



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**FACTORES DE RIESGO PARA MORBI-
MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA
ATENDIDOS EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL
EN 2014-2016**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. PERLA VIRGINIA SANTIAGO VÁZQUEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RAÚL VILLEGAS SILVA**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA REBECA GOMEZ CHICO
DIRECCION DE ENSEÑANZA



DR RAÚL VILLEGAS SILVA
ASESOR DE TESIS

Dedicatoria

A mis hijos Alejandro y Caleb mi principal motivación y apoyo en este camino.

A mi madre Berónica por el inmenso apoyo y amor que me ha impulsado en todo momento.

A hermanas Jazmín, Ana, Dennis y Azucena por la compañía y confianza.

A mis compañeras y amigas de estos dos años por el aprendizaje y la felicidad que hemos compartido

A mis maestros, a quienes agradezco el conocimiento, la paciencia y el apoyo.

Contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEORICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS.....	20
POBLACIÓN ESTUDIADA.	21
METODOLOGÍA	21
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	36
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

RESUMEN

INTRODUCCION: La hernia diafragmática congénita es un defecto a nivel diafragmático descrito desde 1953, en cuyo manejo han existido múltiples cambios a lo largo del tiempo, particularmente en los últimos 25 años. Con causas específicas de mortalidad sobre todo asociadas a hipoplasia pulmonar severa, hipertensión arterial pulmonar y síndromes de fuga aérea.

OBJETIVOS: determinar los factores de riesgo para mortalidad que existen en el manejo de pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita en los recién nacidos manejados en el Hospital Infantil de México.

METODOS: se revisaron 34 expedientes de pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita atendidos durante 2014, 2015 y 2016, evaluando posibles factores de riesgo para mortalidad como fueron: presencia de síndrome de fuga aérea, ventilación mecánica, hipertensión arterial pulmonar y su manejo, características al nacimiento, nacimiento en el Hospital infantil de México o no, manejo in utero con oclusión traqueal por fetoscopia.

RESULTADOS: 34 pacientes analizados, con edades al nacer variables entre 30-40 semanas de gestación, 17 nacidos en este hospital y 17 referidos de otras instituciones, 12 pacientes manejados con oclusión traqueal por fetoscopia, con porcentaje de mortalidad de 35.2% (12 pacientes). Las principales causas de muerte fueron: hipertensión arterial pulmonar severa, insuficiencia respiratoria hipoxemia, neumotórax, hemorragia pulmonar, neumotórax, lesión renal aguda y choque mixto. Los principales factores de riesgo encontrados fueron para mortalidad fueron: nacer en este hospital OR 5.25 (p 1.09-25.21) p 0.033, Uso de óxido nítrico inhalado OR 11 (1.25-100.3) p 0.016, oclusión traqueal por fetoscopia 14 (1.25-156.6) p 0.020, uso de ventilación de alta frecuencia OR 19.2 (2.08-177.9) p 0.002, herniación hepática OR 8.75 (1.52, 21.77) p 0.009, hipertensión arterial supra sistémica OR 4.76 (1.04-21.77) p.0.04 y presencia de falla renal OR 9.0 (1.78-45.33) p 0.005.

CONCLUSIONES: Las causas de mortalidad y el porcentaje de la misma son similares a las referidas a nivel mundial, incluso en centros con ECMO. Uno de los principales factores de riesgo es el nacimiento en este hospital, lo cual está asociado a menor peso, colocación de balón intratraqueal, a nacimientos prematuros y con defectos mas grandes.

INTRODUCCIÓN

Los primeros reportes sobre hernia diafragmática congénita se describen desde 1953 por el Dr. Gross, en un inicio eran reportes sobre anatomía del defecto, del contenido herniario y descripciones acerca de la clínica y la fisiopatología posible, pues era una malformación con una alta tasa de mortalidad. La evolución de su diagnóstico y manejo ha sido muy variable en los últimos 50 años, sin embargo, aún hay muchas dudas y a nivel mundial sigue presentando una mortalidad amplia, agregado a una alta tasa de complicaciones, aun en centros de manejo en tercer nivel.

Por la fisiopatología del defecto, el tratamiento de la hernia diafragmática congénita implica además de la reparación quirúrgica, que fue el objetivo básico en un inicio, se han identificado otras condiciones asociadas de este defecto que actualmente han demostrado ser más relevantes como el caso de la hipoplasia pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar. A nivel mundial existen múltiples consensos para tratamiento, dependiendo del centro de manejo, tipo de paciente, recursos hospitalarios y experiencia de todo el equipo que participa en estos protocolos de atención.

La evolución del tratamiento ha pasado por épocas, en un inicio la corrección quirúrgica era una urgencia, diversos tipos de ventilación mecánica, manejo prenatal con oclusión traqueal para favorecer el desarrollo pulmonar, uso de Oxigenación por membrana extracorpórea, terapias agresivas, hasta la tendencia actual de ventilación gentil y parámetros más permisivos, que ha mostrado una discreta mejoría en la supervivencia.

Las complicaciones en los casos de hernia diafragmática incluyen hipertensión arterial pulmonar severa, síndromes de fuga aérea, las propias de la hipoplasia pulmonar y otras menos descritas como peso bajo, alteraciones metabólicas y posibles alteraciones en el neurodesarrollo, además de múltiples factores de riesgo para presentar otras complicaciones de forma prenatal como infecciones, prematurez y en otros casos asociaciones sindrómicas o alteraciones cromosómicas diversas.

El hospital infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia nacional para múltiples patologías incluyendo estos defectos diafragmáticos, incluso es receptor de pacientes con tratamiento fetal con oclusión traqueal, por lo que es importante describir el tipo de pacientes que se reciben, manejo actual, evolución y las principales causas de morbilidad y mortalidad.

ANTECEDENTES

El diagnóstico de hernia diafragmática congénita ha ido progresando, actualmente se refiere en Europa una tasa de detección del 60% y una mejoría de la supervivencia hasta del 80% en centros con un alto número de pacientes atendidos por año. Hipoplasia pulmonar e hipertensión arterial pulmonar son las causas mayormente descritas y estudiadas de morbilidad en estos pacientes.

En 1997, se hizo uno de los primeros grandes reportes sobre de pacientes con hernia diafragmática congénita en centros de tercer nivel, en el estudio a Tale of two cities: the Toronto experience, se observaron 223 pacientes de 1981 a 1994 manejados en 2 centros de tercer nivel, comparando manejo de pacientes con ventilación mecánica convencional con ventilación de alta frecuencia como rescate sin ECMO contra un centro con manejo solo con ECMO, tomando en cuenta variables pre y postnatales no se observó diferencia significativa en supervivencia por tipo de ventilación. Además, se reportaron como causas principales de mortalidad por estudio anatomopatológico hipoplasia pulmonar y barotrauma, se observó mortalidad de 45.3% de los pacientes. Los defectos del lado derecho se asociaron a peor pronóstico, el peso al nacer y el Apgar al 1º y 5º minuto fueron superiores en los pacientes sobrevivientes, 35 pacientes tuvieron malformaciones asociadas, sin repercusión de esto en la supervivencia. Ocurrió neumotórax en el 20% de los pacientes, lo cual se asoció a mayor mortalidad. El tamaño del defecto, y algunos otros factores quirúrgicos como la presencia de saco, el tamaño de la ceja diafragmática o el uso de parche, no se asociaron a incremento en mortalidad (1).

Algunos otros reportes como el descrito por Bouchgoul H. y cols acerca de un análisis de la base de datos de enfermedades raras en Francia en 2015 en donde se describen 377 recién nacidos entre 2008 y 2013, de los cuales solo 61 casos no contaban con diagnóstico prenatal, 57 del total fueron asociados a alguna alteración cromosómica o malformaciones asociadas. En este estudio se evalúan morbilidad y mortalidad a los 28 días y 6 meses, calificando de acuerdo al trimestre en que se realizó el diagnóstico prenatal, con la premisa de que el diagnóstico más temprano, se asocia a mayor número de complicaciones y mortalidad. Los resultados refieren una tasa de mortalidad de 32.9% a los 28 días y de 39% a los 6 meses, 18% de los pacientes falleció en la sala de expulsión. Del total de pacientes, de éste porcentaje se presentó en el 61% en pacientes que fueron diagnosticados en el 1er trimestre, la cual disminuye hasta 10.4% en pacientes con diagnóstico al 3er trimestre. Hipertensión arterial pulmonar a las 48 horas que en pacientes diagnosticados en el 1er trimestre se presentó en el 100% disminuyo en el grupo de diagnóstico tardío, 3er trimestre de la gestación, a 35.9% (2).

En la literatura mundial se describen muchos factores de riesgo asociados a morbi mortalidad, entre ellos, el diagnóstico prenatal, Apgar, el índice pulmón-cabeza, las semanas de gestación al nacer, hígado intratorácico, malformaciones asociadas, el tamaño del defecto, los días de vida al nacer. En el caso del estudio de Kadir D y Engstrand H, en donde se realizó un estudio retrospectivo entre 1995-2016 en el Hospital de la Universidad de Upsala, con pacientes manejados de forma inicial en dicho centro o referidos para manejo con ECMO, con un total de 113 pacientes, sin diferencia entre género, con una edad gestacional media de 38SDG, un tiempo a la cirugía entre 2-3 días en promedio. En este estudio se dividió el periodo de tiempo en temprano de 1995-2005 y

tardío de 2006 a 2016, encontrando un 28.4% de diagnóstico prenatal en periodo temprano y 34.8% en el periodo tardío. El índice pulmón cabeza fue referido en pacientes en el segundo periodo. Durante todo el periodo de estudio en total la mortalidad fue de un 12.3%. La supervivencia en casos de defectos pequeños fue del 100% comparada con 72% en defectos grandes, los pacientes con herniación hepática intratorácica tuvieron un 6.32 veces más riesgo de muerte. EN cuanto a peso, se observó que, por cada 100gr de incremento del peso a nacimiento, la mortalidad se redujo un 7%, el incremento de calificación de Apgar incrementó hasta un 34% la sobrevida y el diagnóstico prenatal incrementó el riesgo hasta 4.5 veces de muerte (3).

La tasa de supervivencia ha sido variable de acuerdo al tiempo, la evolución en el manejo y el centro hospitalario en un estudio comparativo entre Children's Hospital en Boston y Sick Children en Toronto en un periodo entre 1981 y 1994, se observó un incremento en la supervivencia con la reparación tardía e hipercapnia permisiva en ambos centros con una tasa inicial de supervivencia entre 45-53% y al final del periodo evaluado con mortalidad entre 61-69% en ambos centros (4).

Table 1

Death rates in infants with congenital diaphragmatic hernia

Period	Boston	Survival	Toronto	Survival	P
1981–1984	Immediate repair without ECMO	45%	Immediate repair	53%	NS
1984–1987	Immediate repair with postoperative ECMO	53%	Delayed repair	52%	NS
1987–1991	Delayed repair, preoperative ECMO	44%	Delayed repair	52%	NS
1991–1994	Delayed repair, permissive hypercapnia	69%	Delayed repair, permissive hypercapnea	61%	NS
		<i>P</i> = 0.007			<i>P</i> = NS

Shown are mortality rates for infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) at Children's Hospital, Boston (*n* = 285) and The Hospital for Sick Children, Toronto (*n* = 223) during four eras of CDH management strategy. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was rarely used for CDH at Toronto. *P* values were determined by student's *t* test; *P* < 0.05 was considered statistically significant. NS, not significant. Adapted from Azarow and coworkers [47].

MARCO TEORICO

La hernia diafragmática congénita es una alteración en la formación del diafragma, que condiciona el paso de las estructuras abdominales a la cavidad torácica, dependiendo del tamaño y localización del defecto será el tipo de contenido presente, el saco, el grado de hipoplasia pulmonar, el pronóstico y manejo específicos.

EPIDEMIOLOGIA

La presentación de este defecto esta reportada entre 1 por cada 3000-5000 recién nacidos vivos (5). Por otras fuentes se refiere una incidencia que va del 0.8 a 5 casos por cada 10 000 recién nacidos vivos (7). Aproximadamente de estos casos el 73% fue diagnosticado prenatalmente y 22% postnatal.

La hernia diafragmática se ha encontrado hasta un 54% de los casos como defecto único y 46% con alguna otra anomalía asociada.

La supervivencia, ha sido variable desde el inicio de manejo, sin embargo, se encuentra aun con altos niveles de mortalidad que varían entre 30-50%, la supervivencia al año de edad es de 42%.

FACTORES DE RIESGO

La hernia diafragmática congénita puede presentarse como defecto único, asociada a otras lesiones, incluso como parte de algún síndrome, se ha asociado principalmente a defectos cardiacos, gastrointestinales, genitourinarios, y anomalías cromosómicas como aneuploidias y trisomías. Existe un ligero predominio en hombres, menor incidencia de esta patología en Afroamericanos.

Múltiples factores genéticos han sido referidos como exposiciones maternas y deficiencias nutricionales de la madre. En roedores se ha encontrado alteración en la vía de la vitamina A, la exposición de Nitrofenol, un herbicida, que en estudios animales ha sido administrado en roedores resultando en Hernia diafragmática congénita.

Algunos estudios en neonatos han mostrado niveles bajos de retinol y proteínas transportadoras de retinol en muestras de sangre de cordón umbilical (7).

ASOCIACIONES GENÉTICAS

Las anomalías congénitas más comúnmente asociadas son genitourinarias en 25% y cardiacas en 20% de los casos (8). Las asociaciones genéticas son más comunes con trisomías 18, 13 y 21. Aneuploidias cromosómicas, monosomias X, tetrasomias 12p y 21. La hernia diafragmática congénita es el hallazgo mas común en el Síndrome de Fryns, puede ser parte de la Pentalogía de Cantrell, Apert, Branchmann-Cornelia de Lange, Beckwith-Wiedemann, CHARGE, Coffin-Siris, secuencia de Goldenhar , Simpson-Golabi-Behmel, Stickler, secuencia Pierre Robin y VACTERL. Una vez diagnosticado, se debe referir a un centro de atención terciaria para un manejo multidisciplinario. (7)

EMBRIOGENESIS

El diafragma inicia su desarrollo en la 4ª semana y está completo en la 12ª semana de gestación (7). Durante el desarrollo embrionario el diafragma muscular se forma entre las semanas 6 y 14 de amenorrea como resultado de la fusión de cuatro estructuras: el septum transversum, membranas pleuroperitoneales, mesenterio dorsal del esófago y pared corporal. En la etapa embrionaria, el intestino sale y regresa a la cavidad abdominal entre las semanas 10 y 12 de gestación, acompañado a esto, existe un fallo en el cierre de los canales pleuroperitoneales al final de la organogénesis. La cara más posterior del diafragma se deriva de la pared corporal y se forma en último término, y es en esta porción donde se producen la mayoría de los defectos (5).

Otra teoría menciona que la hipoplasia pulmonar es el principal factor determinante e inicial del defecto. Si existe una alteración del desarrollo de las yemas pulmonares se afectan también se altera el desarrollo de la placa mesenquimatosa post hepática, la evidencia por microscopia electrónica en modelos de ratas soporta que cuando hay alteración en la placa mesenquimatosa post hepática ocurren defectos diafragmáticos (7).

El defecto diafragmático más frecuente es el posterolateral o hernia de Bochdalek (70-75% de los casos). La hernia de Bochdalek presenta afectación izquierda en el 80% de los casos, un 15% derecha y aproximadamente el 5% bilateral. En función de si el defecto diafragmático es derecho o izquierdo los órganos herniados a tórax serán distintos. (5) Las defectos anteriores o Hernia de Morgagni se presentan en 23-28%, las hernias en la parte central involucran el 2-7% (7).

El defecto conduce también a movimientos respiratorios fetales anormales, reduciendo el vacío de estiramiento y con ello alterando el desarrollo pulmonar. En la patogenia de la hernia diafragmática congénita se ha observado una arquitectura anormal; histológica y funcionalmente. Se ha observado un reducido número de generaciones de división de la vía aérea, septos alveolares y alteraciones en los acinos. El número y diferenciación de neumocitos tipo 2 también está alterados (7).

Las arterias pulmonares están disminuidas en densidad por unidad de volumen y el músculo se extiende hasta la periferia disminuyendo el nivel de acinos, La media y adventicia de las pequeñas arterias pulmonares está debilitada (5). La fisiología alterada en la HDC se agrava con pobre desarrollo ventricular izquierdo y marcada hipertrofia derecha, lo que más tarde lleva a disfunción ventricular (7).

HIPOPLASIA PULMONAR EN HDC

Ocurre de forma ipsilateral a la herniación, y en grados variables en el lado contralateral. En un inicio se pensaba que era secundaria a compresión por los órganos herniados, sin embargo, como se mencionó anteriormente teorías nuevas exploradas en modelos de ratas explican que el daño primario está en afección de la organogénesis llevando a la hipoplasia pulmonar. La interferencia con el desarrollo pulmonar reduce la arborización de los bronquiolos y vasos pulmonares llevando a hipoplasia acinar. Los bronquiolos terminales disminuyen y llevan a engrosamiento de los septos alveolares. El pulmón es relativamente inmaduro y la hipoplasia de tejido pulmonar contrasta con el número de vasos llevando más tarde a grados variables de Hipertensión pulmonar (7).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HPP) EN HDC

El pulmón en la hernia diafragmática congénita es anatómica, histológica y funcionalmente menor e inmaduro. Presenta un menor número de generaciones en la división de la vía aérea, septos alveolares engrosados y una arquitectura anormal de los acinos respiratorios. El número y el patrón de diferenciación de los neumocitos tipo 2 son también anormales. Las arterias pulmonares están disminuidas en densidad por unidad de volumen pulmonar y la muscularización se extiende más lejos en la periferia. La media y la adventicia de las pequeñas arterias pulmonares están engrosadas también (6). La escasez de la vasculatura pulmonar asociada a la remodelación contribuye al componente fijo o irreversible de la hipertensión en la HDC, además de una reactividad alterada posiblemente debida a un desequilibrio entre inervación autonómica y/o a una relajación anormal dependiente de endotelio (7).

La expresión de sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) incrementa su expresión a partir de la 31 semana de gestación, junto al factor de crecimiento endotelial vascular (VGEF) son potentes estimulantes de angiogénesis pulmonar y relajación de los vasos pulmonares, por lo que este factor es sumamente importante en la maduración de las vías aéreas. La vía del óxido nítrico implica: angiogénesis, desarrollo pulmonar y vasodilatación en el pulmón fetal. Después de esto, durante el periodo perinatal cuando la vasodilatación es máxima y la eNOS y VGEF son débilmente expresados, esto eleva la posibilidad de usar otros vasodilatadores distintos al ON al nacimiento. Un candidato es el factor de hiperpolarización endotelial que induce polarización exagerada del músculo liso por activación de canales de K dependientes de ATP. Otro candidato es la endotelina E 1 (6).

DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Se ha observado en algunos pacientes con hernia diafragmática congénita que durante la vida fetal el conducto arterioso sirve como una válvula de escape lo cual disminuye la tensión sobre el ventrículo derecho. Después del nacimiento la vasculatura pulmonar remodelada lleva a hipertensión arterial pulmonar, sobrecarga de ventrículo derecho y disfunción del mismo. Esto es más pronunciado después del nacimiento por el incremento en la tensión del ventrículo derecho. Se han reportado además anomalías estructurales en ventrículo izquierdo secundaria a compresión por el defecto, cuando se compara con neonatos con otras causas de hipertensión pulmonar, los niños con hernia diafragmática izquierda tienen menor masa muscular ventricular por ecocardiografía. Lo cual resulta en incremento de la presión auricular e hipertensión venosa pulmonar. Un bajo gasto izquierdo se ha reportado en casos de ambos lados de hernia diafragmática (7)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se ha hecho cada vez más exacto gracias a una mayor realización de USG 3D o Resonancia magnética nuclear durante el 2º trimestre, con los cuales se puede identificar tamaño y sitio del defecto, índice pulmón cabeza, observado/esperado, la posición del hígado y anomalías asociadas (8). Un estudio completo debería incluir estudio cromosómico, para detectar cuadros sindrómicos, Algunos estudios agregados que pueden realizarse y ayudar a estimación más exacta de grado de afección incluyen volumetría pulmonar, USG 3D, doppler para ver vascularización pulmonar (8).

PREDICTORES DE MORTALIDAD

Los principales predictores de resultados en esta patología incluyen malformaciones asociadas, grado de hipoplasia pulmonar y posición del hígado. El pronóstico de la Hernia diafragmática de forma aislada es mejor que la asociada a otras malformaciones.

Existen algunos estudios que reportan una tasa de supervivencia mayor si la hernia fue diagnosticada después de la semana 25 de gestación, lo cual no ha sido completamente validado, sin embargo, lógicamente las herniaciones ocurridas antes de las 25 SDG tendrán un grado de hipoplasia mayor en comparación de las diagnosticadas posteriormente (5).

La herniación hepática (hígado arriba) se ha asociado también a un peor pronóstico, algunos estudios han reportado una tasa de supervivencia del 100% en pacientes con hígado abajo, comparado con 56% de los que tienen herniación hepática. Se refiere que la supervivencia disminuye de 74 a 47% si hay herniación de dicho órgano. Incluso se menciona que la herniación hepática puede ser predictor hasta en un 80% de requerir ECMO (5)

El grado de hipoplasia pulmonar puede valorarse de acuerdo a el índice pulmón cabeza, esta técnica valora la severidad de la hernia diafragmática, en donde se mide el área del diámetro mayor de la cabeza y se calcula el área pulmonar contralateral. Una relación menor a 0.6 se ha asociado a pobre pronóstico y un radio mayor a 1.35 se ha asociado a supervivencia (5). El índice pulmón cabeza se obtiene de dividir el área de pulmón derecho a nivel del atrio en milímetros entre la circunferencia de la cabeza, aunque en algunos casos se había asociado a peor pronóstico, algunos estudios recientes ponen en duda esto, un estudio reciente de la Universidad de Columbia en donde se observó supervivencia del 73% en pacientes con LHR menor a 1.0, en comparación de 94% con LHR mayor a 1.0

<p>INDICE PULMON-CABEZA: se calcula dividiendo el área pulmonar fetal en mm. Esta habitualmente se mide a nivel de un corte 4 cámaras, con el diámetro más largo del pulmón contralateral por el diámetro más largo de forma perpendicular. Alternativamente se puede realizar la medición por una elipse de forma electrónica</p>	<p>LHR > 1.35 asociado a 100% de supervivencia HLH 1.35-0.6 asociada a 61% de supervivencia LHR < 0.6 no supervivencia</p>
<p>INDICE OBSERVADO/ESPERADO: se calcula dividiendo el índice pulmón/cabeza observado entre el promedio para la edad gestacional El área pulmonar fetal incrementa 16 veces comparado con 4 veces entre la semana 12 y 32 de gestación</p>	<p><25% se considera HDC grave; con supervivencia de 10% si tiene el hígado arriba y 25% si el hígado esta abajo <15% con hígado arriba: 100% de mortalidad</p>
<p>POSICIÓN DEL HÍGADO</p>	<p>Herniación hepática con LHR <1.0 dan 60% de mortalidad Hígado en el tórax 56% supervivencia</p>

TRATAMIENTO

MANEJO ANTENATAL

El manejo médico de manera antenatal incluye la administración de esteroides, como parte de inductores de madurez pulmonar, lo cual es usado en algunos centros de manejo. Lo anterior puede considerarse de acuerdo a edad gestacional, sobre todo asociado a prematuridad.

En modelos animales se ha probado administración antenatal de altas dosis de sildenafil, observando mejoría en estructura pulmonar, incremento de densidad vascular pulmonar, reducción de hipertrofia ventricular derecha, aun no se ha realizado estudios en humanos (7).

El manejo prenatal debe iniciarse con la referencia oportuna del paciente, idealmente un centro de tercer nivel de atención médica, en donde se maneje un volumen alto de pacientes con este diagnóstico (más de 6 pacientes por año). (6)

El manejo quirúrgico prenatal ha tenido grandes avances. La oclusión traqueal, surgió de modelos de ovejas en lo que se observó que la oclusión fetal de la tráquea inducía una aceleración en el crecimiento pulmonar. Se ha observado que la oclusión traqueal incrementa la supervivencia de 30 días a 6 meses en pacientes con HDC severa. Aunque al mismo tiempo se ha asociado con mayor riesgo de ruptura prematura de membranas y disminución de semanas de gestación al nacimiento en 2 semanas (9).

La realización de colocación intratraqueal por fetoscopia implica un riesgo para un nacimiento prematuro y todas sus complicaciones, por ello debe considerarse en que pacientes realizar y que manejo extra como es el caso de esteroides prenatales debe administrarse (6)

Los pacientes sin herniación hepática, tienen un pronóstico adecuado, con una tasa de supervivencia de hasta 80%, al igual que pacientes con LHR mayor a 1.4, en estos pacientes no está indicada intervención prenatal. En pacientes con hígado arriba, la supervivencia disminuye hasta 50%, además en pacientes con índice pulmón-cabeza entre 1.0 a 1.4, el manejo prenatal es cuestionable. En los pacientes con LHR menor de 1.0, se pueden realizar intervenciones prenatales y el LHR es útil para predecir posibles complicaciones (9)

El tiempo ideal de nacimiento no está claro completamente, sin embargo, se ha observado que la supervivencia mejora de acuerdo a la edad gestacional, reduce mortalidad en un 25-37% a las 37 SDG y un 17-20% a las 40SDG (3). Existen algunos estudios en centros de Europa, Australia y Canadá (TOTAL trial) en los que la tasa de supervivencia está por arriba de 50%. Algunas de estas series de estudios, además tienen una tasa alta de pacientes menores a 32SDG con hernia diafragmática manejados con oclusión traqueal fetal, lo cual indica que, si bien existe mejoría en la supervivencia, la oclusión traqueal trae consigo mayor riesgo de prematuridad y las complicaciones propias (8).

El tiempo de nacimiento ideal aun es controversial, aunque se va visto una reducción en la mortalidad de los pacientes con hernia diafragmática conforme avanza la edad gestacional. Tampoco existe una recomendación exacta acerca de la vía de nacimiento ideal,

MANEJO POSTNATAL

El manejo inicia en la sala de partos, la reanimación neonatal es de acuerdo al programa nacional de reanimación. Se recomienda intubación oro traqueal inmediata en los pacientes que tengan diagnóstico prenatal, y se puede considerar dejar a respiración espontánea a aquellos pacientes con un adecuado desarrollo pulmonar definido como: defecto del lado izquierdo, con índice pulmón cabeza observado/esperado mayor al 50% con hígado abajo (8).

Las principales medidas son: colocar una sonda naso u oro gástrica con succión para descomprimir el intestino, evitar ventilación con bolsa-mascarilla, colocación de oxímetro de pulso en extremidad superior derecha, ventilación con pieza en T en caso de requerirlo, con presiones máxima de 25mmHg, con objetivo de saturación mayor a 70%, obtener una línea arterial (de preferencia radial o preductal) para monitorización invasiva de tensión arterial y vigilancia gasométrica (7).

Posteriormente durante la estabilización está indicado obtener un acceso venoso, una línea arterial preferiblemente preductal, vigilancia de tensiones arteriales, mantener una saturación preductal entre 85-95% y toma de radiografía de tórax (7). De acuerdo con el consenso europeo para manejo de Hernia diafragmática, como recomendación esta mantener oximetrías entre 80-95% en la sala de partos, en las primeras 2 horas al menos saturaciones al 70%, siempre y cuando mejore con cambios ventilatorios, adecuada perfusión, PaCO₂ menor a 65mmHg y pH mayor de 7.2. (8).

La modalidad de ventilación mecánica para estos pacientes es todavía incierta, en recientes estudios comparando ventilación mecánica convencional con manejo de presión inspiratoria y frecuencia respiratoria contra Ventilación de alta frecuencia oscilatoria, no hay evidencia estadísticamente significativa para disminuir mortalidad y displasia broncopulmonar, sin embargo se ha observado en algunos estudios como VICI (Ventilación in infants with congenital diaphragmatica hernia) que los pacientes que en quienes se inició Ventilación convencional requirieron menos días de ventilación, menos requerimientos de ECMO, menos óxido nítrico inhalado, menor cantidad de días de sustancias vasoactivas, siendo la recomendación de dicho estudio el manejo en ventilación convencional con presiones espiratorias PEEP entre 3-5mmH₂O y presiones inspiratorias entre 20-25mmH₂O (7).

Las recomendaciones de la ventilación en muchos estudios son para Ventilación convencional Presiones inspiratorias PIP menores a 25 cm H₂O, PEEP igual o menor a 5 mmH₂O, con objetivos de saturación preductal mayores a 85% y pos ductal mayores a 70%. Muchos centros utilizan ventilación de alta frecuencia o ventilación en jet como terapia de rescate, cuyos parámetros no están bien definidos, sin embargo, la mayoría menciona la presión media de la vía aérea para mantener adecuadamente expandido el lado. contralateral, aproximadamente 8 espacios, siendo ideal un rango de 13 a 17mmH₂O de presión media (7).

En cuanto al uso de surfactante en estos niños, se ha observado incremento en la mortalidad de los niños pretérmino con hernia diafragmática, no existen estudios de forma prospectiva que avalen el uso de surfactante, no es una terapia usada en todos los centros, no se existe indicación para su administración en niños fuera de prematuridad (7,8).

En cuanto al monitoreo hemodinámico se debe vigilar saturaciones pre y postductal y ritmo cardiaco, los signos de adecuada perfusión incluye mantener ritmo cardiaco de acuerdo a edad gestacional, gasto urinario mayor a 1ml/kg/hr, pH mayor de 7.2, niveles de lactato menores a 3-5mmol/L. Es importante considerar los hallazgos de ecocardiograma para uso de inotrópicos y vasopresores. Es recomendación del consenso europeo mantener tensiones arteriales de acuerdo a edad gestacional, y en caso de hipotensión manejo con cargas de solución fisiológica de 10-20ml/kg/día máximo en 2 ocasiones, en caso de no remitir valorar apoyo aminérgico de acuerdo a las condiciones del paciente, las terapias más utilizadas en muchos centros incluyen infusiones de epinefrina y norepinefrina como potentes vasopresores (7,8).

El manejo de la hipertensión arterial pulmonar es uno de los más grandes retos en esta patología, hay que tener en cuenta el incremento de presión pulmonar por algunos medicamentos sobre todo aminérgico como dopamina. El óxido nítrico inhalado es la terapia inicial indicada en los pacientes mayores a 34SDG, que presentan clínicamente hipertensión arterial pulmonar (saturación diferencial mayor a 10%), hallazgos ecocardiográficos sugestivos, con un índice de oxigenación mayor a 20. Una respuesta adecuada este fármaco se valora con un incremento en PaO₂ mayor a 20mmHg. Aunque no se ha observado alguna reducción en necesidad de ECMO o mortalidad por el uso de óxido nítrico, el cual sigue siendo la principal terapia en algunos centros de tercer nivel (7).

Otra terapia ampliamente usada son las prostaglandinas, sobre todo en falla cardiaca derecha y corto circuito de derecha a izquierda, además de pacientes que presentan asociada una cardiopatía ducto dependiente. Algunos otros fármacos incluyen sildenafil un inhibidor de fosfodiesterasa 5, el cual se ha observado mejora la oxigenación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, sin embargo, no existen estudios que avalen su uso, podría ser una opción farmacológica para hipertensión arterial crónica. Milrinona un inhibidor de fosfodiesterasa 3, este fármaco ha sido ampliamente usado como lusitropico e inotropico, además de observar en modelos animales disminución de presión arterial pulmonar, se debe considerar la hipotensión secundaria a su uso, sobre todo asociada a dosis de carga. Bosentan es el último fármaco, bloquea los receptores de endotelina, su uso está indicado en hipertensión crónica, no está bien definido su uso en neonatos (7).

La oxigenación por membrana extracorpórea ECMO es la terapia de rescate mejor definida, cada centro hospitalario tiene sus indicaciones de inicio, alguna de estas indicaciones incluyen: inestabilidad para mantener saturaciones preductales mayores a 85% y postductales menores a 70%, incremento de PaCO₂ y acidosis respiratoria con pH menor a 7.15 a pesar de adecuado control ventilatorio, Presión inspiratoria mayor a 28 o PMVA mayor a 17cmH₂O para mantener saturaciones mínimas en 85%, acidosis metabólica acompañada de hipoxemia, hipotensión refractaria al manejo vasopresor que lleve a oliguria (< 0.5ml/kg/hr) por un periodo entre 12 y 24 horas y un índice de oxigenación persistentemente arriba de 40. La duración de la terapia con ECMO es otra

interrogante observando un incremento en la mortalidad si la duración de este manejo se extiende más allá de 2 semanas (7).

MANEJO QUIRURGICO

Es importante para la cirugía considerar que con la reducción de los órganos herniados hacia la cavidad abdominal permite la expansión pulmonar, no mejora la hipertensión arterial pulmonar o la hipoxemia, además de la posibilidad de crisis de hipertensión arterial pulmonar durante la cirugía o hemorragia en el caso de realizar la cirugía durante la ECMO. El tiempo óptimo para la cirugía no está bien establecido, para los pacientes que no requieren ECMO, el tiempo es usualmente es tan pronto como 48-72 horas después del nacimiento cuando la vasculatura pulmonar no esta tan comprometida, lo cual supone un riesgo menor de descompensación postoperatoria. Una vez que el paciente requiere ECMO, puede repararse inmediatamente que se inicia ECMO, al término de la misma o después de decanular (7).

La reparación quirúrgica depende del tipo de defecto, ha habido un incremento de plastia diafragmática por toracoscopia, sin embargo esta técnica ha demostrado una alta tasa de recurrencia. Dependiendo del tipo de defecto la reparación puede realizarse de forma autóloga o con materiales sintéticos (7). La opción más adecuada para la corrección quirúrgica no está bien establecida, se prefiere mínima invasión con toracoscopia, sin embargo se ha observado una alta tasa de recurrencia (8).

En cuanto al seguimiento, no existen guías adecuadas para el control de estos pacientes una vez egresados, Las complicaciones a largo plazo incluyen enfermedad pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva que requiere en la vida adolescente manejo con broncodilatadores. Las complicaciones a nivel nutricional incluyen reflujo gastroesofágico, aversión a la alimentación oral, necesidad de gastrostomía y falla del crecimiento. Las complicaciones neurológicas y problemas del desarrollo también se han descrito, además de pérdida de la audición. Algunas otras cosas observadas incluyen deformidades ortopédicas como escoliosis (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes que presentan diagnóstico de hernia diafragmática congénita implican un reto médico-quirúrgico en su manejo, que inicia desde el periodo prenatal con un diagnóstico oportuno y manejo especializado en algunos casos, recientemente realizándose intervenciones prenatales como la aplicación de balón intratraqueal.

Una vez nacido, el reto se agranda aún más pues las alteraciones fisiopatológicas dependerán de muchos factores, para lo cual deberá adaptarse el manejo en cada caso. Además del alto riesgo de complicaciones que presentan durante todo el manejo.

En el Hospital Infantil de México se reciben pacientes de traslado con este diagnóstico de diversas partes, con características del defecto herniario diversas, manejo o no previo, condiciones específicas para presentar complicaciones asociadas, en esta institución no contamos con un protocolo de atención para pacientes con esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo principales para desarrollo de complicaciones y mortalidad en niños con hernia diafragmática congénita atendidos en un hospital de tercer nivel? ¿existe diferencia de estos factores de riesgo si el niño nace en este Instituto o si son referidos de otra unidad?

JUSTIFICACIÓN

EL manejo de pacientes con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita es complicado y variado, depende de muchos factores como las características del paciente, las posibles complicaciones prenatales, las propias de la patología asociadas a un pobre desarrollo pulmonar y alteración en la vascularización pulmonar, así como las que pudieran originarse durante la cirugía. No existe un consenso de manejo de estos pacientes, y aun los diferentes grupos a nivel mundial no establecen un solo protocolo de manejo de estos pacientes, lo que si podemos inferir son algunas pautas para mejorar el manejo y evitar complicaciones.

La identificación de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones o que causen la muerte de un grupo de pacientes en cada unidad, permite realizar las medidas de atención más tempranas y apropiadas de acuerdo a los que este descrito en la literatura médica. No es posible seguir las guías de manejo de otras unidades médicas, que cuentan con otro tipo de recursos.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Describir los principales factores de riesgo para morbilidad y mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

SECUNDARIOS

Describir las principales causas de morbilidad en pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita.

Describir las principales causas de mortalidad en estos casos.

Comparar los factores de riesgo de mortalidad de los niños que nacen en nuestra unidad y los que son referidos por otros centros de atención médica.

HIPÓTESIS

Los pacientes con manejo prenatal (colocación de balón intratraqueal) presentan mayor número de complicaciones, determinadas por una mayor gravedad del defecto herniario.

Los factores de riesgo para mortalidad en niños que nacen en esta unidad o son referidos son iguales.

POBLACIÓN ESTUDIADA.

El HIMFG es principalmente una unidad de referencia de pacientes con diferentes patologías, entre las que se encuentra la HDC, los pacientes son referidos de cualquier unidad médica que haga el diagnóstico del defecto congénito. Estos pacientes en ocasiones son referidos en forma inmediata o puede ser después de varios días de nacido, por lo general relacionado a la gravedad de la enfermedad, por lo que los más graves, que desarrollan dificultad respiratoria desde sus primeros minutos se identifican y se refieren más rápido. Estos pacientes muy graves pueden fallecer tempranamente en las unidades donde nacen o bien en el transporte o loas que son si llegan a su destino, son recibidos en este Instituto de Salud en muy malas condiciones clínicas, los que llegan más tardíamente pueden ser pacientes menos graves, por lo general ingresan en buenas condiciones.

Desde hace unos cinco años, se está trabajando con una unidad de atención de alta especialidad de medicina fetal, ubicada en la ciudad de Querétaro, Qro, donde son referidos casos con HDC identificados en diferentes partes del país en etapa muy temprana de la gestación y los estudian en forma integral cada caso y son atendidos en este centro. De acuerdo a la gravedad de cada caso, considerando la relación L/H o L/H Esperada, estudio de cariotipo, otros defectos de malformaciones y otros estudios, se decide si se hace cirugía fetal, misma que se realiza solo en aquellos pacientes en los que el riesgo de muerte fetal o neonatal inmediata, es muy alto. Esta cirugía fetal consiste en colocación de un globo para oclusión intra traqueal (OIT) a través de fetoscopia con mínima invasión, que tendrá una estancia en tráquea por unas cuatro semanas y después se elimina el globo por mismo método. El objetivo de la OIT es bloquear la salida del líquido pulmonar y con esto favorece la acumulación de este líquido y que sirva para permitir mayor crecimiento pulmonar. Las madres de estos pacientes que recibieron OIT, son enviadas a la ciudad de México con medicina fetal del Hospital General de México (HGM) en las últimas semanas de la gestación, en donde se hace seguimiento del embarazo y con el grupo de médicos de Medicina Fetal del HGM, se realiza la cesárea para el nacimiento de estos niños, en el HIMFG planeada y bajo anestesia general, para realizar intubación endotraqueal antes del corte de cordón umbilical y se continua con manejo neonatal con los recursos que sean necesarios en cada caso, con ventilación asistida convencional, alta frecuencia, con o sin uso de óxido nítrico inhalado (ONi). Uso de apoyo hemodinámico de acuerdo a las necesidades de cada niño. Los niños que son tratados en forma conjunta con Qro, HGM y HIMFG, se consideran de muy alto riesgo y posibilidad de fallecer de más de 60%. Se hace un seguimiento de los niños que son atendidos en este Hospital a través de la consulta externa.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico de tipo de casos y controles acerca de los pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita tratados en el hospital infantil de México Federico Gómez durante los años 2014, 2015 y 2016. Los casos se consideraron los pacientes que fallecieron y los que presentaron morbilidad grave. Los controles aquellos pacientes que sobrevivieron y no presentaron complicación grave.

Se revisaron expedientes de estos pacientes tomando en cuenta las siguientes variables para su análisis:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
Genero	Cualitativa nominal	Sexo aparente a la exploración física	Masculino, femenino o indeterminado
Lugar de nacimiento	Cualitativa nominal	Hospital de nacimiento del paciente	Hospital infantil de México (HIM) Nacido en hospital externo (No HIM)
Transporte neonatal	Cualitativa nominal	Medio de transporte usado desde su unidad de nacimiento a este instituto	Terrestre, aéreo
Semanas de gestación	Cuantitativa ordinal	Semanas de gestación de acuerdo a Capurro/Ballard	Número
FETO	Cualitativa nominal	Oclusión traqueal por fetoscopia.	Colocación de balón intratraqueal durante el embarazo (SI/NO)
Vía de nacimiento	Cualitativa nominal	Forma de terminación del embarazo	Parto/Cesárea
Semanas de gestación	Cuantitativa	Semanas de duración de la gestación de acuerdo a FUM o métodos de evaluación neonatal por Capurro o Ballard	semanas
Peso al nacer	Cuantitativa	Gramos que pesa el paciente al nacimiento	Gramos
Malformaciones asociadas	Cualitativa nominal	Alteraciones anatómicas evidentes encontradas al nacer o alteraciones cromosómicas encontradas por cariotipo	De acuerdo al sistema afectado: cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal, neurológico, no presentó
Diagnóstico prenatal	Cualitativa nominal	Semana en que se diagnosticó por FUM/USG la hernia diafragmática	Semana de gestación Fue en el 1º 2º o 3er trimestre
Hígado arriba	Cualitativa nominal	Protrusión de hígado a través de defecto diafragmático hacia cavidad torácica evidenciado durante reparación quirúrgica	Si/No

Lado de herniación	Cualitativa nominal	Defecto en diafragma localizado derecho o izquierdo en tórax, incluso bilateral	Derecho, izquierdo o bilateral
Plastia diafragmática	Cualitativa nominal	Cirugía correctiva para llevar contenido abdominal y cerrar defecto diafragmático	Toracotomía toracoscopía
Tiempo de vida a la cirugía	Cuantitativa ordinal	Tiempo transcurrido hasta la reparación quirúrgica	Día de vida en que se realizó la cirugía
Hipertensión arterial pulmonar	Cuantitativa ordinal	Presión incrementada en la arteria pulmonar, medible por Presión de salida de ventrículo derecho por medio de ecocardiografía	Se clasifica como: sin hipertensión Leve-Moderada 25-55 supra sistémica (o mayor a 55mmHg de acuerdo a edad gestacional)
Síndrome de fuga aérea	Cualitativa nominal	Complicación caracterizada por salida de aire fuera de vía aérea o pulmón	Neumotórax Neumomediastino Enfisema pulmonar neumoperitoneo
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa ordinal	Días que estuvo conectado a ventilador	Número de días
Presiones altas de ventilación mecánica	Cuantitativa ordinal	Presión inspiratoria pico mayor de 25mmH ₂ O en ventilación convencional o Presión media de la vía aérea mayor de 17mmH ₂ O en VAFO	Si/ no presentó estas presiones
Lesión renal	Cualitativa nominal	Alteración en la función renal definida como incremento de niveles de creatinina, oligo-anuria o uremia.	Si/ No presentó Requirió diálisis Si/no
Días de NPT	Cuantitativa nominal	Días que requirió apoyo con nutrición parenteral total	Número de días
Días de estancia	Cuantitativa nominal	Días que duro hospitalización	Número de días
Motivo de alta	Cualitativa nominal	Alta de 1ª hospitalización a domicilio o por defunción	Domicilio / Defunción

Análisis estadístico

Univariado: De acuerdo a las variables descritas se obtuvieron medidas de tendencia central y desviación de la media.

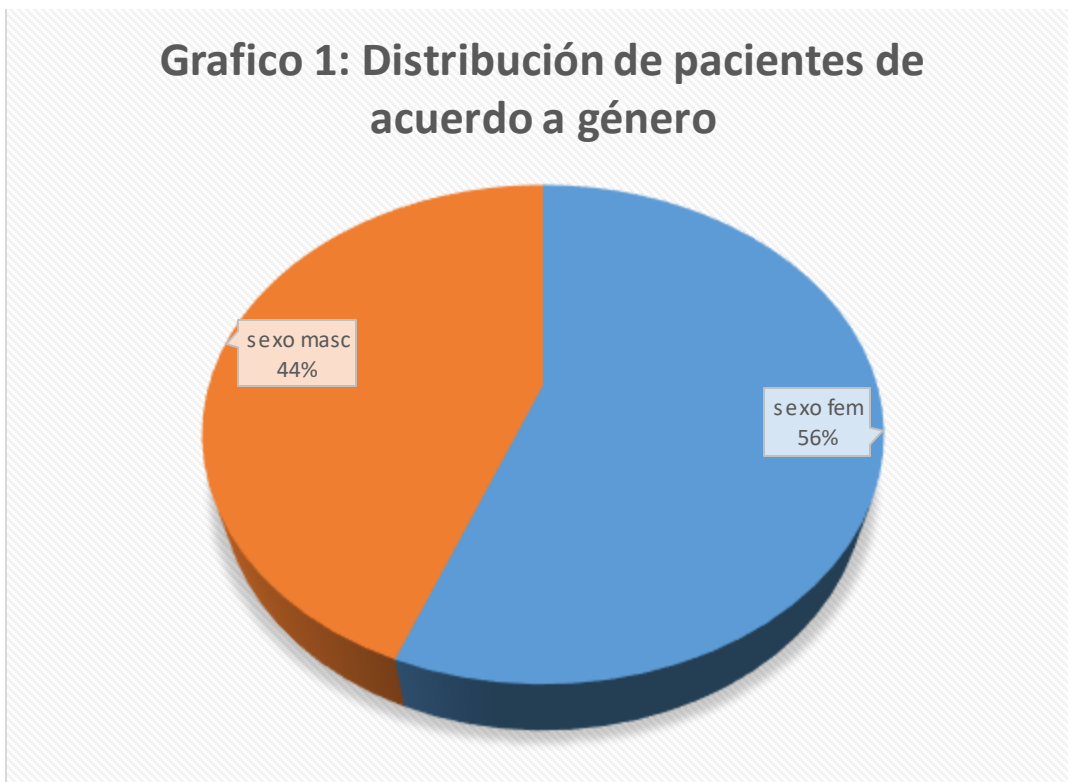
Bivariado: En estas variables se hace un análisis de casos y controles con medición de los OR o razón de momios, con valor crudo y su intervalo de confianza 95%, así como el valor estadístico calculado con X^2 de Mantel-Hazel.

Se hace comparación de estos OR en cada grupo estudiado, considerando dos grupos de acuerdo si era su nacimiento en este Instituto o eran referidos de otras unidades.

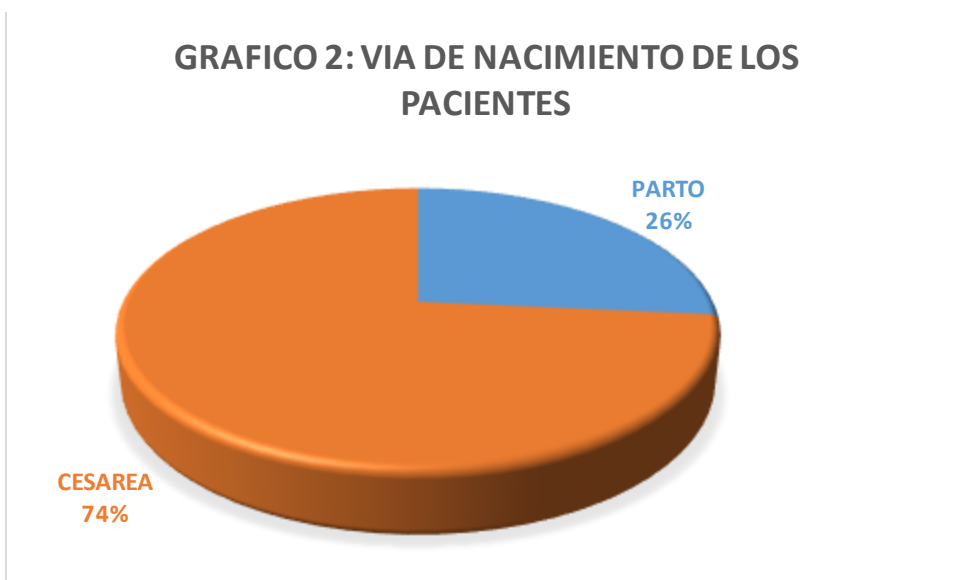
Se analizaron estos datos con el programa Epi Info TM 7.

RESULTADOS

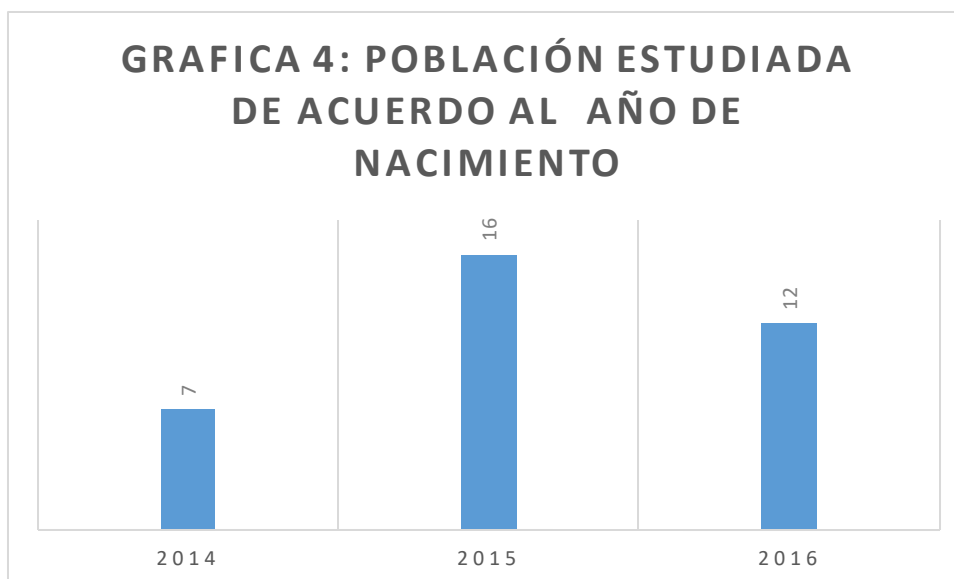
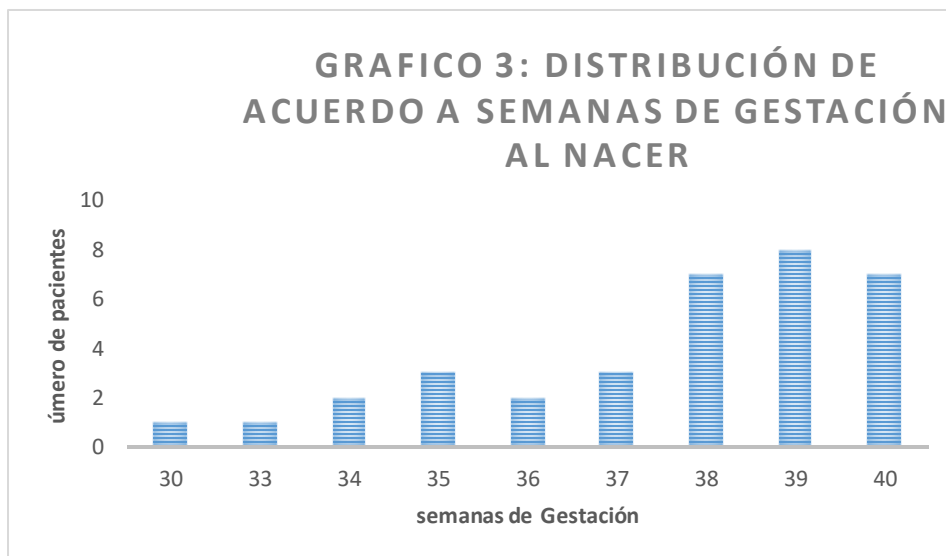
Se analizaron de manera retrospectiva 34 casos de pacientes con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita atendidos en el Hospital Infantil de México desde enero de 2014 a diciembre de 2016, con las siguientes características demográficas:



Del total de pacientes 19 fueron mujeres y 15 hombres. De éstos se encontró que la mayoría nació por cesárea, de acuerdo a porcentajes mostrados en la gráfica 2:

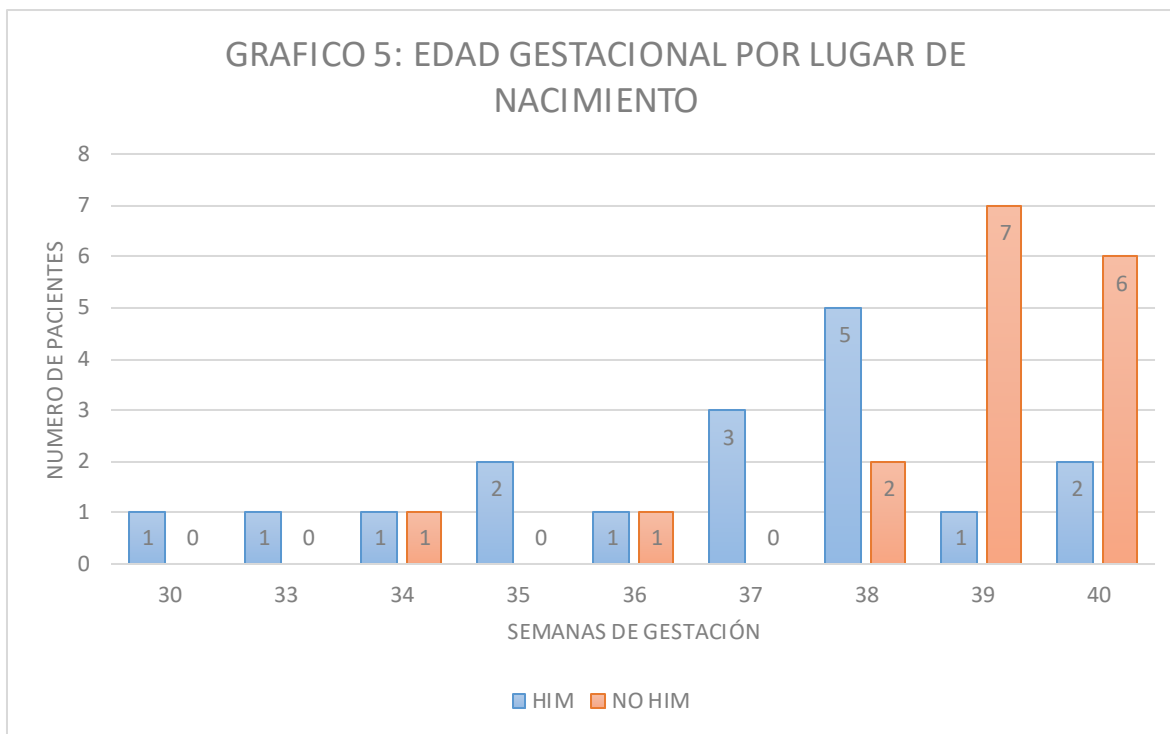


Los pacientes analizados nacieron con una edad gestacional variable entre 30 y 40SDG, con una edad gestacional promedio de 37.6 SDG, la distribución por edad gestacional fue la siguiente:



Del total de los pacientes 17 nacieron en nuestra institución y 17 nacieron en otros hospitales del país y fueron referidos para su manejo.

El peso al nacer de los pacientes oscilo entre 1830gr y 3740gr, con un peso promedio de 2737gr.



Las principales complicaciones reportadas se muestran a continuación:

COMPLICACION	PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA
PREMATUREZ	9
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SUPRASISTEMICA	12
BAROTRAUMA	21
MALFORMACIONES ASOCIADAS	9
FALLA RENAL	12

De los 34 pacientes, se observó una mortalidad del 35.2% (12 pacientes) y una supervivencia de 64.7% (22 pacientes). Las causas de mortalidad reportadas fueron:

TABLA 3. PRINCIPALES DIAGNOSTICOS DE MORTALIDAD EN LA POBLACION ESTUDIADA	
HEMORRAGIA PULMONAR	3
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR	4
CHOQUE CARDIOGENICO/MIXTO	4
LESION RENAL AGUDA	2
NEUMOTORAX	3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXEMICA	5
HIPOPLASIA PULMONAR SEVERA	4
COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA	1

El análisis estadístico mostró las siguientes razones de momios de acuerdo a cada factor de riesgo en la población general referido en la siguiente tabla:

TABLA 4.FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN TODA LA POBLACION			
Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor de P
Nacido HIM	5.25	1.09-25.21	0.033
Pretérmino <37SDG	3.21	0.66-15.5	0.14
Uso Oxido Nítrico	11.0	1.25-100.39	0.016
Presenta Malformaciones asociadas	0.4286	0.073-2.49	0.34
Uso presiones altas de Ventilación	1.94	0.43-8.38	0.38
Balón intratraqueal	14.0	1.25-156.61	0.020
Ventilación de alta frecuencia	19.2	2.08-177.92	0.002
Hígado arriba	8.75	1.52-50.31	0.009
Hernia de lado derecho	1.90	0.10-33.54	0.65
Hipertensión arterial supra sistémica	4.76	1.04-21.77	0.040
Nacimiento por cesárea	6.28	0.68-58.06	0.08
Falla renal	9.00	1.78-45.33	0.005
Diagnóstico prenatal temprano*	1.40	0.23-8.46	0.72
Diagnóstico prenatal	3.00	0.63-14.14	0.16
barotrauma	5.00	0.88-28.28	0.59

Dividendo el grupo de acuerdo a nacimiento en esta institución y no encontramos que presentaron las siguientes características:

GRAFICO 6: CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES NACIDOS HIM

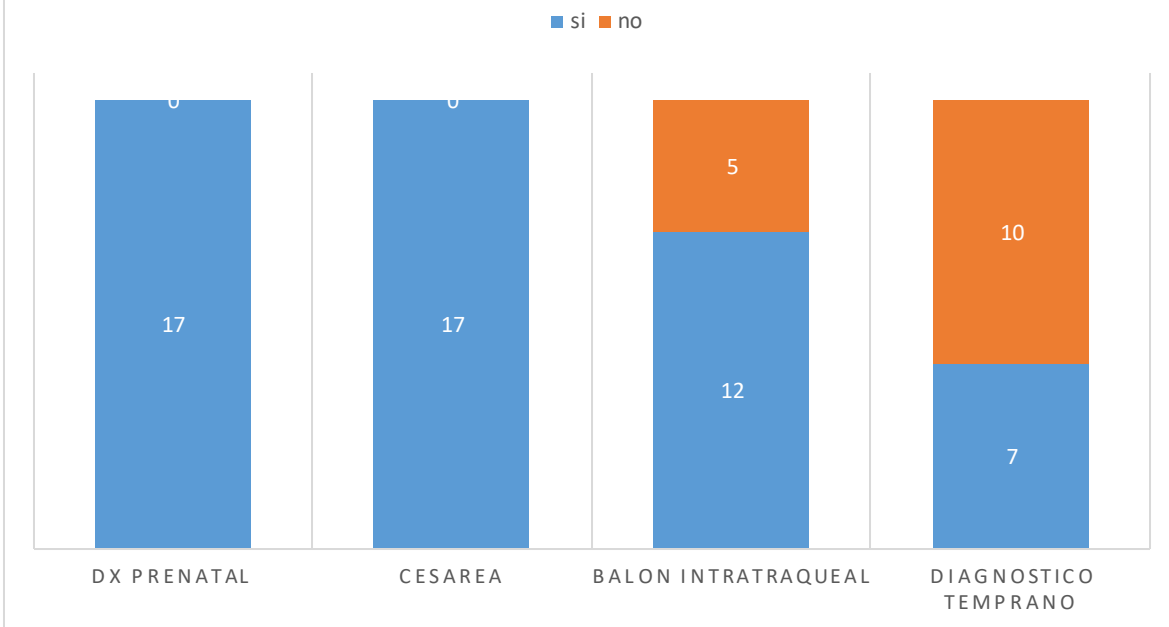
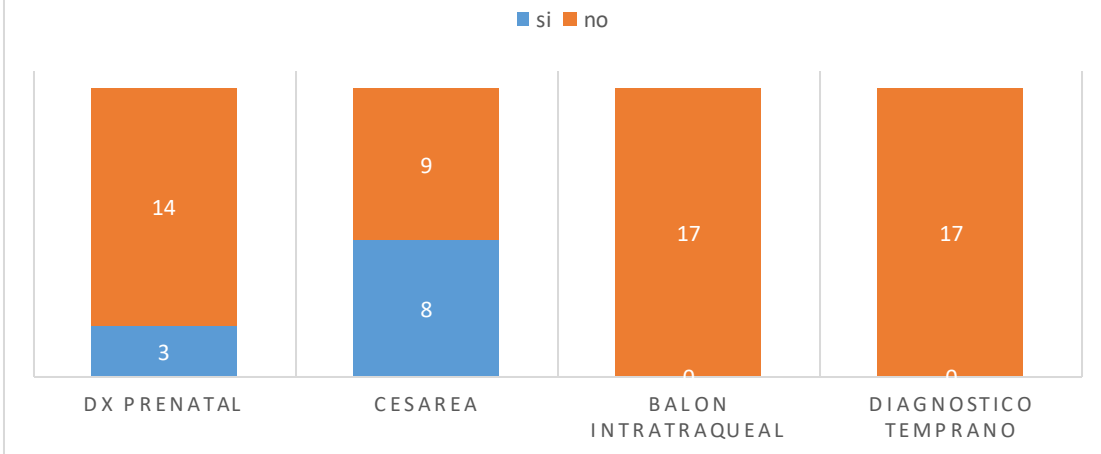


GRAFICO 7: PACIENTES NACIDOS EN OTRO HOSPITAL



Si analizamos los diferentes factores de mortalidad de acuerdo a ambos grupos encontramos las siguientes razones:

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES NACIDOS EN ESTE HOSPITAL			
FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO	Intervalo de confianza	Valor de p
SE REALIZO CIRUGIA	indefinido	indefinido	indefinido
HERNIA DEL LADO DERECHO	0.87	0.43-28.4	1.34
FALLA RENAL	3.5	0.43-28.44	1.34
SINDROME DE FUGA AEREA	13.3	1.06-166.38	4.60
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SUPRA SISTÉMICA	14.00	1.13-172.69	4.82
HIGADO ARRIBA	8.00	0.65-97.31	2.90
MALFORMACIONES ASOCIADAS	0.87	0.04-16.7	0.007
USO DE OXIDO NITRICO	1.14	0.05-21.87	0.007
PRESIONES ALTAS EN VENTILACION MECÁNICA	0.80	0.11-0.45	0.049

TABLA 6: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES NACIDOS EN OTROS HOSPITALES			
FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO	Intervalo de confianza	Valor de p
SE REALIZO CIRUGIA	Indefinido		
HERNIA DEL LADO DERECHO	indefinido		
PRESENTO FALLA RENAL	indefinido		
SINDROME DE FUGA AEREA	1.5	0.10-20.67	0.87
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SUPRA SISTÉMICA	0.90	0.06-12.58	0.005
HIGADO ARRIBA	5.00	0.34-71.90	1.47
MALFORMACIONES ASOCIADAS	0.66	0.04-9.18	0.08
USO DE OXIDO NITRICO	indefinido		
PRESIONES ALTAS EN VENTILACION MECÁNICA	3.00	0.17-50.78	0.58

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal de malformaciones graves es muy relevante, sobre todo si se puede realizar alguna intervención que mejore la supervivencia de estos pacientes, en el caso de la hernia diafragmática congénita se ha observado una relación de este diagnóstico sobre todo si el diagnóstico ocurre en las primeras 25 SDG; en los pacientes analizados en el presente solo 20 pacientes (58.8%) tuvieron un diagnóstico prenatal, siendo solo en 8 de ellos que se diagnosticó antes de las 25SDG. De acuerdo a algunas cifras referidas en Toronto Canadá, como en la revisión de experiencia A Tale of two cities de Azarrow K. se menciona que las tasas de diagnóstico prenatal se han incrementado de un 60 a un 80%, nuestro país que aún se encuentra en vías de desarrollo es totalmente lo observado pues en los pacientes analizados, siendo nuestro hospital un centro de tercer nivel, receptor de pacientes de todo el país observamos solo un 58.8% (20 de 34 pacientes) de detección prenatal de esta patología y de estos solo 8 fueron detectados en las primeras 25 semanas de gestación. En una revisión de Yang en 2007 de 107 casos de recién nacidos vivos en la Universidad de California entre 1995 y 2004, se evaluaron fetos entre 20-34 SDG, con el objetivo de evaluar la exactitud y confianza del índice pulmón cabeza de acuerdo a la edad de 1ª medición. Esto bajo la premisa de que la evaluación de fetos entre la semana 24 y 26 de gestación ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad, sin embargo pocos estudios ha evaluado a poblaciones de otras edades, estos pacientes presentaron una edad gestacional al nacimiento de 37.7SDG, y una tasa de supervivencia de 59%. Dentro de los resultados se observó que el índice pulmón-cabeza fue significativamente menor en los pacientes no sobrevivientes en la 1ª medición, quienes además hubo mayor requerimiento de ECMO y tuvieron herniación hepática. De este mismo grupo el 33% tuvieron un diagnóstico antes de las 25SDG comparado con los no sobrevivientes en quienes el diagnóstico antes de esta edad gestacional ocurrió solo en 28%. Al dividir por grupos de edad gestacional al momento de la medición de LHR en 20-24 SDG, 24-26 SDG y mayores de 26SDG, encontrando una supervivencia de 60% en el grupo 1, 53% en el grupo 2 y 67% en el grupo 3, encontrando una correlación de mejor pronóstico en pacientes con diagnóstico a edad gestacional más tardía (10).

La edad de nacimiento de los pacientes está relacionada a un incremento de morbi mortalidad asociada a prematuridad, complicando aún más el manejo ventilatorio, la nutrición, el manejo hemodinámico y todos los demás aspectos que se ven afectados en el caso de pacientes pretérmino. La recomendación sería intentar un nacimiento con semanas a término. Existen algunos otros factores que pueden modificar edad gestacional, tal es el caso de pacientes con colocación de globo intratraqueal, pues la manipulación intrauterina puede desencadenar infecciones, ruptura prematura de membranas o inicio de trabajo de parto. Nuestro hallazgo en cuanto a edad gestacional al nacimiento fue de 26.4% (9 de 34) nacimientos prematuros, siendo la menor edad detectada de 30SDG. Esto además deriva en la controversia de si está indicado el uso de surfactante en pacientes únicamente por presentar diagnóstico de hernia diafragmática congénita, con la idea de que existe consumo de dicha sustancia por la evolución ventilatoria, sin embargo, algunos estudios como Kadir D. (3) solo avalan uso de surfactante pulmonar en caso de prematuridad, no por el diagnóstico de defecto diafragmático.

Dentro de los factores de riesgo para mortalidad mayormente descritos podemos encontrar también la ventilación mecánica, el tipo y los parámetros usados de la misma. Siendo recomendación del Consenso Europeo iniciar con ventilación mecánica convencional con grado de recomendación tipo C, y el uso de parámetros de ventilación bajos que se han definido como presiones inspiratorias máximas de 25mmHg. De manejo de nuestros pacientes pudimos observar que 19 de 34 pacientes requirieron uso de ventilación de alta frecuencia, ya sea como ventilación inicial o de rescate, pues además que solo 11 requirieron presiones altas de ventilación, en ventilador convencional o VAFO. Aunque no se cuenta con un protocolo establecido de manejo, como hallazgo durante la recolección de datos, se observó una reducción del uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria como ventilación inicial. En este centro hospitalario no contamos con ECMO, por lo que no es posible evaluar mejoría de supervivencia con su uso.

La hipertensión arterial pulmonar fue otro de las variables observadas en este estudio, encontrando que 12 de 34 pacientes fueron detectados en la primera valoración eco cardiográfica con hipertensión arterial pulmonar suprasistémica, lo cual agravó el manejo y el pronóstico, asociado a mortalidad con una OR de 4.76 (IC 1.04-21.77), lo cual no se modificó de acuerdo a lugar de nacimiento de los pacientes. Y se encontró como diagnóstico de mortalidad directo o asociado a hipoxemia refractaria en 8 de los 12 pacientes que fallecieron, por lo que no cabe duda de que es un importantísimo factor de riesgo para mortalidad. Dentro del manejo de la misma el uso de óxido nítrico igualmente es la recomendación de manejo específico dada por el Consenso Europeo, en nuestros casos analizados, se usó de acuerdo a requerimientos por índices de oxigenación en 22 de los 34 casos, relacionado a mortalidad con un OR de 11 (1.25-100.39), lo cual puede asociarse quizá a la gravedad de la hipertensión dada por múltiples factores que alteran la fisiología pulmonar.

Otra de las complicaciones observadas fue la presencia de síndromes de fuga aérea, los cuales están descritos asociados a mortalidad como en el caso de Azarrow K. quien refiere en su revisión de 10 años encontrar neumotórax en 20% de los pacientes, asociado a incremento de mortalidad, la cual fue de 45.3% encontrando barotrauma como una de los principales diagnósticos anatomopatológicos. En nuestros pacientes, se encontró barotrauma de cualquier tipo y gravedad en 61.7% de los pacientes (21 de 34), mencionado como diagnóstico de muerte en 3 de los 12 pacientes fallecidos. Y al realizar el análisis estadístico se encontró un OR para mortalidad de 13.3 (IC 1.06-166.38).

Nuestro hospital es un centro de referencia, que en 3 años de estudio valoró un total de 34 pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática, encontrando 32 casos con defecto del lado izquierdo y solo 2 pacientes con hernia diafragmática del lado derecho, lo cual es congruente con descripciones a nivel mundial en las que se refiere que el 85% de los casos corresponden a defectos de lado izquierdo, 13% derechos y 2% bilateral. En este estudio no encontramos casos de agenesia diafragmática, sin embargo, por antecedentes y descripciones sabemos que este tipo de defectos cuenta con una alta mortalidad. En nuestro estudio de los 2 pacientes encontrados con defecto de lado derecho, uno falleció y presentó múltiples complicaciones más, con riesgo para mortalidad más elevado con un OR de 1.90 (0.10-33.54).

En cuanto al manejo quirúrgico de acuerdo al estudio de Azarrow K el tamaño del defecto, y algunos otros factores quirúrgicos como la presencia de saco, el tamaño de la ceja

diafragmática o el uso de parche, no se asociaron a incremento en mortalidad, en nuestro estudio no se evaluaron las características transquirurgicas del defecto, únicamente como hallazgo se refiere re intervención en 4 casos, en uno de esos casos requirió 2 cirugías para reparar el defecto. Aunque ya se ha determinado que no existe un tiempo ideal para cirugía de acuerdo a Kadir D y Engstrand H. que realizaron un estudio retrospectivo entre 1995-2016 con 113 pacientes, el tiempo de vida al momento de la cirugía fue en de 2-3 días, mientras que lo observado por nosotros fue se intervinieron 26 pacientes de 34 (76.4%), siendo la cirugía en las primeras 48 horas en 16 de los casos, aunque el tiempo de cirugía fue variable entre las primeras horas de vida hasta un máximo de 12 días de vida para el momento quirúrgico.

Las malformaciones asociadas, sobre todo a nivel cardiovascular también se han referido como un factor que ensombrece el pronóstico y empeora la mortalidad de estos pacientes, en un estudio de Bouchgoul H. y cols acerca de un análisis de la base de datos de enfermedades raras en Francia en 2007 se encontraron que de 567 pacientes 75 se asociaron a malformaciones. Dentro de nuestros hallazgos se observaron 9 de 34 casos (26.4%) con alguna malformación asociada, en 1 caso con anomalías cardiacas, en los demás casos se encontraron malformaciones en cara, extremidades, Sistema nervioso central, genitourinarias y pulmonares.

Algunos otros factores ya descritos como son el Apgar al 1er y 5º minuto no fueron evaluados en el presente por no contar con datos completos, incluso en algunos casos se refirió como no valorable, en pacientes con intubación temprana.

Dentro de las principales condicionantes de morbi mortalidad en este estudio fue el nacimiento en este hospital, porque los pacientes que se recibieron en este hospital cuentan con algunas características especiales, de la población total, 17 pacientes nacieron en nuestra institución, 17 presentaron diagnóstico prenatal, 7 de los cuales tuvieron un diagnóstico antes de las 25 SDG, en promedio el peso y la edad gestacional al nacimiento fue menor en algún caso con 30SDG y peso de 1830gr. Como punto importante 12 de los 17 pacientes fueron sometidos a oclusión traqueal por fetoscopia. En forma general, de los 17 pacientes nacidos en este hospital la mortalidad fue del 52%, 64% presentaron falla renal, 70% tenía herniación hepática hacia tórax, 64% de sometió a cirugía, 11% de los defectos fueron del lado derecho, 94% requirieron aminas, 35% presentaron hipertensión arterial supra sistémica 78% requirieron manejo con VAFO, 64% presentaron síndrome de fuga aérea, 47% requirieron presiones altas de ventilación mecánica y 11% estuvieron asociados a otras malformaciones.

Por otro lado, de los 17 pacientes que nacieron en otro hospital y fueron referidos, se encontró que 3 de los 17 tenían diagnóstico prenatal, en ninguno se colocó balón intratraqueal, con semanas de gestación al nacimiento variables entre 34-40 y peso al nacer entre 1950 y 3700gr. En cuanto a las complicaciones la mortalidad fue de 17.6%, del total de los pacientes 5.88% presentaron falla renal, 35% tuvieron herniación hepática, 88.23% fueron sometidos a cirugía, todos los casos fueron defectos del lado izquierdo, 52% requirieron uso de aminas en el manejo, 35% presentaron hipertensión arterial pulmonar supra sistémica, 23% requirieron manejo con VAFO, 58.8% presentaron síndromes de fuga aérea, 17% requirieron presiones altas de ventilación mecánica, y 41% de los casos presentaron alguna malformación asociada.

Si bien ya se ha comentado el incremento de mortalidad por algunos factores que claramente se presentaron en mayor proporción en los pacientes que nacieron en este hospital como son: el diagnóstico prenatal, mayor tasa de hipertensión arterial pulmonar, fuga aérea, lado herniado, tipo de ventilación, malformaciones asociadas; el punto quizá que marca una diferencia aun mayor es que los pacientes que nacen en esta institución fueron sometidos a procedimientos en la vida fetal, con colocación de globo intratraqueal, esto implica un mayor riesgo de complicaciones al nacimiento, como parto prematuro, desencadenante de trabajo de parto, incremento de riesgo de infecciones al nacimiento por la manipulación. En los casos de oclusión traqueal, el balón fue colocado entre Las 24 y 32 SDG y en los casos restantes, el diagnóstico prenatal fue más tardío, o sin criterio para colocación de balón intratraqueal.

La comparación de los grupos es complicada en general, por un lado los que nacen en nuestra unidad son los que desde la etapa fetal se considera una mortalidad muy alta, por lo que se realiza un tratamiento *in utero*, sin embargo, no todos los pacientes que se uso la OIT, son enviados a nuestra unidad, algunos son atendidos en otros centros hospitalarios, en general se envían al HIMFG a los que no responden adecuadamente al tratamiento fetal y tienen aún riesgo, por esto es la gran frecuencia de HPP en este grupo y los requerimientos en manejo con NOi, ventilación más energética, la edad gestacional un poco baja, que se considera como de riesgo el nacimiento en la etapa de pretérmino tardío o de término temprano, esto es entre 36-37 semanas que es la mayor frecuencia de nacimientos en el HIMFG, ya que existen dificultades de mantener la vigilancia del embarazo al término y que desarrolle trabajo de parto, se ha preferido y ha sido necesario la terminación antes de las 39 semanas. En la gráfica No. 5 se identifica claramente que la población del HIMFG es principalmente de niños con 38 o menos semanas de gestación a diferencia de los referidos que son de mayor edad gestacional. Este factor no se ha podido demostrar si tiene o no mayor impacto, ya que el predominio de esta edad gestacional es generalizado en estos niños, pero puede influir que la falta de maduración pulmonar agrave la patología de base, como se conoce en otro tipo de patologías pulmonares.

Es necesario analizar el grupo global que se maneja en la unidad de medicina fetal de Qto, los más y menos graves y poder sacar conclusiones de estos factores, la trascendencia de la OIT, con los grupos de pacientes que tenemos no se puede evaluar correctamente, por un lado están los pacientes más graves, que se hizo OIT y por otro los pacientes que son referidos después del nacimiento al HIMFG que como se consideró previamente se pueden considerar como menos graves, ya que por selección de esta gravedad, los más afectados no llegan a ser atendidos en esta unidad.

La mortalidad en los casos de hernia diafragmática no es exclusiva del periodo perinatal, en este estudio se evaluó únicamente el primer internamiento de los pacientes, con una estancia hospitalaria que varió entre 1-69 días de estancia. La mortalidad tardía es un punto importante a considerar que debería investigarse en otro estudio, pues como menciona un estudio de 2016 por Mesas C. en Instituto Karolinska en Suecia se evaluaron 251 casos de pacientes fallecidos con diagnóstico de hernia diafragmática congénita durante un periodo de 26 años, con 202 sobrevivientes, 42 pacientes con mortalidad antes del 1er año de vida y 7 pacientes(2.7%) con mortalidad después del 1er

año de vida, siendo las principales causas de mortalidad problemas cardio respiratorios y eventos súbitos gastrointestinales (11).

Si bien ya mencionamos que la hipertensión arterial pulmonar fue uno de los principales diagnósticos de muerte y un importante factor de riesgo detectado con un OR de 4.76 (1.04-21.77, p de 0.04). Solo cuantificamos a los pacientes con hipertensión calificada como suprasistémica, la cual como describe Kinsella en una revisión sobre el manejo de hipertensión arterial pulmonar, correlaciona por ecocardiografía con corto circuito de derecha a izquierda a nivel de atrio y conducto arterioso, llevando posteriormente a disfunción ventricular e insuficiencia mitral, por lo que este grado de hipertensión arterial pulmonar puede traducirnos muchas más alteraciones de compromiso cardiovascular. Todos estos hallazgos ecocardiográficos son importantes para determinar el manejo vasodilatador pulmonar, reservando la terapia con óxido nítrico inhalado para algunos pacientes, lo que se ha visto también asociado a una disminución del riesgo de hemorragia pulmonar, que representó uno de nuestros principales diagnósticos de defunción (12).

Es importante, como institución de 3er nivel, que el manejo de estos pacientes sea lo más estandarizado posible, sin llegar a ser rígido, algunas de las recomendaciones de los múltiples consensos son bajo la premisa de adaptar el protocolo de tratamiento en casa institución. Se reporta por ejemplo en un estudio de Van de Hout en Alemania en el que se revisaron casos de pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática de manera prenatal, de 2006-2009, con un total de 167 pacientes, resultando con una mortalidad a los 28 días de 18% y una mortalidad global del 22% a pesar de manejo con ECMO. Con un protocolo de manejo con una asociación a menor riesgo de mortalidad al día 28 (OR de 0.97, IC 0.95-0.99). Dicho protocolo incluyó hipercapnia permisiva, presiones inspiratorias menores a 25cmH₂O, o Presión media de vía aérea menor de 17cmH₂O (13)

CONCLUSIONES

1. La mortalidad en este estudio con 34 pacientes analizados en 3 años fue de 35.2%, de manera global en toda la población analizada.
2. De acuerdo al sitio de nacimiento, los nacidos en este hospital presentaron una mortalidad del 52.9% y los nacidos en otros hospitales en 17.6%.
3. La atención por medio de OIT, cesárea en HIMFG disminuye el riesgo de muerte de más de 60%, por la relación LHR o hasta 100% cuando se asocia a hígado dentro del tórax, que se calcula *in utero* a tener un 30% de mortalidad en nuestros pacientes que tenían estas características.
4. Las principales causas de muerte son muy similares a las referidas en literatura internacional, siendo la hipertensión arterial pulmonar, neumotórax e hipoxemia respiratoria asociada a hipoplasia pulmonar severa.
5. Los principales factores de riesgo encontrados para mortalidad en pacientes con hernia diafragmática que fueron estadísticamente significativos fueron: uso de óxido nítrico, colocación de balón intratraqueal, uso de ventilación de alta frecuencia, hígado arriba, hipertensión arterial supra sistémica en el 1er ecocardiograma y la presencia de falla renal. Si bien al realizar un análisis por grupo de nacidos en este hospital y no, solo síndrome de fuga aérea e hipotensión arterial pulmonar siguen siendo estadísticamente significativos en el grupo de pacientes nacidos en este hospital.
6. Podemos concluir que los pacientes que nacen en este hospital por múltiples características presentan mayor riesgo para mortalidad y morbilidad durante su estancia.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio es un intento por describir las principales características de la población con hernia diafragmática que se maneja en este hospital. Una de las principales ventajas que incluye estar en un hospital de tercer nivel es contar con valoraciones por especialistas en cada materia como apoyo diagnóstico y terapéutico, sin embargo, aún quedan algunos espacios que pudiesen mejorar la atención de estos pacientes y su estudio adecuado.

Dentro de las características que han marcado el manejo y referido mortalidad es la reparación quirúrgica, no contamos con todas las descripciones de los hallazgos del defecto herniario, lo que no permitió categorizar el tipo de hernia por tamaño de defecto, lo cual se ha descrito como factor de riesgo y con ello buscar algunos factores importantes relacionados a la cirugía.

Además, al no ser un centro de manejo con medicina fetal o manejo de obstetricia no contamos con reportes completos de los estudios que se realizaron en los fetos con colocación de balón intratraqueal de otras instituciones, algunos nos son referidos para el traslado, pero como hemos descrito anteriormente esas mediciones e índices nos resultarían útiles en el manejo y pronóstico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el capítulo I de la Ley general de Salud en materia de investigación vigente 2015 y con base en los artículos correspondientes 16 y 17, en este estudio se protegió la privacidad de los individuos sujetos a investigación ya que los datos de estos solo son conocidos por el investigador primario. Se considera este un estudio sin riesgo para los sujetos ya que no se realizaron estudios específicos agregados por parte de los investigadores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
	REDACCIÓN DE MARCO TEORICO				
	REVISION DE EXPEDIENTES				
				TABULACIÓN Y ANALISIS ESTADISTICO	
					REDACCIÓN DE CONCLUSIONES
					REVISION FINAL

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Azarrow K. Congenital Diaphragmatic hernia: A Tale of two Cities: The Toronto Experience, *J Pediatr Surg* 1997;32: 395-400
2. Bouchghol H. Congenital diaphragmatic hernia: does gestacional age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality?, *Am J Obstet Gynecol* 2015; 535: 1-7
3. Kadir D. Risk factors for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study, *Pediatr Sur Int* 2017;33; 317-323
4. Vitali S. Bench to bedside review; Ventilator strategies to reduce lung injury-lessons from pediatric and neonatal intensive care . *Crit Care* 2005;9: 177-183
5. Wright Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience *J. Paediatr Perinat Epidemiol.*2011;25:144-149.
6. Hadi M. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia, *Semin Pediatr Surg* 2007; 16: 126-133
7. Chandrasekharan. Congenital Diaphragmatic hernia – a review, *Matern Health, Neonatol Perinatol* 2017; 3:6
8. Kitti G. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: CDH Euro consortium concensus 2015 Update, *Neonatology* 2016; 110: 66-74
9. Jelin E, Tracheal occlusion for fetal congenital diaphragmatic hernia: The US experience, *Clin Perinatol* 2009;349-361
10. Yang S. Reliability of the lung-head ratio as predictor of outcome with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:1-30
11. Mesas B. Addressing the causes of late mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia, *J Ped Surg* 2016;52:526-529
12. Kinsella J. Managmente of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia, *J Perinatol* 2016; 36:28-31
13. Van den Hout, Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of standardizes; the role of standardized, post natal treatment protocol, *Fetal Diag Ther* 2011;29: 55-66