resección postnatal demostró un Secuestro Pulmonar extra-torácico en área suprarrenal (SP), (RI: riñon izq ). La histología correspondió a una CPAM Tipo 2.*

En la CPAM Tipo 2, el pronóstico depende de las anomalías asociadas. La histología puede mostrar fibras musculares estriadas (displasia rabdomiomatosa) (1) (4).

La CPAM Tipo 3 es infrecuente (5-10% de los casos). Es una gran masa sólida y multiquística, compuesta por pequeñas celdas de 0,5 a 1,5 cm , que ocupa parte o todo un pulmón fetal. La ecografía muestra una masa hiperecogénica e hiperintensa en la Resonancia Nuclear Magnética prenatal, diferenciándose de otros tumores fetales, como un teratoma o raramente un neuroblastoma. Ocorre casi exclusivamente en varones y en el 80% de los casos, se asocia con polihidramnios (1). El feto deglutiría menos líquido amniótico por compresión esofágica. Esto coincide con la ausencia de líquido en el estómago, en fetos hidróticos con una CPAM y polihidramnios (2).

La compresión mediastinal que ejerce la masa densa, puede producir hidrops fetal no-inmune, que lleva a la muerte in-útero, salvo en muy pocos casos comunicados (Fig.6). En la madre puede ocurrir el síndrome “en espejo”, que es un estado hiperdinámico pre-eclámpsico, en el que se plantea la interrupción del embarazo o la inducción del parto después de la semana 32ª (2) (3). En otros casos, la CPAM Tipo 3 provoca hipoplasia pulmonar bilateral, insuficien-

cia ventilatoria e hipertensión pulmonar en el neonato. Si la CPAM Tipo 3 permite el desarrollo de al menos el 35% del parénquima pulmonar total, la supervida postnatal es posible (Fig.6)



*Fig.6: CPAM Tipo 3: A) Resonancia Nuclear ultra-rápida fetal (Haste ®). Masa microquística, que ocupa todo el hemitórax derecho y desplaza el mediastino (C: corazón, PD: pulmón D). Obsérvese la ascitis, que rodea al hígado (H: hígado, A: ascitis). El feto no tenía líquido en otros compartimentos por lo que no se definió como hidrops fetal. El feto, llegó al término. B) TAC postnatal con contraste IV, muestra la malformación pulmonar derecha (CPAM3) con áreas macroquísticas (MQ). Se realizó una bilobectomía al 3ª día de nacido, con buena evolución. Actualmente el niño tiene 8 años, está asintomático y presenta un pectus excavatum severo (8)*

El volumen de la CPAM se mide por el índice CVR (siglas en inglés de: **CCAM Volume Ratio**), que predice el riesgo de hidrops fetal. El CVR se calcula con la fórmula del volumen de la elipse en  $\text{cm}^3$  (alto x ancho x longitud x 0,52 ) y dividido por el perímetro cefálico, para corregirlo según la edad gestacional. Un  $\text{CVR} > 1,6$  , la presencia de polihidramnios y el desplazamiento mediastinal fetal, indican un alto riesgo de hidrops fetal y muerte (3) (9). Si el feto sobrevive, podrá presentar dificultad respiratoria neonatal por hipoplasia pulmonar (3) (6).

En estos casos y antes que el feto esté descompensado, está indicada la administración de Betametasona como primer línea terapéutica. Se administran 12,5 mg/día de Betametasona por vía IM a la madre, durante 2 días consecutivos. Aunque el mecanismo de acción de la Betametasona en la CPAM es desconocido, se supone que disminuiría la acción de 2 genes, el HOXB-5 y el

PDGF-B que persisten anormalmente elevados, o “disregulados”, en las sucesivas fases de formación pulmonar de los fetos con CPAM (3).

Si no hay estabilización de la CPAM o si hay crecimiento progresivo y riesgo de hidrops (CVR >1,6), se pueden intentar 2 o 3 ciclos de Betametasona (3). Si no hay respuesta y el feto está en riesgo de muerte, la cirugía fetal abierta, para realizar una lobectomía pulmonar, es la única alternativa. Esta cirugía es de alto riesgo fetal y materno y se realiza exclusivamente en centros especializados (3).

Algunos fetos con CPAM Tipo 3 e hidrops no-inmune con ascitis fetal, pueden resolverla después de la semana 26<sup>a</sup>. El feto crece relativamente más que la CPAM, se restablece la hemodinamia fetal y se centra el mediastino (2) (3). Esto ocurrió de nuestro caso de la Fig.6. No recibió Betametasona ya que ésta recién comenzó a utilizarse en CPAM tipo 3 a partir del año 2007.

En algunos fetos con una CPAM Tipo 3 y sin hidrops, la malformación desaparece durante el tercer trimestre de gestación, por un mecanismo no conocido (2) (3)

El Tipo 4 de CPAM fue descrito en 2001 y su frecuencia es del 10% (1). Se trata de múltiples quistes de más de 2 cms. de diámetro, que afectan la periferia de uno o más lóbulos pulmonares, con o sin desplazamiento mediastinal. Ocurre en ambos sexos y generalmente se diagnostica antes de los 4 años de edad, por disnea, infección o neumotórax espontáneo. Puede también ser un hallazgo radiográfico incidental. Es difícil diferenciar una CPAM Tipo 4 de un Blastoma Pleuro-Pulmonar sólido-quístico (BPP). Está indicada la resección quirúrgica (10) (4).

Se han publicado casos de Rabdomiosarcoma pulmonar con una morfología similar a la CPAM Tipo 4, aunque es debatido si se trata de la misma entidad (1).

### **Criterios variables para la indicación quirúrgica en las CPAM**

En la mayoría de las series de pacientes con CPAM, se comunican neonatos o niños “sintomáticos” y no hay controversia en indicar la resección lobar en el neonato o, según sea la repercusión clínica, a una edad variable entre los 3 y 6 meses (4) (11).

La resección videotoracoscópica tiene ventajas sobre la cirugía clásica abierta y requiere de un entrenamiento previo (12) (13) (14) (15) (16) (17)

En los pacientes “asintomáticos” con una CPAM, la indicación quirúrgica es motivo de debate (11) (18) (19). Analizaremos el contenido conceptual de este debate.

Los argumentos a favor de la indicación quirúrgica en pacientes “asintomáticos” son: la posibilidad de infección en el área pulmonar afectada por la CPAM y el riesgo de una neoplasia en el futuro.

Los argumentos que discuten la indicación quirúrgica perentoria en los pacientes “asintomáticos” son: 1) que el riesgo de infección, es menor al 5% (5) (20) y aparece a una edad media de 7 meses (5) y 2) que el riesgo de neoplasia es también muy bajo (21).

Desde hace años, se asocia a las CPAM con el BPP y el Carcinoma Bronco-Alveolar (BAC) (1) (5).

Interesará conocer las conclusiones del Registro Internacional de BPP, que intenta determinar la relación existente entre las CPAM y estas neoplasias (5). Algunas comunicaciones sostienen que las CPAM son lesiones premalignas y por lo tanto, tendrían indicación quirúrgica, aún en pacientes “asintomáticos” (10).

Se han comunicado pacientes adultos con un BAC, desarrollado años después de la lobectomía por una CPAM (5). Quizá entonces, la cirugía no evitaría una neoplasia pulmonar futura.

Ya hemos referido que el tipo sólido quístico de BPP, es indistinguible, clínica e histológicamente, de la CPAM Tipo 4. Entonces la resección quirúrgica estaría indicada (4), aunque no en forma urgente (1). La recomendación de operar, es más clara en niños “asintomáticos”, si en su historia familiar se registran neoplasias, como el nefroma quístico renal y el sinoviosarcoma (5).

El Registro Internacional de BPP contiene datos de 450 tumores. Parece adecuado que, en los pacientes “asintomáticos” con una CPAM no operados, se realice un monitoreo por largo tiempo. Si se detecta un engrosamiento de los tabiques de una CPAM Tipo1, que antes era puramente quística de paredes finas, debe sospecharse de un BPP e indicar la cirugía (4)

Algunas series refieren que los niños “asintomáticos” operados, tienen mejor evolución postoperatoria que los pacientes “sintomáticos” (22). Esto apoyaría la indicación quirúrgica de una CPAM en los niños “asintomáticos”.

Resulta interesante analizar el enfoque conservador y no-quirúrgico, aplicado entre 2001 y 2011 en Southampton, publicado en 2014, sobre 74 fetos con diagnóstico prenatal de una CPAM (5).

Sólo 2 de los 74 fetos, no llegaron al término. En 5 fetos la CPAM desapareció y en 6 se redujo marcadamente antes de nacer. Sobre los 72 neonatos, sólo 8 presentaron síntomas y fueron operados. Sesenta niños “asintomáticos”, seguidos durante 10 años (media de 5 años), no fueron operados. Sólo se les realizó una TAC de tórax entre los 3 y 6 meses de edad. Cincuenta y siete de los 60, permanecieron “asintomáticos” (5).

Varios centros publicaron sobre el “manejo conservador en niños “asintomáticos” con una CPAM (18) (20) (21) (22) (23).

En una publicación de 2009, se analizaron 41 comunicaciones sobre un total de 1070 niños con una CPAM. En 79% de ellos se tenía el diagnóstico prenatal. La revisión y el meta-análisis comparó las complicaciones de la cirugía inmediata al diagnóstico, con aquellas ocurridas luego de la cirugía diferida a una mayor edad y aquellas encontradas luego de la simple observación sin cirugía. Entre los 505 niños que no fueron operados en forma inmediata, sólo 16 (3,2%) tuvieron síntomas durante su primera infancia. La cirugía diferida tuvo menores complicaciones que la cirugía inmediata al diagnóstico ( $p < 0.005$ ). Sin embargo, en la mayoría de los centros mundiales, el 75% de los pacientes “asintomáticos” con una CPAM son operados, sin distinción del Tipo ó del tamaño de la CPAM. En las conclusiones se recomienda que, si se opta por la cirugía diferida, esta sea realizada antes de los 10 meses de edad. Una conducta “conservadora” parece justificada en pacientes “asintomáticos”, con una CPAM de pequeño tamaño (24).

Estas experiencias son válidas para el debate sobre realizar inmediatamente o diferir la cirugía, en los niños “asintomáticos” con el diagnóstico pre o postnatal de una CPAM unifocal, que no hayan tenido complicaciones fetales o postnatales y que no presenten otros factores de riesgo, como una historia familiar de neoplasias.

“La historia natural de la CPAM debe aún ser dilucidada” (5)

## Conclusiones

No hay controversia en indicar la cirugía fetal abierta, realizada sólo en centros especializados, cuando el feto tiene riesgo de hidrops y muerte, generalmente por una CPAM Tipo 3 y no ha respondido al tratamiento con Betametasona. La cirugía fetal es un recurso extremo que pone el riesgo al feto y a la madre (3). En nuestro caso presentado en la Fig.6 , no se tenían condiciones para una cirugía fetal abierta. Sin embargo y llamativamente, el feto llegó al término y el neonato fue operado a los 3 días de vida, con una buena evolución posterior.

Está aceptado realizar un shunt tóraco-amniótico percutáneo en los fetos con una CPAM Tipo 1 macroquística, si hay desplazamiento mediastinal permanente y riesgo de hidrops ( $CVR > 1,6$ ). En el caso presentado en la Fig. 1 , se optó por la cirugía postnatal, ya que no presentó complicaciones fetales.

No se discute la cirugía, sea ésta abierta o toracoscópica, en los neonatos o niños “sintomáticos” con una CPAM (5) (13) (14). La embolización percutánea en casos de Secuestro Pulmonar podría ser una opción a la resección quirúrgica (5).

Resta aún definir la conducta en los neonatos o niños “asintomáticos con una CPAM (22). La clasificación aceptada uniformemente (1) (2), servirá para recolectar más información que permita valorar el riesgo de infección o el riesgo de neoplasia en los pacientes “asintomáticos”.

## **Actualización en Anomalías Vasculares.**

### **Fenómeno Kasabach Merrit (KM). Terapia antiangiogénica**

El neonato con una anomalía vascular congénita compleja, plantea frecuentemente dudas diagnósticas y dificultades terapéuticas.

Las dudas diagnósticas, se deben a *“la terminología confusa, los diagnósticos equivocados, los tratamientos ilógicos e investigaciones erradas”* (sic) (25), que han caracterizado el manejo de las anomalías vasculares durante décadas (26)

El Dr. John Mulliken de Harvard y mentor del grupo de la Vascular Clinic del Children's Hospital de Boston, publicó en 1982, los fundamentos del actual ordenamiento de las anomalías vasculares frecuentes (27). Se dividieron las Anomalías Vasculares en Neoplasias y Malformaciones, basándose en la semiología, la historia natural, la histología y ciertos marcadores inmunohistoquímicos como la expresión de Glut 1 en las células endoteliales (transportador de glucosa de la membrana celular = **Glucose Transporter 1**), (28) .

El término “angioma” o hemangioma, que supone una neoplasia, se ha utilizado erróneamente en malformaciones vasculares. Hoy se tiende a abandonar términos como “linfangioma”, ya que no se trata de una neoplasia, y reemplazarlo por Malformación Linfática. El término “hemangioma capilar” debe reemplazarse por el de Malformación Capilar. El término “hemangioma cavernoso”, debería también abandonarse, ya que puede tratarse de una Malformación Venosa o un Hemangioma localizado en la dermis.

La Clasificación Internacional de la ISSVA (acrónimo en inglés de: **I**nternational **S**ociety for the **S**tudy of **V**ascular **A**nomalies), es hoy utilizada en todo el mundo y se va mejorando en reuniones bienales (29) (30) (31). En la Fig.7 puede verse un resumen de esta clasificación.

Existen anomalías vasculares infrecuentes y complejas, que siguen siendo difíciles de clasificar en alguno de los dos grupos mencionados (32).

Una amplia información sobre las anomalías vasculares, es accesible en el sitio web de NOVA (**N**ational **O**rganization of **V**ascular **A**nomalies) <http://www.novanews.org/> .

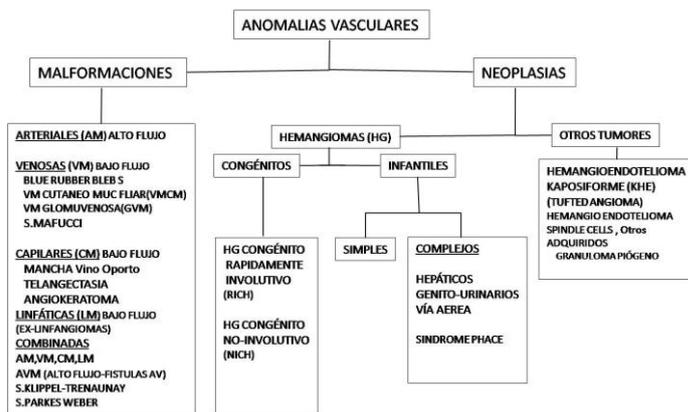


Fig.7 Resumen de la Clasificación Internacional de Anomalías Vasculares (ISSVA) (29)(33)

## Las Malformaciones Vasculares

Son fallas en la embriogénesis que afectan a los capilares (C), las arterias (A), los linfáticos (L) ó las venas (V) ó, a más de uno de ellos, en múltiples combinaciones.

Están presentes en el nacimiento y, en general, crecen en la misma proporción que el niño. No proliferan anárquicamente, aunque pueden hipertrofiarse por influjo hormonal y otros estímulos, durante la adolescencia o la juventud.

Las Malformaciones Vasculares pueden ser de bajo flujo (C, V, L.) o de alto flujo (A, AV y Fístulas arterio-venosas). La mejor forma de conocer el flujo sanguíneo en una anomalía vascular, es mediante la ecografía doppler o una angio-Resonancia Nuclear Magnética con Gadolinio intravenoso, en modalidad “TRICKS” o “TWIST” (26).

Las Malformaciones Vasculares combinadas y complejas, han dado origen a numerosos síndromes denominados con epónimos, es decir, con el nombre de quienes lo describieron. Algunos de ellos son: el síndrome de Sturge-Weber, hoy denominado Malformación CV encéfalo-trigeminal, el de Bean, hoy llamado por sus siglas en inglés BRBNS (por : **B**lue **R**ubber **B**leb **N**evi **S**yndrome) que es una Malformación Venosa sistémica compleja, con pólipos intestinales y lesiones malformativas vasculares venosas en la piel y en muchos órganos. Otros malformaciones vasculares son “síndromes” de sobrecrecimiento, como el de Klippel- Trenaunay que hoy se define como una Malformación de CVL, el Parkes-Weber una Malformación CVL y AV, el CLOVES (acrónimo de : **C**ongenital, **L**ipomatous **O**vergrowth **V**enous **E**pidermal **N**evi), el de Proteus, el

de Mafucci, el de Gorham-Stout, etc. . Algunos síndromes se asocian con tumores, como el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y seguiría una larga lista, que excede el objetivo de este texto. Remitimos al lector interesado en el vasto tema de las Malformaciones Vasculares, a leer una excelente revisión publicada en 2009 (34).

Debemos aquí comentar, que la incomodidad de recordar epónimos, resabio de la medicina del siglo XVIII y XIX, se ha cambiado en el siglo XXI, por la incomodidad de recordar acrónimos complicados, siglas que forman palabras impronunciables o ideados de tal forma, que resulta difícil de recordar.

### **Las Neoplasias Vasculares**

Los Hemangiomas Infantiles son las neoplasias vasculares más frecuentes. Se presentan en el 4-10% de los niños de raza blanca nacidos a término y en el 23% de los prematuros de <1000 g , con una franca predominancia femenina (3 a 1) (35). Los hijos de madres añosas tienen mayor incidencia. El 60% de las Neoplasias Vasculares, se localizan en el área cervico-facial (25) (26) (32).

El 70-90% de las Neoplasias Vasculares aparecen en el neonato o antes de las 4 semanas de vida. Ninguna neoplasia vascular infantil, aparece luego de los 5 años (26) (32).

Los Hemangiomas Infantiles tienen una rápida proliferación celular, hasta alrededor de los 18 meses de edad. Durante esta fase, el crecimiento de la neoplasia es mayor al resto del cuerpo y se corresponde con un alto flujo sanguíneo local. Sigue una fase de estabilización, de duración variable y a continuación, una de lenta regresión, que se extiende hasta aproximadamente los 5-7 años de edad (27) (25) (33). Una frase nemotécnica útil es: “más del 50% de los Hemangiomas Infantiles desaparecen a los 5 años, el 70% a los 7 y casi el 100% a los 10 años”. La cicatriz o deformidad residual puede ser evidente, en alrededor del 70% de los casos (35) . Mencionaremos algunas situaciones particulares de los Hemangiomas Infantiles.

En un neonato con un Hemangioma Infantil que ocupa el área de la barba (“beard location”), se deberá descartar un hemangioma laríngeo subglótico, que puede motivar complicaciones ventilatorias.

En un neonato con un Hemangioma Infantil en el área sacra, debe pensarse en una espina bífida oculta (26) ó en la asociación LUMBAR (acrónimo en inglés

de: **L**ower body hemangioma, **U**rogenital anomalies, **M**yelopathy, **B**ony deformities, **A**norectal malformations, **A**rterial anomalies y **R**enal anomalies ). Este es un ejemplo de un acrónimo poco práctico, pero, utilizado.

Un Hemangioma en el área trigeminal, puede corresponder a la asociación PHACES (acrónimo en inglés de: **P**osterior fossa malformations, **H**emangioma, **A**rterial anomalies, **C**ardiovascular anomalies, **E**ye anomalies, **S**ternal or **Su**praumbilical cleft).

Cuando se observan más de 5 Hemangiomas cutáneos, debe sospecharse una Hemangiomatosis Múltiple, que puede afectar vísceras como el hígado, bazo, páncreas, intestino, riñones, pulmones, cerebro, ojos, huesos, músculos, etc. La morbilidad puede ser alta en algunos casos de Hemangiomatosis Múltiple (25) (32).

En el neonato, un Hemangioma Infantil “difuso” hepático, se asocia frecuentemente con hipotiroidismo. Será evidente una gran hepatomegalia neoplásica y signos de insuficiencia cardíaca congestiva, debida al alto gasto cardíaco en la fase proliferativa del Hemangioma, acentuada por un “cortocircuito arterio venoso funcional” en la masa tumoral. No debe interpretarse que se trata de fístulas arterio-venosa malformativas y estructurales (AVF) (26). Al Hemangioma Infantil “difuso”, se lo ha erróneamente denominado “hemangioendotelioma”. No debe confundirse con el Hemangioendotelioma Kaposiforme, al que nos referiremos más adelante.

La histología y la expresión de GLUT1, son característicos en los Hemangiomas Infantiles (28). Los Hemangiomas Congénitos RICH (acrónimo en inglés de: **R**apid **I**nvoluting **C**ongenital **H**emangioma) o NICH (por **N**on **I**nvoluting **C**ongenital **H**emangioma), comienzan su crecimiento en el feto, tienen diferente evolución clínica que los Hemangioma Infantiles y no expresan el GLUT 1 en las células endoteliales (26) .

La mayoría de los Hemangiomas Infantiles no requieren tratamiento, sólo información a la familia sobre la fase proliferativa y la muy probable regresión espontánea posterior.

Los Hemangiomas que ponen en riesgo la vida, la función de un órgano, los que desfiguran al niño por crecimiento excesivo, ulceración y fibrosis o los que por su tamaño o ubicación importan riesgo de hemorragia, deben ser tratados.

Luego de este encuadre general de las Anomalías Vasculares, nos referiremos a una neoplasia que requiere decisiones importantes en el neonato, ya que pone en riesgo su vida.

### **El Hemangioendotelioma Kaposiforme (KHE)**

El Hemangioendotelioma Kaposiforme o en adelante KHE (por su sigla en inglés, muy utilizada), es una neoplasia vascular infrecuente que afecta a ambos sexos. En la mayoría de los casos está presente en el nacimiento (25) (36) (37). Hoy se incluye como un KHE, al “Angioma Tufted” (25).

El KHE provoca el Fenómeno de Kasabach-Merrit (KM), al que nos referiremos en detalle más adelante.

El KHE se localiza en el tórax y miembros superiores (Fig 8), en el tronco, el retroperitoneo, los miembros inferiores y el periné (Fig.9 y 10). A diferencia de los Hemangiomas Infantiles, la localización en la cara o el cuello no es predominante en el KHE (25) (38) (Fig. 11).



*Fig.8: KHE en área pectoral en un niño de 1 año. Presentó Fenómeno KM en el nacimiento. ( fotografía es cortesía de la Dra. M. Larralde)*



*Fig.9: Niño de 2 años con un KHE que afecta el área lumbar y pélvica, el retroperitoneo, glúteo y muslo izquierdos, ingle y genitales. Presentó ascitis fetal el 3º trimestre de gestación, ascitis quillosa neonatal sin otra anomalía visible, por lo que no se llegó a un diagnóstico. A los 11 meses presentó Fenómeno KM progresivo y grave. Recién entonces fue paulatinamente visible el KHE, partiendo del retroperitoneo e invadiendo luego los glúteos y el periné. Fue tratado con prednisona, vincristina, interferón 2b, sin respuesta alguna. El Fenómeno KM persistió y el KHE creció sin pausa. Desconocemos la evolución posterior a los 2 años de edad.*



*Fig 10 Resonancia Nuclear Magnética del paciente de la Fig.9 . Obsérvese el enorme crecimiento infiltrativo dentro y fuera de la pelvis, abarcando el retroperitoneo. El reticulado subdérmico y el engrosamiento cutáneo, es característico del KHE.*



*Fig. 11 . KHE en área cervical de un neonato. Presentó fenómeno de KM*

El caso presentado en la Fig.9 demuestra la variabilidad en el tiempo de aparición del KHE. El KHE es muy diferente a los Hemangiomas Infantiles y a los

Congénitos, tanto en su aspecto como en su evolución y en su pronóstico (39) (40) .

En el examen físico se observa la piel infiltrada por una masa o placa turgente rojo-púrpura con bordes equimóticos, violáceos (Fig.8), que infiltra también los tejidos profundos (Fig.10). Puede presentar calor, dolor local y a veces hipertrichosis.

La Resonancia Nuclear Magnética con Gadolinio mostrará una proliferación vascular, hiperintensa en secuencia T2 y STIR con refuerzo periférico del contraste (Fig.10 ). Los límites son difusos, por infiltración de los tejidos vecinos, a veces con lisis ósea (38) (39). En las imágenes del KHE, son característicos el engrosamiento cutáneo y el patrón reticulado subcutáneo, que no se ve en los Hemangiomas Infantiles ni en los Congénitos (33) (Fig 10)

La biopsia debe ser realizada con precaución por el riesgo de sangrado en pacientes coagulopáticos. La histología característica es: proliferación de neovasos de tamaño variable y cortes en semiluna o en “ranura” (“slit like”), formando nódulos que infiltran los tejidos blandos. El endotelio muestra células fusiformes (“spindle cells”), sin atipías. Hay depósitos de hemosiderina en el endotelio y en el estroma, microtrombos y dilataciones de canalículos linfáticos (linfangiomatosis) (39). Las células fusiformes (“spindle cells”) son positivas en la inmunohistoquímica para los marcadores CD34, CD31 y SMA ( **S**mooth **M**uscle **A**ctin). Hay focos positivos para marcadores de proliferación como el Ki-67 (38). A diferencia de los Hemangiomas Infantiles, el KHE no expresa el GLUT 1 (26).

### **EL Fenómeno Kasabach-Merrit (KM)**

Fue descrito en 1940 (32). Es una coagulopatía por atrapamiento plaquetario y consumo de factores. Es característico del KHE de tamaño mayor a 8 cm (39). Se da también en otras anomalías vasculares infrecuentes, como el Hemangioma congénito RICH, la Malformación Venoso Linfática, la Linfangiomatosis Kaposiforme, la Angiomatosis Cutánea Visceral con trombocitopenia y en el Hemangiopericitoma (30) (39). El Hemangioma infantil “difuso” hepático ya mencionado, puede provocar una coagulopatía similar al Fenómeno de KM (26).

El Fenómeno KM, no ocurre en los frecuentes Hemangiomas Infantiles (31) (36) (41).

En el Fenómeno de KM, se observa trombocitopenia ( $< 10.000$  plaquetas /ml), hipofibrinogenemia y aumento sérico de dímero D ( $>$  de  $500$  ng/ml), que es el producto de partición de la fibrina, por acción de la plasmina, en situación de trombosis. El neonato presenta púrpura trombocitopénica, hemorragias, anemia e inestabilidad hemodinámica.

La mortalidad es del 12% a 30% (25) (39). La ubicación retroperitoneal del KHE, la afectación de vísceras sólidas y el gran tamaño, son los condicionantes de una mayor morbimortalidad.

La resección quirúrgica de un KHE con Fenómeno de KM, suele ser impracticable, por el tamaño del tumor, su ubicación y la infiltración de estructuras vecinas (39) (41).

Un KHE menor de  $8$  cm, puede no desencadenar el fenómeno de KM ("KHE no-coagulopáticos") (38)(39) y la observación es la mejor opción. El KHE, como otras neoplasias vasculares benignas, tiende a retrogradar en pocos años, aunque algunos tumores, permanecen estables (38) (39) (41). Los KHE pequeños pueden extirparse, si se considera que la secuela quirúrgica será preferible a la que cicatriz que dejará el tumor al retrogradar (25) (39).

La alta mortalidad del Fenómeno de KM, plantea la necesidad de una terapéutica agresiva en neonatos o lactantes y se han utilizado diferentes tratamientos médicos (25)(39)(41). Una encuesta realizada en 2013, en 27 centros especializados en anomalías vasculares de Norteamérica, mostró una falta de uniformidad en el tratamiento médico utilizado (42).

Los corticoides (Prednisona en dosis de  $2-4$  mg/kg/día), asociados o no a la Vincristina (en dosis de  $0,05$  mg/kg ó  $1$  mg/m<sup>2</sup> / 15 semanas) y el ya poco utilizado interferón alfa 2a, han tenido resultados variables e inconsistentes. Los efectos secundarios de los corticoides son conocidos (39) (41). El interferón alfa produce diplejía espástica, especialmente en niños menores de 1 año. La vincristina, como inmunosupresor, implica riesgo de sepsis, entre otros efectos indeseados.

En algunos KHE con Fenómeno de KM, se ha utilizado la asociación VAT ( **V**incristina + **A**spirina ( $10$ mg/kg/día) +**T**iclopidina ( $10$ mg/kg/día) (43) (30). En otros fue utilizada como complemento terapéutico, la embolización arterial selectiva del tumor con microsferas, para lograr la resolución rápida de la inestabilidad hemodinámica propia del Fenómeno KM (37) (44). Algunos refieren

que la embolización, tiene sólo beneficios temporarios, reduciendo el tamaño, la turgencia, el dolor y el atrapamiento plaquetario (33).

La transfusión de concentrado de plaquetas no está indicada, salvo que el niño tenga un sangrado masivo, trombocitopenia < 10.000/ml y riesgo de vida. El aporte de plaquetas, puede desencadenar mayor consumo de factores de coagulación y transformar la Coagulación Intravascular Localizada en el tumor (LIC sigla de: **L**ocalized **I**ntravascular **C**oagulation), en una Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

Desde hace años, se buscan drogas antiangiogénicas con menores efectos secundarios.

El propranolol es un bloqueador beta adrenérgico con efecto antiangiogénico, aplicable sobre todo a los Hemangiomas Infantiles. Parece más efectivo en los niños pequeños. Se administra por vía oral en el pico inicial de la etapa proliferativa del Hemangioma Infantil, en general a las 5 – 8 semanas de edad (35). Su uso comenzó en el 2008 y es cada vez más difundido, aunque se carece todavía de estudios de alto impacto, que avalen el uso irrestricto. Especialmente se carece de estudios sobre el propranolol en prematuros, que tienen una alta incidencia de Hemangiomas Infantiles (35).

En una revisión sistemática realizada en el 2012, se encontró que el propranolol fue efectivo en el 98% de los casos, con efectos secundarios manejables (disturbios en el sueño, hipotensión, bradicardia, hipoglucemia) y un efecto rebote en 17% de los casos (35) (45).

Recientemente se ha utilizado la Rapamicina como antiangiogénico (Sirolimus ®, Rapamune ®). Es un inhibidor de m-TOR (sigla en inglés de: **m**ammalian **T**arget **O**f **R**apamycin). La dosis es de 0,1 mg/kg/día (30) (45) (46) (47) (48) (49). Se ha empleado también otro inhibidor m-Tor, como el Everolimus (50).

La Rapamicina es un macrólido con efecto antibacteriano y antifúngico. Su acción inmunosupresora se basa en la inhibición de los linfocitos T. Se utiliza desde hace años en los pacientes con trasplante renal.

Puede favorecer las infecciones y tendría alguna relación con el desarrollo de linfomas o cáncer de piel. Algunos pacientes presentan dolor abdominal, náuseas y diarrea. Se le atribuye efecto depresor de la médula ósea y hepatotoxicidad, expresada por colestasis, elevación de transaminasas y disbalance sérico de los lípidos (51).

Actualmente, hay en curso un estudio clínico dirigido por la Dra. Denise Adams del Hospital de Niños de Cincinnati, para determinar la utilidad del Sirolimus® como antiangiogénico, aplicable a pacientes con KHE con o sin fenómeno de KM. Se aplicará también a pacientes con Malformaciones Capilares-Venosas-Linfáticas (CVLM), el antes mencionado síndrome de Klippel-Trenaunay, a niños con Malformaciones Venosas Linfáticas (VLM), síndromes de “sobrecrecimiento” como el CLOVES y otras anomalías vasculares complejas (52).

Falta aún saber el resultado de estos estudios para considerar al Sirolimus® como terapia antiangiogénica de elección en situaciones de alta morbi-mortalidad, como el fenómeno de KM en neonatos con KHE.

### **Avances en el tratamiento de la Enterocolitis Necrosante Neonatal (NEC) (Lenta incorporación de la alimentación enteral en prematuros pequeños )**

La Enterocolitis Necrosante Neonatal (NEC, por las conocidas siglas en inglés de: neonatal **N**ecrotizing **E**ntero**C**olitis), afecta a alrededor del 10% de los prematuros de <1.500 g, aunque puede ocurrir también en recién nacidos de término. La mortalidad es variable entre 15-50%, según la serie que se analice.

Se asume en este texto, que el lector conoce los predisponentes, la presentación clínica y el manejo médico-quirúrgico de la NEC.

Se ha planteado que la incorporación tardía de la alimentación oral en prematuros, podría reducir el riesgo de NEC (1)

Hasta el año 2011, faltaban estudios randomizados y metaanálisis, que permitieran afirmar la conveniencia de incorporar la alimentación neonatal en prematuros, en forma tardía y luego con lenta progresión, para prevenir la aparición de NEC. Esto implica aumentar el tiempo de alimentación parenteral y sus riesgos (2) (3)

Resulta interesante el estudio prospectivo, aunque no randomizado, realizado en 2013 en el Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio, EEUU. (4). En ese centro, la incidencia histórica de NEC en prematuros de <1.500 g, era de 7% - 9% y la mortalidad entre 15% y 30%.

---

Se aplicó un protocolo de iniciación tardía y progresión lenta de alimentación enteral, utilizando leche de la “propia madre” o en su defecto, fórmula. Las siglas de este protocolo fueron SSEF (por: **S**tandardized **S**low **E**nteral **F**eeding).

El SSEF fue aplicado en 125 prematuros, agrupados según su peso, en < 750 g y de entre 750 y 1000 g. El grupo control se formó con 294 prematuros comparables (grupo histórico), en los que se inició alimentación enteral precozmente e incrementos más rápidos del volumen aportado.

La incidencia de NEC fue 50% menor en los dos grupos en los que se usó el protocolo SSEF, respecto del grupo control (5,6% vs 11,2% (p: 0.10) ). En el grupo de < 750 g , la diferencia fue aún mayor ( 2,1% vs 16,2% , (p<0.01) ) y la mortalidad relacionada con NEC en este grupo, fue llamativamente menor respecto del grupo control (12,8% vs 29,5%).

La aparición de NEC fue más tardía cuando se utilizó el protocolo SSEF (60 días vs 30 días) y la necesidad de cirugía fue también menor en ambos grupos estudiados, comparándolos con el grupo control (1,6% vs 4,6%)

El protocolo SSFE puede resumirse así:

Los prematuros de <750 g , no recibieron alimentación enteral por 14 días. Luego se les administró alimentación “trófica” inicial por 7 días. Posteriormente se incrementó el aporte en 0.5 ml cada 48hs.

Los prematuros de entre 750-1000 g , no recibieron alimentación enteral por 7 días, luego alimentación “trófica” sin incremento por 7 días, seguido de aumentos de 0.5 ml. cada 24 hs.

Los prematuros del grupo control, recibieron alimentación precoz e incrementos de 15-20 ml diarios, llegaron en un rango de 16 a 22 días a una alimentación oral completa.

En el protocolo SSFE, los niños de más de 750 g , tardaron entre 32 a 36 días en alcanzarla y los de <750 g , tardaron entre 44 a 52 días.

El ingreso en el protocolo, no prolongó la internación de los niños en estudio y su evolución posterior fue similar al grupo control.

Aunque faltan estudios randomizados que permitan, un meta-análisis, para afirmar la indicación, el comentario de esta experiencia resulta interesante.

### **Bibliografía Parte 1**

- (1) Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: a new name for an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002; 41 (Suppl 2):424-31.
- (2) Timothy Crombleholme T, et al. Congenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM). *Fetology :Diagnosis and Management of the Fetal Patient*. <http://coloradofetalcarecenter.childrenscolorado.org/conditions/congenital-pulmonary-airway-malformation-cpam/introduction>. Acceso Marzo 2015
- (3) Derderian SC, Coleman AM, Jeanty C , Lim FY, Shaaban AM, Farrell JA, Hirose S, MacKenzie TC, Lee H. Favorable outcomes in high-risk congenital pulmonary airway malformations treated with multiple courses of maternal betamethasone. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 515–518
- (4) Giubergia V, Barrenechea M, Siminovich M, Pena HG, Murtagh P. Congenital cystic adenomatoid malformation: clinical features, pathological concepts and management in 172 cases. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88 :143-148.
- (5) Ng C, Stanwell J, Burge DM, et al. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations *Arch Dis Child* 2014;99:432–437.
- (6) Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, et al. Neonatal Outcomes of Prenatally Diagnosed Congenital Pulmonary Malformations. *Pediatrics* 2014;133:e1285. DOI: 10.1542/peds.2013-2986 <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/5/e1285.full.html>. Acceso Marzo 2015.

(7) Heinen FL, Elmo G, Bailez MM, Vallone P, Illia R, Solana C, Stoisa D, De Luca S. Masas Quísticas Expansivas en el Tórax y el Abdomen en un feto. Tratamiento Minilvasivo Postnatal. Arch Argent Pediatr 2004; 102:67-71

(8) Heinen FL. Malformación Adenomatosa Microquística Pulmonar en un feto. Seguimiento Prenatal y Cirugía Neonatal. VIII Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires. 14-16 de Octubre de 2004

(9) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake A, Johnson M, Adzick NS. Cystic Adenomatoid Malformation. Volume Ratio Predicts Outcome in Prenatally Diagnosed Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung. J Pediatr Surg 2002; 37:331-338

(10) Nasr A, Himidan S, Pastor AC, et al. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma?. J Pediatr Surg 2012; 45:1086–1089.

(11) Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009; 94:73-76.

(12) Vu LT, Farmer DL, Nobuhara KK, et al. Thoracoscopic versus open resection for congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. J Pediatr Surg 2008; 43:35–39.

(13) Rothenberg SS, Kuenzler K, Middlesworth W, Kay, S, Yoder S, Shipman K, Rodriguez R, Stolar C. Thoracoscopic lobectomy in infants < 10 Kg with prenatally diagnosed cystic lung disease. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2011; 21:181-184

(14) Rothenberg SS, Middlesworth W, Kadanne-Chiweshe, et al: Two decades experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children, standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery. J Laparoendosc Adv Surg 2014. DOI: 10.1089/lap.2014.0350

<http://labroots.com/user/publications/detail-search/ipi/Pubmed/id/25560086/title/two-decades-of-experience-with-thoracoscopic-lobectomy-in-infants-and-children%3A-standardizing-techniques-for-advanced-thoracoscopic-surgery>. Acceso Marzo 2015

(15) Rahman N, Lakhoo K. Comparison between open and thoracoscopic resection of congenital lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009; 44:333–336.

(18) Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, Fujiwara T, et al. Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24: 1111-1115.

(19) Lo AY, Jones SA. Lack of consensus among Canadian pediatric surgeons regarding the management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2008; 43:797–799.

(20) Chetcuti PAJ, Crabbe DCG. CAM lungs: the conservative approach. *Arch of Dis Child* 2006; 91:463–464

(21) Jaffé A, L S Chitty LS. Congenital cystic adenomatoid malformations may not require surgical intervention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; 91:464

(22) Conforti A, Aloï I, Trucchi A, Morini F, Nahom A, Inserra A, Bagolan P. Asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: is it time to operate? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138:826-30

(23) Sui-Ling Liao SL, Lai SH, Hsueh Ch , Wong KS . Comparing Late-onset and Neonatally-diagnosed Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung. *Chang Gung Med J* 2010; 33:36-43

(24) Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, et al. Systemic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1027–33.

(25) Marler J , Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. Clin Plastic Surg 2005; 32: 99–116

(26) Behr GG, Johnson C. Vascular Anomalies: Hemangiomas and Beyond-Part 1, Fast-Flow Lesions. AJR 2013;200: 414-422  
<http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.11.7852> . Acceso Marzo 2015

(27) Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982; 69 : 412-422.

(28) North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr: GLUT1: a newly discovered Immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol 2000; 31: 11-22.

(29) Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. Plast Reconstr Surg 2011; 127:347–351

(30) Dra. Heloisa G. do A. Campos. Hospital A C Camargo – FAP, Brasil. Comunicación personal en foro de Cirugía Pediátrica : [gcipe@googlegroups.com](mailto:gcipe@googlegroups.com)

(31) Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Introduction : ISSVA Classification In Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations, New York. Cambridge University Press 2007. <http://www.cambridge.org> . Acceso Marzo 2015

(32) Duncan IC, Fourie PA. Vascular malformations part 2-current classification of vascular malformations. S Afr J Radiol 2004  
<http://www.ajol.info/index.php/sajr/article/viewFile/44580/28083>. Acceso Marzo 2015

(33) Behr GG, Johnson CM. Vascular Anomalies: Hemangiomas and Beyond-Part 2, Slow-Flow Lesions. AJR 2013; 200:423-436

(34) Lobo-Mueller E, Amaral JG, Babyn PS, Wang Q, Philip J. Complex Combined Vascular Malformations, and Vascular Malformation Syndromes Affecting the Extremities in Children. *Semin Musculoskeletal Radiol* 2009;13:255-275

(35) Goelz R, et al. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014;0:F1–F7. doi:10.1136/archdischild-2014-306197  
<http://fn.bmj.com/search?fulltext=Incidence+and+treatment+of+infantile+haemangioma+in+preterm+infants&submit=yes&x=11&y=9>. Acceso Marzo 2015

(36) Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol*. 1997; 133:1573-8.

(37) Garcia Monaco R, Giachetti A, Peralta O, Napoli N et al. Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: Successful Treatment with Embolization and Vincristine in Two Newborns. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23:417–422.

(38) Rekhi B, Sethi S, Kulkarni SS, Jambhekar NA. Kaposiform Hemangioendothelioma in tonsil of a child associated with cervical lymphangioma: a rare case report. *World J Surg Oncol* 2011, 9:57. <http://www.wjso.com/content/9/1/57>

(39) Gruman A, Liang MG, Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE, Kozakewich HPW, Blei F, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:616-22.)

(40) Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have “true” hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130:631-40

(41) Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson R, Burrows P. Thrombocytopenic Coagulopathy ( Kasabach-Merritt Phenomenon) is Associated with

Kaposiform Hemangioendothelioma and Not with Common Infantile Hemangioma. *Plast. Reconstr. Surg* 1997;100: 1377-1386

(42) Tlougan BE, Lee M, Drolet B, Frieden I, Adams DM, et al. Medical Management of Tumors Associated With Kasabach-Merritt Phenomenon: An Expert Survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35: 618-622

(43) Vivas-Colmenares GV, Ramírez-Villar GL, Bernabeu-Wittel J, Matute de Cardenas JA, Fernandez-Pineda I. The importance of early diagnosis and treatment of kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon. *Dermatol Pract Concept*. 2015; 30: 91-3.  
doi: 10.5826/dpc.050118. eCollection 2015.

(44) Komiyama M, Nakajima H, Kitano S, Sakamoto H, Kurimasa H, Ozaki H. Endovascular treatment of huge cervicofacial hemangioma complicated by Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 26-30.

(45) Hermans, DJJ, van Beynum IM, van der Vijver RJ, Jan Schultze KL et al. Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Syndrome: A New Indication for Propranolol Treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 171–173.

(46) Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, Woosley J, Morrell DS. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55: 1396-8.

(47) Jahnel J, Lackner H, Reiterer F, Urlesberger B, Urban C. Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: From Vincristine to Sirolimus. *Klin Padiatr* 2012; 224: 395-397

(48) Kai L, Wang Z, Yao W, Dong K, Xiao X. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:471-476

(49) Schroeder U, Lauten M, Stichtenoth G, Gebhard MPE, Buchholz M et al Laryngomalacia and complicated, life-threatening mTOR-positive Kaposiform hemangioendothelioma cured by Supraglottoplasty and sirolimus. *Klin Padiatr* 2014 ;226: 362-368.

(50) Uno T, Ito S, Nakazawa A, Miyazaki O, Mori T et al. Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. *Pediatr. Blood Cancer*, 2015; 62: 536–538.

(51) MedlinePlus.National Institutes of Health's Web site  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a602026.html>

(52) Novanews. <http://www.novanews.org/research/rapamycin-sirolimus-safety-in-complicated-vascular-anomalies>  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975819?term=Sirolimus+in+complicated+vascular+anomalies&rank=1>

(1) Springer SC, Annibale DJ. Necrotizing Enterocolitis.

<http://emedicine.medscape.com/article/977956-overview>. Acceso Febrero 2015.

(2) Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.

*Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3) .

DOI: 10.1002/14651858.CD001241.pub3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412870>. Acceso 16/2/2015

(3) Harding A. Slow Feeding Helps Prevent NEC in Smallest Preterm Infants.

*Medscape Medical News* 2014, 27- Oct

<http://www.medscape.com/viewarticle/833841>. Acceso 16/2/2015.

(4) Viswanathan S, McNelis K, Super D, Einstadter D, Groh-Wargo S, Collin M. A Standardized Slow Enteral Feeding Protocol and the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 20 : 1-11. DOI: 10.1177/0148607114552848

<http://pen.sagepub.com/content/early/2014/09/29/0148607114552848>. Acceso 16/3/2015