Factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita

Risk factors associated with mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una anomalía que ocurre en 1 de cada 2500-4000 recién nacidos (RN).1 La mortalidad global es del 40 % al 60 %, y la morbilidad respiratoria, del 15 % al 25 %. El 85-90 % de las lesiones son izquierdas y un 30-40 % de los casos presentan cromosomopatías o síndromes genéticos y anomalías asociadas que aumentan la mortalidad.2,3

La hipoplasia pulmonar es uno de los determinantes de la morbimortalidad, por lo cual la predicción basada en factores de riesgo prenatales se focalizó en imágenes de ultrasonido y resonancia magnética nuclear de pulmón.4-7 El índice pulmón-cabeza observado sobre el esperado (observed/expected lung-to-head ratio; OE-LHR, por sus siglas en inglés) es la herramienta más utilizada para estimar el riesgo prenatal. Se validó exclusivamente para pacientes con HDC izquierda aislada y es un marcador de hipoplasia pulmonar.8

El OE-LHR se combina con la presencia de hígado en el tórax para estimar el grado de hipoplasia pulmonar y predecir la sobrevida posnatal. Así, los pacientes con un OE-LHR < 15 % presentan hipoplasia pulmonar extrema sin reporte de sobrevivientes; con OE-LHR del 15-25 %, presentan hipoplasia pulmonar grave con supervivencia del 20 %; con OE-LHR del 26-35 % y del 36-45 % con hígado en el tórax presentan hipoplasia pulmonar moderada con supervivencia del 30-60 %.
Finalmente, los fetos que tienen OE-LHR > 45 % y del 36-45 % con hígado en el abdomen presentan hipoplasia pulmonar leve y sobreviven más del 75 %.9

Existe una herramienta para estratificar a los pacientes en categorías con diferente riesgo de muerte en la etapa posnatal inmediata. Esta fue validada por el Grupo de Estudio sobre Hernia Diaphragmática Congénita (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, CDHSG).10 El modelo incluye las siguientes variables: apgar al 5º min < 7, cardiopatía congénita y/o anomalías cromosómicas, hipertensión pulmonar (HTP) grave diagnosticada por ecocardiografía y pequeño para la edad gestacional (PEG). De este modo, se identifican 3 grupos con diferente probabilidad de morir: puntaje 0, bajo riesgo (< 10 %); puntaje 1-2, riesgo intermedio (el 25 %) y puntaje ≥ 3, riesgo alto de mortalidad (el 50 %).

La HTP se presenta en la etapa posnatal como expresión de alteraciones en la vasculatura pulmonar. Sin embargo, es difícil predecir HTP prenatalmente con las herramientas disponibles en la actualidad.3 En la etapa posnatal, se debe realizar un ecocardiograma doppler color para estimarla.11 La HTP se relaciona directamente con el grado de hipoxemia, indicador de mortalidad a corto plazo.12

En nuestro medio, los estudios publicados sobre HDC son escasos,13 lo cual hace necesario remitirse a la bibliografía internacional. Podría ser de utilidad difundir la experiencia propia al trabajar en un centro con un programa de atención de embarazos de alto riesgo y contar con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nivel III B, que puede reunir una casuística importante para realizar el presente estudio. El objetivo primario fue identificar factores de riesgo asociados a mortalidad dentro del período neonatal en un grupo de pacientes con diagnóstico de HDC. El objetivo secundario fue estimar la mortalidad ajustada por riesgo prenatal en el subgrupo de pacientes portadores de hernia diafragmática congénita izquierda (HDCI) aislada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional y analítico sobre una cohorte retrospectiva.

Población: Se incluyeron consecutivamente todos los RN con HDC que tuvieron seguimiento prenatal y nacieron en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre 2011 y 2018.

Criterios de exclusión: Los RN en quienes se adecuó el tratamiento desde su nacimiento solo fueron incluidos para el cálculo de la mortalidad global. Para mortalidad ajustada por riesgo prenatal, se excluyeron los RN con HDC derecha, malformaciones mayores asociadas y/o anomalías cromosómicas, y los pacientes sin registro del OE-LHR.

Recolección de datos: Se creó una base de datos que incluyó variables recabadas de una fuente secundaria de recolección prospectiva. Ante un dato faltante, se recurrió a la historia clínica electrónica (HCE). Se recabaron las siguientes variables: peso de nacimiento (PN), edad gestacional (EG), sexo, vía de nacimiento, tipo de ventilación mecánica (VM convencional y/o alta frecuencia: VAFO) al inicio (en las primeras 12 horas de vida) y en la internación, surfactante, óxido nítrico inhalado (ONi), ingreso a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), índice de oxigenación (IO) inicial (el primero disponible dentro de las 12 horas de vida), complicaciones durante la internación (sepsis confirmada o clínica, neumotórax y/ o quilotórax), componentes de las herramientas de predicción prenatal (OE-LHR definido como porcentaje de volumen pulmonar contralateral a la lesión observado sobre el esperado para cada EG, presencia de hígado en el tórax) y posnatal. Se definió HTP grave por ecocardiograma realizado dentro de las primeras 24 h de vida, según flujos a través del ductus y el foramen oval.

Análisis estadístico: Para las variables continuas, se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión, reportadas sobre la base de su distribución. Para las variables categóricas, se calcularon las medidas de frecuencia y se reportaron como porcentaje. Se realizó un análisis univariado para establecer una asociación entre las variables estudiadas y la mortalidad. Para las variables continuas, se utilizó el t-test o el test no paramétrico según distribución. Para las variables categóricas, se utilizó chi² o test de Fisher según correspondiera.

Se realizó un análisis multivariado para establecer si los componentes de las herramientas de predicción pre- y posnatal se comportaron como variables independientes asociadas a mortalidad. Se incluyeron las variables OE-LHR e HTP grave, debido a que ambas mostraron asociación significativa en el análisis univariado. Este solo se realizó en pacientes con HDCI aislada, por estar validado el OE-LHR solo en esta población. Se reportó el odds ratio (OR) crudo y ajustado con los intervalos de confianza del 95 %
y los valores de $p$ correspondientes.

Se realizó una curva de característica operativa del receptor (receiver operating characteristic; ROC, por sus siglas en inglés); se reportó el área bajo la curva (ABC) y el test de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo. Para calcular la mortalidad ajustada por riesgo prenatal, se realizó una razón entre la mortalidad observada en nuestra población y la media “esperada” según el OE-LHR de cada paciente. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de la Institución.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, nacieron 16 285 RN, de los cuales 55 tuvieron HDC. La incidencia fue del 3,4 ‰, lo que equivalió a una media de 7 casos anuales con una mortalidad global (que incluía a los 2 pacientes que recibieron adecuación del tratamiento al nacer) del 45 %. En la Figura 1, se observa el flujo gram de pacientes.

En la Tabla 1, se presentan las características basales de los pacientes incluidos. La supervivencia para los pacientes con HDCI aislada fue del 59 % y, para los malformados y/o sindromáticos, de un 36 %. En cuanto a los pacientes que solo presentaron cardiopatía congénita (CC) como malformación asociada (n = 6), sobrevivieron 2.

En cuanto al soporte respiratorio, 45 pacientes requirieron VAFO; 36 pacientes recibieron ONi, y 3 pacientes ingresaron en ECMO. La indicación de ECMO fue preoperatoria en 2 pacientes. El tercer paciente requirió ECMO posquirúrgica en el contexto de escape aéreo y reagudización de su HTP, y sobrevivió al egreso hospitalario. En 16 pacientes, se administró surfactante pulmonar. Alcanzaron la instancia quirúrgica 35 pacientes; 14 presentaron quilotórax como complicación posquirúrgica, y fallecieron 5 pacientes en el período posoperatorio.

TABLA 1. Características basales de la población (n = 53)

| Tipo de hernia diafragmática | Izquierda aislada, n (%) | Malformaciones asociadas, n (%) |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RIC: rango intercuartilo 25-75; DE: desvío estándar. |

**Figura 1. Flujograma de pacientes**
En la Tabla 2, se presenta el análisis univariado. Comparado con el de los sobrevivientes, el grupo de pacientes fallecidos tuvo estadísticamente menor EG y PN. La administración de ONi, surfactante, el IO inicial y el requerimiento de VAFO dentro de las 12 h de vida fue mayor en los pacientes que fallecieron. En la Tabla 3, se observan los componentes de las herramientas de predicción pre- y posnatal comparadas según mortalidad. El grupo de pacientes fallecidos tuvo mayor frecuencia de hígado en el tórax e HTP grave. Además, tuvo tendencia a presentar menor apgar al 5° minuto y a tener una malformación / o síndrome genético asociado. El OE-LHR y el puntaje posnatal fueron estadísticamente diferentes entre ellos.

Se realizó un análisis multivariable que incluyó, en el modelo, las variables OE-LHR e HTP grave, es decir, tanto variables de predicción pre- como posnatal. En la Tabla 4, se muestra el OR crudo y ajustado, y el ABC de la curva ROC. El diagnóstico posnatal de HTP grave demostró ser un factor de riesgo independiente de mortalidad ajustado por el OE-LHR. El test de Hosmer-Lemeshow de este modelo fue significativo (p = 0,53).

### Tabla 2. Análisis univariado. Variables demográficas y de evolución posnatal según la mortalidad

| Variables                          | Sobrevivientes, n = 30 | Fallecidos, n = 23 | Valor de p |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------|------------|
| EG, sem.; media (RIC)             | 39 (38-39)              | 38 (36-38)         | 0,017***** |
| PN, g; media (DE)                 | 3204 (± 382)            | 2848 (± 593)       | 0,013**    |
| Sexo femenino, n (%)              | 13 (43,3)               | 16 (69,5)          | 0,057*     |
| Parto vaginal, n (%)              | 10 (33,3)               | 5 (21,7)           | 0,54†      |
| HDCI aislada, n (%)               | 25 (83)                 | 14 (60,9)          | 0,11†      |
| Cardiopatía congénita, n (%)      | 2 (6,7)                 | 4 (17,4)           | 0,38†      |
| VAFO, n (%)                       | 22 (73,3)               | 23 (100)           | 0,007†     |
| Surfactante, n (%)                | 3 (10)                  | 13 (56,5)          | 0,001†     |
| ONi, n (%)                        | 14 (46,6)               | 22 (95,6)          | 0,001†     |
| ARM inicial, n (%)                | 19 (63,3)               | 2 (8,7)            | 0,001†     |
| VAFO inicial, n (%)               | 11 (36,6)               | 21 (91,3)          | 0,001†     |
| IO inicial; media (RIC)           | 6,7 (4-10,5)            | 25,2 (15,7-31)     | 0,001***   |
| Sepsis, n (%)                     | 15 (50)                 | 8 (34,8)           | 0,27       |
| Quilotórax, n (%); n = 35         | 10 (33,3)               | 4 (80)             | 0,13†      |
| Neumotórax, n (%)                 | 7 (23,3)                | 5 (21,7)           | 0,89†      |

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; HDCI: hernia diafragmática congénita izquierda; VAFO: ventilación de alta frecuencia; ONi: óxido nítrico inhalado; ARM: asistencia respiratoria mecánica; IO: índice de oxigenación; RIC: rango intercuartíllo 25-75; DE: desvío estándar. (*) Chi². (†) Fisher. ** T-test. *** Mann-Whitney.

### Tabla 3. Análisis univariado. Componentes de herramientas de predicción pre- y posnatal

| Variables                          | Sobrevivientes, (n = 30) | Fallecidos, (n = 23) | Valor de p |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|------------|
| OE-LHR % (mediana y RIC); n = 36   | 48 (35-66)               | 36,5 (31-41)         | 0,04***    |
| Hígado en el tórax, n (%)         | 12 (40)                  | 17 (73,9)            | 0,014*     |
| PEG, n (%)                        | 2 (6,7)                  | 5 (21,7)             | 0,21†      |
| Apgar al 5° min < 7, n (%)         | 2 (6,9)                  | 7 (30,4)             | 0,06†      |
| HTP grave, n (%)                  | 11 (36,6)                | 19 (86,3)            | 0,001†     |
| Malformación asociada, n (%)       | 5 (16,7)                 | 9 (39,1)             | 0,11†      |
| Puntaje posnatal, mediana (RIC)    | 1,5 (0-2)                | 2 (2-3)              | 0,001***   |

OE-LHR: índice pulmón-cabeza observado/esperado; PEG: pequeño para la edad gestacional; HTP: hipertensión pulmonar; RIC: rango intercuartíllo 25-75. (*) Chi². (†) Fisher. ** T-test. *** Mann-Whitney.

### Tabla 4. Análisis multivariado que evalúa factores asociados a mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita izquierda aislada (n = 36)

| Variable                          | Análisis univariado | Análisis multivariado |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
|                                  | OR (IC 95%)         | Valor de p            | ORa (IC 95 %) | * Valor de p |
| OE-LHR                           | 0,94 (0,88-0,99)    | 0,04                   | 0,96 (0,89-1,02) | 0,28     |
| HTP grave                        | 12 (2,2-70)         | 0,004                  | 6,4 (1,02-40)   | 0,047    |

OE-LHR: índice pulmón-cabeza observado/esperado; HTP: hipertensión pulmonar; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza. Área bajo la curva ROC: 0,81. Pseudo-R² = 0,21.
Por último, se calculó la mortalidad observada sobre la esperada de acuerdo con la herramienta de predicción prenatal (n = 36). La mortalidad global esperada fue del 31,5 %, mientras que la observada fue del 33,3 %, que arrojó una razón de 1,05.

DISCUSIÓN
Según los resultados en nuestra Unidad, hay un neonato portador de HDC cada 300 nacimientos. Esto refleja una incidencia mayor que la reportada por estudios epidemiológicos1,2,14,15 por ser un centro de derivación fetal. Existe bibliografía que demuestra que la sobrevida es mayor en los centros con alto volumen de pacientes con HDC, lo que puede explicar parcialmente la variación en la mortalidad en estos pacientes.16,17

En las últimas décadas, se han incorporado diversas estrategias que mostraron un incremento en la sobrevida, como estabilización inicial, cirugía diferida, el uso de VAFO, ONi y ECMO, entre otras.2,18-20 Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de sobreestimación en las tasa de supervivencia por sesgo de selección, al ignorar la mortalidad oculta (muertes fetales y neonatales inmediatas antes del traslado).5 Por ejemplo, Javid y cols., (Canadian Neonatal Network) reportaron una supervivencia global del 82 % sin incluir a los pacientes más graves que fallecían antes del traslado o durante él y los que eran directamente admitidos en Terapia Pediátrica para ECMO.17 La supervivencia global de nuestra cohorte se encuentra dentro del rango de la variabilidad reportada por estudios epidemiológicos: Colvin y cols., Australia,2 del 52 %; Harting y cols., CDHSG,21 sobrevida del 68 %. Nuestros resultados corresponden exclusivamente a pacientes nacidos en nuestro Hospital, por lo que representarían una tasa de supervivencia libre de selección de casos.

Se identificaron diversos factores de riesgo asociados a mortalidad. Los pacientes fallecidos fueron más inmaduros y de menor PN comparados con el grupo de sobrevivientes, similar a lo reportado por diferentes autores.2,21,22 No obstante, hay otros artículos, incluso una revisión sistemática, que no muestran tal diferencia.23,24 La EG de nuestra cohorte se encontró dentro del rango del temprano. La bibliografía disponible pareciera insuficiente para establecer un momento óptimo para el nacimiento. Stevens y cols.,25 concluyen que el nacimiento a las 37-38 semanas se asocia a una mayor supervivencia comparadas con las 39-41 semanas, mientras que Hutcheon y cols., muestran lo contrario.26 El consenso europeo recomienda planificarlo a una EG de 39 semanas en un centro terciario de alto volumen.27

Los pacientes con HDC y malformaciones asociadas tienen peor pronóstico.1,2,14 El CDHSG reportó una incidencia global de defectos cardíacos en pacientes con HDC del 17,8 %.28 Los más frecuentes fueron la hipoplasia de cavidades izquierdas y la coartación de aorta con sobrevida del 14 % y del 46 %, respectivamente. Esta fue mayor para aquellos con lesiones obstructivas derechas.28 De manera similar a lo reportado, en nuestro estudio, los pacientes con malformaciones asociadas y/o síndromes tuvieron casi el doble de mortalidad comparada con los portadores de HDCI aislada.

En cuanto a los cuidados recibidos, los pacientes fallecidos en nuestro trabajo recibieron más frecuentemente VAFO, ONi y surfactante pulmonar. Esto podría deberse a mayor gravedad y al uso de terapias de rescate. Asimismo, el grupo de fallecidos requirió, con más frecuencia, VAFO inicial, mientras que los sobrevivientes recibieron significativamente más VM convencional. Un trabajo multicéntrico aleatorizó a 171 pacientes portadores de HDC con 34 semanas de EG o mayor a recibir VM convencional o VAFO. Si bien no encontraron diferencias en el resultado primario de muerte/displasia broncopulmonar, el grupo que recibió VAFO tuvo más tiempo de VM y más requerimiento de drogas vasoactivas, sildenafil, ONi y ECMO.29

Un estudio que realizó un análisis multivariado encontró asociación independiente entre la administración de surfactante pulmonar y mortalidad. Más allá del diseño observacional, concluyeron que no aportaba beneficio alguno.30 El metaanálisis sobre utilización de ONi en RN con HTP mostró que, en el subgrupo de pacientes con HDC, el ONi no disminuyó el resultado muerte/uso de ECMO.31 No obstante, el Consenso del Consorcio Europeo sobre HDC, recomienda considerar su utilización si existe evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o ductus, IO por encima de 20 y/o diferencia de saturación pre-/posductal mayor del 10 %, con constancia ecocardiográfica de buena función del ventrículo izquierdo.27

Las patologías neonatales con mayor requerimiento de ECMO incluyen el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), HDC, HTP, sepsis, síndrome de...
dificultad respiratoria neonatal, entre otras. Con el advenimiento de alternativas terapéuticas, como el surfactante, el uso de VAFO y ONi, la indicación de ECMO ha disminuido drásticamente en esa población. En los pacientes con HDC, la indicación de ECMO es una estrategia de rescate ante la falla respiratoria grave observándose una reducción en la mortalidad temprana.

Un metaanálisis de estudios retrospectivos indicó una mayor tasa de sobrevida a corto y largo plazo en unidades que disponían de ECMO, que fue, en los registros de la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), hasta del 74 % al egreso hospitalario. El uso de ECMO en HDC ha ido disminuyendo, reservado para la estabilización preoperatoria de pacientes con criterios seleccionados. En nuestro centro, en donde el programa de ECMO respiratorio neonatal es de reciente comienzo, los pacientes han sido estrictamente individualizados para recibir esta terapia.

En cuanto a los componentes de predicción prenatal de mortalidad, el grupo de pacientes fallecidos tuvo un significativo mayor porcentaje de herniación hepática y un índice OE-LHR estadísticamente más bajo comparado con el grupo sobreviviente, de forma similar a los estudios en los que fueron desarrollados. En el presente trabajo, se observó una mortalidad similar a la esperada en pacientes con HDC aisladas, con lo cual, en esta cohorte de pacientes, el OE-LHR resultó, en principio, una herramienta de predicción precisa.

El puntaje posnatal y la HTP grave, además del IO, resultaron significativamente diferentes entre ambos grupos. En el análisis multivariado, el diagnóstico de HTP posnatal se asoció a mortalidad independientemente del OE-LHR, variable que perdió significancia estadística. Este hallazgo merece ser resaltado, ya que implica que, si bien la herramienta de diagnóstico prenatal es de gran utilidad, es prudente esperar hasta el nacimiento para poder realizar un mejor pronóstico. Dado que el comportamiento de la HTP y la disfunción ventricular son difíciles de conocer con anticipación, se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la discordancia ventricular y los cambios estructurales en el ventrículo izquierdo que pudieran predecir el deterioro cardiopulmonar al nacer. Se han propuesto métodos prenatales para estimar HTP, como el volumen pulmonar y la ecografía doppler color de las presiones en el circuito pulmonar, aunque aún se encuentran dentro del campo de la investigación.

El estudio tiene ciertas limitaciones. Por un lado, debido a su diseño, no es posible establecer causalidad entre los factores de riesgo estudiados y la mortalidad. Además, por el número de pacientes, no se puede descartar la presencia de un error de tipo II. Por otro lado, es el primer trabajo en nuestro medio que evalúa los factores que podrían entorPECecer la evolución. Resulta esencial el proceso de evaluación prenatal y posnatal para identificar factores y asesorar a las familias en cuanto a la necesidad de nacimientos en centros de tercer nivel para un abordaje multidisciplinario. Se puede concluir que, si bien hay varios factores asociados a mortalidad, en esta cohorte de pacientes, la HTP grave inmediata al nacer resulta determinante.

**REFERENCIAS**

1. Tovar JA. Congenital Diaphragmatic Hernia. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7(1):1.
2. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia: A Population-Based Study in Western Australia. Pediatrics. 2005; 116(3):e356-63.
3. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2003; 112(3 Pt 1):532-5.
4. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27(1):18-22.
5. Benachi A, Cordier A, Canne M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19(6):331-7.
6. Nawapun K, Eastwood M, Sandaite I, Dekoninck P, et al. Correlation of observed-to-expected total fetal lung volume with intrathoracic organ herniation on magnetic resonance imaging in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 46(2):162-7.
7. Zamora IJ, Olotoye OO, Cass DL, Fallon SC, et al. Prenatal MRI fetal lung volumes and percent liver herniation predict pulmonary morbidity in congenital diaphragmatic hernia (CDH). J Pediatr Surg. 2014; 49(5):688-93.
8. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, et al. 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(1):67-71.
9. Deprest JA, Flemmer AW, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14(1):8-13.
10. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, et al. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. Pediatrics. 2014; 134(2):e413-9.
11. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. J Pediatr. 2018; 197:17-22.
12. Mann P, Morris F Jr, Klein J. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. Am J Perinatol. 2012; 29(5):383-90.
13. Salas G, Reusmann A, Boglione M, Rubio M, et al. Hernia diafragmática congénita bilateral de diagnóstico tardío: reporte de un caso. Arch Argent Pediatr. 2016; 114(1):e29-31.

14. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic Characteristics of Congenital Diaphragmatic Hernia among 2.5 Million California Births, 1989-1997. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006; 76(3):170-4.

15. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29(3):276-83.

16. Grushka JR, Laberge J-M, Puligandla P, Skarsgard ED. Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. J Pediatr Surg. 2009; 44(5):873-6.

17. Javid PJ, Jakicis TJ, Skarsgard ED, Lee S. Survival rate in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Experience of The Canadian Neonatal Network. J Pediatr Surg. 2004; 39(5):657-60.

18. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. Eur J Pediatr Surg. 2001; 11(1):3-7.

19. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, et al. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2002; 37(8):1188-90.

20. Frenckner B, Ehrn H, Granholm T, Lindén V, et al. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. J Pediatr Surg. 1997; 32(8):1185-9.

21. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19(6):370-5.

22. Oh C, Youn JK, Han JW, Yang HB, et al. Predicting survival of congenital diaphragmatic hernia on the first day of life. World J Surg. 2018; 43(1):282-90.

23. Aihole J, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, et al. A clinical study on congenital diaphragmatic hernia in neonates: Our institutional experience. Indian Assoc Pediatr Surg. 2018; 23(3):131-9.

24. Vieira R, Pearse R, Rankin J. Mortality factors in infants with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review. Birth Defects Res. 2018; 110(16):1241-9.

25. Stevens TP, Van Wijngaarden EV, Ackerman KG, Lally PA, et al. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics. 2009; 123(2):494-502.

26. Hutcheon J, Butler B, Lisonkova S, Marquette G, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. BJOG. 2010; 117(13):1658-62.

27. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. Neonatology. 2016; 110(1):66-74.

28. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 2013; 162(1):114-9.e2.

29. Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen JV, Hout LdeJ, et al. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: a randomized clinical trial (The VICI-trial). Ann Surg. 2016; 263(5):867-74.

30. Van Meurs KV, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr. 2004; 145(3):312-6.

31. Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. J Perinatol. 2009; 29(Suppl 2):S63-7.

32. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. ASAIO J. 2017; 63(1):60-7.

33. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. Eur J Pediatr Surg. 2006; 16(6):385-91.

34. ECLS Registry Report, Extracorporeal Life Support Organization. International Summary. January, 2019. [Acceso: 4 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx.