



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

## HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA: EXPERIENCIA DE DOCE AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FETAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

# T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA MATERNO-FETAL

PRESENTADA POR

PEDRO MARIO GRIMALDO VALENZUELA

PROFESOR TITULAR: DR MARIO E. GUZMÁN HUERTA

ASESOR: DR JUAN MANUEL GALLARDO GAONA



2008



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.

**AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios porque estoy aquí**

**A mis padres Elena y Pedro por su ejemplo y esfuerzo, por que los admiro y porque esa admiración y su recuerdo me han ayudado a salir adelante en los momentos difíciles y porque gracias al amor que les tengo he aprendido que la familia es lo más importante para un ser humano.**

**A mi esposa Araceli mi flaquita porque a pesar de los pesares estamos juntos, por el apoyo y comprensión porque sabe que en el futuro cosecharemos los frutos de lo que hemos sembrado y porque la vida con ella es diferente.**

**A mis maestros de Medicina Materno Fetal Dr. Gallardo, Dra. Acevedo, Dra. Velázquez, Dr. Guzmán por todo lo que aprendimos, lo que vivimos por todos los momentos juntos buenos y malos, porque los considero los mejores en su trabajo y porque tengan la fuerza necesaria para seguir formando médicos materno fetales.**

**A tanta gente que ha contribuido para que yo iniciara este camino, en especial al Dr. José Vázquez Rosales.**

**A todos gracias.**

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>2. RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>27</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>7. METODOLOGÍA.....</b>	<b>29</b>
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>50</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una de las anomalías congénitas mayores más comunes en el mundo entero. Acumula aproximadamente el 1 al 2% de la mortalidad infantil en los Estados Unidos de Norteamérica. En México el primer caso reportado fue en 1839 e incluso se menciona que es la primera descripción que se hizo en América por el Dr. Arellano.

Esta patología se ha mantenido como uno de los retos más difíciles para los ginecoobstetras, médicos maternos fetales, neonatólogos y los cirujanos pediatras en su manejo. En las últimas dos décadas la cantidad de casos diagnosticados prenatalmente ha aumentado y durante este periodo se han hecho progresos en el entendimiento de la fisiopatología de esta condición, sin embargo a pesar de las mejoras alcanzadas, la mortalidad general para los recién nacidos permanece por arriba del 30% y es más alta si se incluyen a todos los fetos diagnosticados prenatalmente. De manera importante también existe morbilidad a largo plazo entre los sobrevivientes de HDC por lo que se requiere seguimiento a largo plazo para estos niños.

En este estudio se evalúan de forma retrospectiva los embarazos que cursaron con fetos con diagnóstico de HDC en el Instituto Nacional de Perinatología, aquí se verán reflejadas las características maternas y fetales que predominaron en nuestra institución, y tiene como finalidad aportar el inicio de líneas de investigación para que en un futuro la visualización al tratamiento de niños con HDC derive esperanzadoramente de estudios controlados en donde las intervenciones presentes y futuras puedan ser probadas usando un apropiado número de niños que puedan ser seguidos a largo plazo.

## RESUMEN

**Objetivo.** Hacer una revisión de los casos diagnosticados en el departamento de Medicina Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) de HDC en el periodo de Febrero de 1996 a Junio de 2008.

**Título.** Hernia diafragmática Congénita experiencia de doce años en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

**Tipo de estudio.** Serie de casos.

**Material y métodos.** Se analizaron 16 casos con diagnóstico de HDC con seguimiento en el departamento de Medicina Materno Fetal en el INPerIER, la revisión se hizo con los expedientes de seguimiento y con los expedientes clínicos de las pacientes.

**Resultados:** La incidencia de HDC fue de 1.3 por 5000 nacidos vivos. La edad materna promedio fue de 30.6 años  $\pm$  9.8 años. La mayoría de los casos se presentaron en pacientes de más de 35 años y el 43.75% eran pacientes primigestas. La patología obstétrica que más frecuentemente se presentó fue la amenaza de parto pretérmino en un 31.25%. La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue de 29 SDG con desviación estándar de  $\pm$  5.24. La localización más frecuente de la HDC fue izquierda, 14 de los casos (87.5%) y en 2 de ellos el defecto se ubicó a la derecha en el diafragma (12.5%). La vía de resolución fue por vía abdominal en el 84.61% de los casos. Se presentaron 11 muertes perinatales (84.6%) 1 sobreviviente (7.6%) y 1 óbito (7.6%). 3 de los casos que tuvieron seguimiento no se resolvieron en el INPerIER. Las complicaciones que se presentaron en los RN fueron la hipoplasia pulmonar (100% de los casos) e hipertensión pulmonar. 2 recién nacidos fueron intervenidos quirúrgicamente, solo uno sobrevivió, otro falleció a los 11 días postquirúrgicos.

**Conclusiones:** La HDC en el INPerIER representa una patología de baja incidencia; sin embargo, con pronóstico sombrío para la vida en los fetos afectados. Es necesario el empleo de estrategias para ofrecer un manejo multidisciplinario y, de esta forma, disminuir las altas tasas de morbi-mortalidad. Dichas estrategias deben incluir una clínica de cirugía fetal para HDC, así como la generación de líneas de investigación que sirvan como base de futuras evidencias en el diagnóstico, manejo y tratamiento pre y postnatal de estos fetos.

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE.** To review the cases diagnosed in the Fetal Medicine department of the National Institute of Perinatology Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) of Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) in the period of February 1996 to June 2008

**Title.** Congenital Diaphragmatic Hernia Twelve years Experience in the Department of Maternal-Fetal Medicine of the National Institute of Perinatology

**Study.** Case series

**Materials and methods.** 16 cases with diagnosis of congenital diaphragmatic hernia with follow up in the Fetal Maternal Medicine department were analyzed at the INPerIER. The review was made based on clinical charts and case files of the patients.

**Results.** The CDH incidence was of 1,3 for 5000 live births. The maternal age average was of 30,6 years  $\pm$  9,8 years. The majority of the cases appeared in patients older than 35 years, and 43.75% were patient primiparas. The obstetrical pathology that more frequently appeared was preterm birth in 31,25%. The gestacional age average at the time of the diagnosis was of 29 weeks' gestation with standard deviation of 5.24. The most frequent side for the CDH was left, in 14 cases (87,5%), and 2 of them were located in the right diaphragm (12,5%). The mode of delivery was abdominal in the 84.61% of the cases. 11 perinatal deaths appeared (84,6%) 1 survivor (7,6%) and 1 stillbirth (7,6%). 3 were delivered outside the INPerIER. Complications that appeared in the newborn were pulmonary hypoplasia (100% of the cases) and pulmonary hypertension. 2 newborns needed surgery, only one survived, and the other died 11 days after the surgical procedure.

**Conclusions.** The CDH in the INPerIER represents a pathology of low incidence; nevertheless, with shady expectatives for life of the affected fetuses. The use of strategies to offer a multidisciplinary management and, in this way, to diminish the high rates of morbimortality is needed. Those strategies include a clinic for fetal surgery for CDH, as well as the generation of research lines, as bases for future evidence on the diagnosis, management and pre and postnatal treatment of these fetuses.

## **HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA: EXPERIENCIA DE DOCE AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

### **MARCO TEÓRICO**

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una rara malformación que consiste en la protrusión de las vísceras abdominales hacia el tórax fetal, con una prevalencia de entre 1.7 a 5.7 por 10, 000 nacimientos y 1/3 de los casos asociados con malformaciones mayores. Los niños con HDC presentan síntomas respiratorios severos al nacimiento y la mortalidad en el periodo neonatal es elevada <sup>(1)</sup>. La incidencia se estima de 1 en 3000-5000 nacidos vivos, sin embargo en estudios poblacionales que incluyen casos que terminan en resolución pretérmino, óbitos y muertes neonatales previo a la referencia a centros de tercer nivel la incidencia se aproxima a 1 en 2000 <sup>(2)</sup>.

Esta malformación fue descrita por primera vez por Bochdalek y por muchos años se pensó que era un simple orificio en el diafragma potencialmente curable por cierre quirúrgico del defecto después del nacimiento. Sin embargo a diferencia de otras causas de fallo respiratorio en recién nacidos, los niños con HDC no responden al moderno armamento terapéutico incluyendo surfactante exógeno, ventilación oscilatoria de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado <sup>(3)</sup>.

Las tasas publicadas de mortalidad varían entre el 24% y 95% la cual en ausencia de malformaciones adicionales es debida principalmente a insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar persistente. La compresión pulmonar intratorácica por las vísceras abdominales herniadas y las alteraciones del flujo sanguíneo pulmonar parecen ser los factores principales en la patogénesis de la hipoplasia pulmonar en la HDC <sup>(4)</sup>.

Durante las 2 décadas pasadas las tasas de diagnóstico prenatal se han incrementado, la fisiopatología se ha entendido mejor y han ocurrido avances en el cuidado clínico. La significativa morbilidad a largo plazo se ha vuelto aparente y se ha establecido la necesidad de un seguimiento a largo plazo. El registro internacional de HDC establecido en 1995 contiene

más de 3000 casos pero siguen faltando ensayos clínicos controlados para proveer guías de manejo basadas en evidencia. <sup>(2)</sup>.

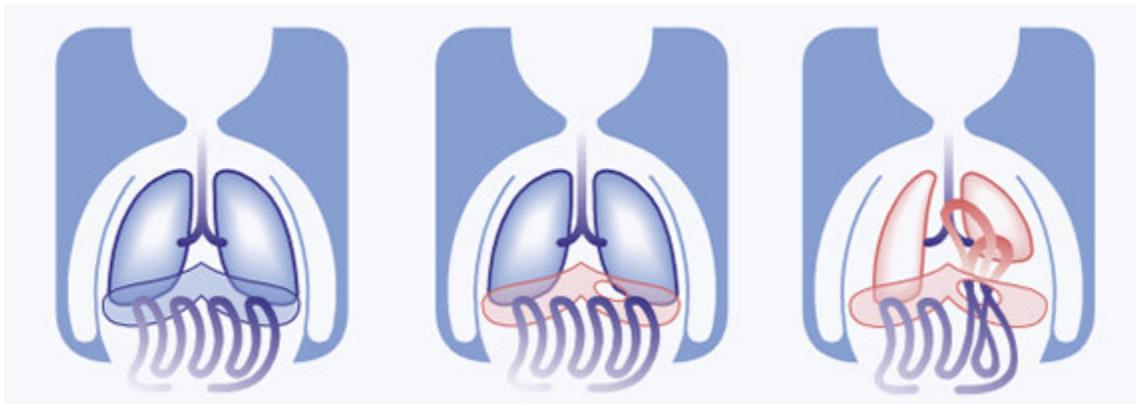
Las hernias diafragmáticas congénitas son más comunes del lado izquierdo (75-90%) pero los defectos diafragmáticos pueden también ocurrir en el lado derecho (aproximadamente 10%) y bilateral (menos del 5%).

La mayoría de las autoridades creen que la HDC es el resultado de la falla del cierre de los canales pleuroperitoneales al final de la organogénesis.

El diafragma muscular se forma entre la 6ª y 14ª semana menstrual como resultado de una cadena de eventos que involucran la fusión de cuatro estructuras:

- El septum transverso (futuro tendón central)
- Membranas pleuroperitoneales
- Mesenterio dorsal del esófago
- Pared corporal

Normalmente el diafragma primitivo está intacto para el final de la octava semana menstrual. La parte más posterior del diafragma derivada de la pared corporal es la parte del diafragma que se forma al final y es la que más comúnmente se encuentra defectuosa.



*Figura 1. Hernia diafragmática*

Durante este desarrollo temprano del diafragma, el intestino medio se hernia hacia el saco de Yolk y regresa al abdomen durante la semana 9 y 10 de gestación. La falla en el cierre de los canales pleuroperitoneales previo a este evento permite que las vísceras abdominales se

hernien hacia el hiato dentro de la cavidad torácica ipsilateral. De acuerdo a esta teoría, la herniación de las vísceras hacia el tórax crea un efecto de masa en el pulmón ipsilateral produciéndose hipoplasia pulmonar <sup>(5)</sup>

El desarrollo pulmonar fetal está compuesto por 5 etapas: embrionaria, pseudoglandular, canalicular, sacular terminal y alveolar. La fase pseudoglandular ocurre de la semana 7 hasta la semana 16 de gestación y coincide con el desarrollo diafragmático temprano y la herniación del intestino medio al saco de *Yolk*. Durante esta etapa se desarrollan la diferenciación pulmonar y las vías aéreas bronquiales.

La etapa pseudoglandular también corresponde a la etapa histológica de hipoplasia pulmonar asociada con la HDC porque las vísceras retornan al abdomen después de su herniación al saco de *Yolk* hacia el tórax en la etapa pseudoglandular del desarrollo pulmonar. <sup>(5)</sup>

La severidad de la hipoplasia pulmonar es entonces secundaria al grado y momento de la herniación intestinal debido a la falla en el cierre del canal pleuroperitoneal.

Un mecanismo alternativo propuesto por Iritani en 1984 propone que el defecto en el diafragma resulta no de la falla en el cierre del canal pleuroperitoneal, pero sí de la falla de la placa mesenquimal posthepática, en el comienzo de la región posterolateral del diafragma para diferenciarse apropiadamente en el embrión. <sup>(5)</sup>

Otra teoría que se asoció con el desarrollo de una alta incidencia de hernia diafragmática izquierda y derecha en embriones de ratas expuestas a Nitrofen (herbicida) cuando se daba en un periodo crítico de la gestación. Kluth descubrió que la placa mesenquimal posthepática estaba desorganizada en fetos expuestos a Nitrofen.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal permite la educación al paciente, la identificación potencial de aquellos casos en riesgo de un peor resultado y la oportunidad de intervención prenatal. A pesar de los avances en la detección prenatal, la mortalidad perinatal permanece elevada.

Los datos de supervivencia pediátrica, no son aplicables a todos los casos de diagnóstico prenatal de HDC, defectos del lado derecho y defectos bilaterales están asociados con un peor resultado con una tasa de mortalidad de más del 80% y 100% respectivamente.

La detección por diagnóstico prenatal solo es exitosa en el 50% de los casos con una variación regional del 29 al 100%, esto incrementa al 72 % si se detectan anomalías adicionales o cariotipo anormal. Un número significativo de fetos con HDC son detectados de manera prenatal después de las 24 SDG. La calidad del estudio llevado a cabo juega un rol significativo con obvios hallazgos que no son reconocidos en un tercio de los casos y examinación subóptima encontrada en dos tercios de los casos. <sup>(6)</sup>

La HDC se diagnostica más comúnmente con ultrasonografía por la presencia de órganos abdominales dentro de la cavidad torácica, dentro de los signos indirectos se incluyen polihidramnios, eje cardíaco anormal y cambios a nivel de mediastino. La peristalsis del fluido de líquido estomacal e intestino delgado dentro del tórax se puede ver tardíamente en la gestación. La HDC del lado derecho puede ser especialmente difícil de detectar, ya que el hígado tiene una ecogenicidad parecida a la del pulmón y puede ser el único órgano que se ha herniado hacia el tórax, la localización de la vesícula y otros signos indirectos pueden ser especialmente útiles en este caso. <sup>(6)</sup>

Las anomalías estructurales asociadas se encuentran en el 39% de los casos (variando entre 25% y 58% en las series reportadas) e incrementándose hasta un 95% en aquellos con pérdida intrauterina, (los más comunes son los defectos cardíacos congénitos) conducto arterioso persistente, defectos septales ventriculares, tetralogía de Fallot, renales en un 23%, sistema nervioso central en un 10% y anomalías gastrointestinales en un 14%. En los casos de óbito los defectos que predominan son los de sistema nervioso central. <sup>(6)</sup>

El Diagnóstico diferencial de HDC incluye lesiones pulmonares tales como: Malformación adenomatoidea quística congénita (MAQC), secuestro broncopulmonar, quiste broncogénico, atresia bronquial, eventración del diafragma, quistes entéricos y teratomas mediastinales. La distinción entre estos diagnósticos diferenciales frecuentemente es difícil, sin embargo la HDC puede ser excluida por la presencia de órganos intraabdominales normales y es más probable cuando se observan movimientos peristálticos dentro del tórax. <sup>(7)</sup>

## RESULTADOS DE HDC DIAGNOSTICADA PRENATALMENTE

A pesar de la habilidad para hacer el diagnóstico prenatal y proveer cuidado postnatal intensivo, la mortalidad perinatal continua siendo elevada en casos de HDC diagnosticada prenatalmente. La mayoría de los estudios continúan reportando un peor pronóstico para fetos con HDC. Sin embargo los resultados publicados para niños con HDC varían ampliamente dependiendo de la población que está siendo estudiada. Estudios retrospectivos de casos de diagnóstico prenatal de HDC describen una tasa de supervivencia de solo 20% a 30%. Sin embargo estos estudios incluyen casos complicados por anomalías adicionales y cariotipo anormal.

De los sobrevivientes con HDC un número significativo experimentan algún grado de morbilidad a largo plazo incluyendo complicaciones pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales y esqueléticas. Se ha estimado que menos de un tercio de los fetos con diagnóstico prenatal de HDC sobrevivirán sin morbilidad significativa. <sup>(7)</sup>

## PERSPECTIVA HISTÓRICA DE TRATAMIENTO DE LA HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

Desde los casos de hernia diafragmática traumática reportados de manera más temprana en 1579 por Ambrosio Paré. El tratamiento de la hernia diafragmática congénita se ha desarrollado grandemente desde entonces y puede ser separado en eras históricas de manejo.

La primera era de 1579 a 1900 representa la era de la descripción clínica, identificación patológica y diagnóstico. Morgagni describió varios tipos de HD incluyendo el defecto anterior que lleva su nombre. En 1847 Bowditch fue el primero en hacer diagnóstico en cama de pacientes con HDC y los clasificó en 3 grupos basado en la presentación clínica y en la severidad. En 1848 Bochdalek profesor de anatomía de Praga notó que la HDC ocurría más frecuentemente por un defecto posterolateral en el diafragma y especuló que la hernia resultaba de una ruptura de las membranas que separan el canal pleuroperitoneal en 2 cavidades. Aunque esta especulación era incorrecta el defecto posterolateral aún lleva su nombre. <sup>(5)</sup>

La segunda era comenzó a principios del siglo XX con los intentos iniciales de la reparación quirúrgica de la HDC. El primer intento por O' Dwyer en Nueva York en un niño de 3 años y medio resultó fallido. La primera reparación exitosa de HDC se reportó en la literatura alemana por Heidenhain en 1905 en un niño de 9 años de edad. En los años 30 continuaron reportes anecdóticos de la reparación exitosa de HDC.

La tercera era de la “reparación inmediata” realmente comenzó en 1940 cuando Ladd y Gross reportaron un 56% de supervivencia en 16 niños tratados con “operación temprana” dentro de las 48 horas después del nacimiento. Ellos enfatizarían más adelante la ventaja de reducir el intestino antes de que se distendiera. En 1946 Gross publicó la primera reparación exitosa de un neonato de menos de 24 horas de vida y en 1953 en *La Cirugía de la infancia y la niñez* re enfatizan que la HDC es una “enfermedad quirúrgica” y que la operación inmediata resultó en un 90-95% de tasa de supervivencia.

La cuarta era empezó en 1980 cuando se señaló que los niños con HDC representaban más que una emergencia quirúrgica una emergencia fisiológica, la tecnología en cuidados críticos llegó a ser más sofisticada, la inestabilidad fisiológica se reconoció como el problema a tratar inmediatamente y el manejo estándar cambió lentamente de cirugía neonatal inmediata a estabilización perioperatoria y reparación retardada.

Drumond mostró que incrementando el pH a más de 7.5 y reduciendo la PaCO<sub>2</sub> a menos de 30 mm Hg podría revertir el corto circuito ductal con hipertensión pulmonar persistente resultando en hiperventilación convirtiéndose en un apoyo principal en la terapia del recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. Esta era también vio el primer uso exitoso de la oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) que fue aplicado en bebés con HDC que no respondían a la estrategia de ventilación mecánica convencional de hiperventilación y alcalinización.

La quinta y actual era continúa desarrollándose e inició en 1990. Evitando la hiperventilación y el daño pulmonar inducido por la ventilación disminuyó la mortalidad en neonatos que cumplieron criterios para OMEC de 90 a 9%. El abandono de la hiperventilación fue empleado en el manejo de HDC.

La aceptación de hipercapnia permisiva como el nuevo manejo estándar de la HDC se ha encontrado con algo de resistencia y repugnancia al cambio de estrategias. Consecuentemente la hiperventilación continúa infligiendo un daño iatrogénico innecesario al neonato con HDC en muchos centros avanzados. <sup>(5)</sup>

## MANEJO DE LA HERNIA DIAFRAGMATICA CONGÉNITA

La mortalidad asociada con la HDC varía ampliamente entre los centros y permanece relativamente alta a pesar de la implementación de nuevas modalidades terapéuticas. Centros de referencia con experiencia en OMEC describen que una gran proporción de niños con HDC pueden ser salvados, en contraste reportes enfocados en infantes con HDC diagnosticada antenatalmente que es más probable que incluyan más casos de HDC en un área geográfica definida no han mostrado una disminución consistente en el riesgo de mortalidad.

Los corticoesteroides antenatales se deben ofrecer como en otros embarazos no complicados a pacientes de menos de 34 SDG con HDC, no se recomienda la administración de más de un ciclo. Acerca de la decisión del tiempo de la resolución del embarazo de un feto con HDC, no hay estudios controlados para apoyar la resolución electiva o elegir entre vía abdominal o vaginal. La resolución debe ocurrir en un centro con experiencia dado el manejo postnatal que requiere el uso de terapias invasivas como óxido nítrico inhalado, ventilación de alta frecuencia, y OMEC. Después del parto usualmente se requiere intubación endotraqueal, evitando la ventilación con máscara y bolsa que distiende el estómago, intestinos y puede comprometer aún más la función pulmonar, se recomienda la colocación de sonda nasogástrica y el estado ácido base se prefiere medir por un catéter arterial. <sup>(8)</sup>

Muchos estudios usando diferentes modelos animales de HDC han demostrado que sus pulmones son deficientes en surfactante, y que en el modelo de corderos con HDC la administración profiláctica de surfactante es más efectiva que su uso retardado. Hay datos que sugieren que los pulmones de fetos humanos con HDC tienen una deficiencia relativa de algunos componentes del surfactante y que el tamaño del lecho de surfactante podría estar alterado.

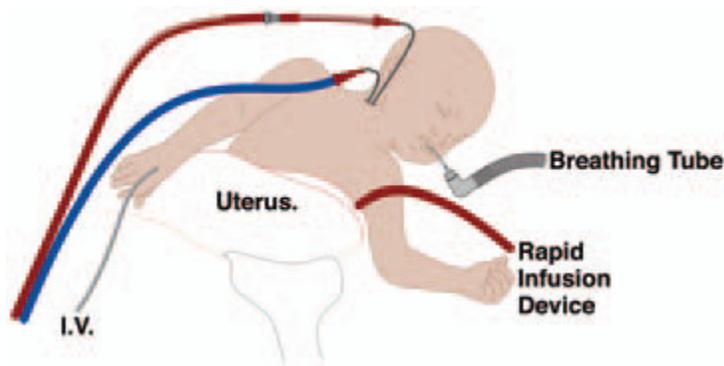


Figura 2. OMEC

Juzgando por las descripciones en la literatura publicadas durante la última década y en datos del registro internacional de HDC, el uso de surfactante ha sido incorporado solo o como parte de una estrategia en los protocolos de tratamiento para pacientes con HDC en muchos centros alrededor del mundo. Datos observacionales de este registro no sugieren ningún beneficio con el uso de surfactante en infante pretérmino o de término con HDC o en aquellos que reciben surfactante además de OMEC. También algunas de las experiencias descritas en la literatura sugieren que muy pocos niños exhiben respuesta clínica a la administración de surfactante. De esta manera ante la falta de evidencia concluyente y a que solo se cuenta con estudios observacionales limitados, la administración de surfactante a fetos con HDC no puede ser recomendado a excepción de que participen en ensayos clínicos bien diseñados o en el inicio de la prematuridad extrema cuando además de la HDC el niño puede también mostrar dificultad respiratoria debido a verdadera ausencia de surfactante. <sup>(8)</sup>

Muchos niños con HDC quienes llegan a tener sintomatología en las primeras horas después del nacimiento requerirán intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Si se tiene diagnóstico prenatal de HDC ya se mencionó se debe evitar el uso de bolsa y mascarilla ya que esto comprometería aún más la función pulmonar. Esto podría ser difícil de evitar si el diagnóstico no se hace prenatalmente. El determinar que es adecuado para un niño con HDC aún no ha sido bien caracterizado. Nuestro entendimiento limitado de la significancia del grado de hipoplasia pulmonar y el rol de la hipertensión pulmonar en la fisiopatología de la HDC lleva al uso excesivo de presiones ventilatorias y oxígeno en el manejo de estos niños. Boix-Ochoa publicaron por primera vez que existían diferencias en pH y PaCO<sub>2</sub> entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con HDC. <sup>(9)</sup>

Wung y colaboradores sugirieron que mucha de la mortalidad en niños con HDC fue de hecho debido al daño pulmonar inducido por el ventilador y abogó por un manejo menos agresivo, permitiendo valores más altos de PCO<sub>2</sub>. Estudios clínico patológicos han confirmado esta correlación.<sup>(10)</sup>

La estrategia ventilatoria actual usada en la mayoría de los centros ha seguido esta tendencia y se ha enfocado a minimizar el barotrauma, permitiendo la ventilación espontánea, presiones ventilatorias limitadas usualmente a menos de 25 cm H<sub>2</sub>O, tolerancia de altas PaCO<sub>2</sub>, sedación mínima y evitando parálisis. Usando esta estrategia muchos grupos han alcanzado tasas de supervivencia relativamente altas. Incluso se ha hecho la sugerencia de que usando niveles más bajos de presión positiva y presión espiratoria puede ser una ventaja después de la reparación quirúrgica.<sup>(8)</sup>

El modo óptimo de ventilación para pacientes con HDC no está claro. Sin embargo a pesar del manejo ventilatorio usado, las estrategias de manejo diseñadas para limitar la distensión pulmonar y las presiones inspiratorias mientras se permite algún grado de hipercapnia están recomendados, desde que se han visto asociados con una alta probabilidad de supervivencia. No obstante como en el caso de la mayoría de las opciones terapéuticas en HDC estas recomendaciones están basadas en estudios observacionales y no han sido hasta la fecha validadas con estudios controlados.<sup>(8)</sup>

El uso de perfluorocarbonos como una manera de oxigenar y ventilar un pulmón enfermo ha sido estudiado extensamente en modelos animales con daño pulmonar. Sin embargo la evidencia clínica examinando su potencial en enfermedades neonatales permanece sin esclarecer. Estudios llevados a cabo en modelos animales han demostrado que el instilar perfluorocarbonos en los pulmones (ventilación parcial líquida) mientras se provee ventilación mecánica fue posible inducir crecimiento pulmonar progresivo por muchos días. Se han reportado observaciones preliminares en niños con HDC tratados con esta técnica y recientemente se publicó un estudio piloto prospectivo multicentrico aleatorizado en 13 niños con HDC 8 de ellos con perfluorocarbono y 5 de ellos en el grupo de ventilación mecánica convencional en promedio de 37 semanas y al momento de asignarles el tratamiento usando OMEC, no se demostraron diferencias, esta experiencia preliminar en el uso de esta técnica

puede abrir la puerta al futuro con estudios más definitivos de esta intervención. El uso potencial de esta técnica para niños sin OMEC permanece esencialmente desconocida. <sup>(8)</sup>

#### INTERVENCIÓN FETAL EN HDC: LA EXPERIENCIA EUROPEA

El cuidado postnatal actual no corrige la ya presente hipoplasia pulmonar. Por lo tanto parece lógico considerar la intervención prenatal en casos con pronóstico desalentador tratando de llevar el desarrollo pulmonar a niveles viables. La reparación anatómica in útero puede crear suficiente espacio para el desarrollo pulmonar. La reparación anatómica no puede ser realizada a fetos con herniación hepática, dado que la reducción del hígado tuerce la vena umbilical y lleva a la muerte fetal. La oclusión de la tráquea fetal (OTF) previene la salida de líquido pulmonar llevando al incremento en los volúmenes de tejido pulmonar y de esta manera permitir el desarrollo pulmonar. El efecto benéfico potencial de los esteroides antenatales y la administración de surfactante neonatal adicionado a OTF temporal (Oclusión traqueal fetal en la fase canalicular tardía sin mantenerla hasta el término, secuencia conexión desconexión temporal) continua siendo no muy clara y se requiere de más investigación.

Los aspectos técnicos de la realización de la oclusión traqueal endoluminal por fetoscopia (OTEF), percutánea, temporal y/o reversible se han estudiado también. Un abordaje percutáneo podría también reducir morbilidad y los requerimientos anestésicos y ciertamente hacer el procedimiento más aceptable para las madres. Aunque la oclusión traqueal es posible por fetoscopia se prefiere evitar la disección de cuello, reducir el tiempo operatorio y evitar el riesgo de laceración del nervio laríngeo o laceración traqueal y la inherente necesidad de restablecer las vías aéreas durante la llamada terapia intraparto ex útero (TIEEX). <sup>(11)</sup>

En Europa con la cooperación de diferentes instituciones se inició una clínica de OTEF estructurado como un equipo multidisciplinario y con criterios de inclusión y manejo establecidos.

Los criterios de ingreso fueron embarazo único con HDC severa, sin otras anomalías anatómicas y fetos cromosómicamente normales diagnosticados antes de las 28 SDG con relación pulmón/cabeza (RPC) de menos de 1 medido a las 26-28 SDG, todas las pacientes con estas características fueron informadas de las opciones de seguimiento:

- Manejo expectante con referencia in útero a una institución de tercer nivel para cuidado postnatal óptimo incluyendo el potencial de OMEC
- Terminación del embarazo en vista de la alta probabilidad de muerte neonatal.
- Terapia intrauterina por OTEF

El procedimiento se realizó inicialmente bajo anestesia general, posteriormente se cambió a anestesia combinada (espinal-epidural) bupivacaína 8 mg inyectada en el espacio L3-L4 o L4-L5, previo a esto las madres fueron hidratadas con Hartmann 1000 ml, tocolisis preoperatoria con nifedipino 20 mg 2 veces al día y antibióticos cefazolina 2 gr IV cada 8 hrs además de reductores de acidez gástrica.

Se llevó a cabo examinación ultrasonográfica para determinar localización placentaria y fetal para la óptima inserción del trocar, una vez que se obtuvo la posición deseada se administró anestesia, inmovilización y prevención de bradicardia fetal con pancuronio, atropina y fentanil por medio de inyección intramuscular a través de aguja 20 o 22 G. Posteriormente y después de aseo quirúrgico de la paciente, se insertó cánula, trocar a través de la pared abdominal y uterina y se dirigió a la cabeza fetal, se retiró el trocar y se insertaron los instrumentos para fetoscopia, el endoscopio se introdujo en la boca fetal, faringe epiglótis y se avanzó hasta las cuerdas vocales, se identificó la carina y el catéter se posicionó para dejar el balón justo arriba de él. <sup>(11)</sup>

El balón se infló con 0.8 ml. de Omniscan isotónico el cual es un agente de contraste para resonancia magnética, el líquido amniótico se restauró a la normalidad. En las primeras 24-48 hrs., las pacientes estuvieron en reposo relativo en cama con heparina, analgésicos, antibiótico y tocolítico, el día 1 se realizó ultrasonido para confirmar la correcta posición del balón así como bienestar fetal y volumen de líquido amniótico, después cada 1 o 2 semanas, si se presentó parto pretérmino, se ofreció una dosis de corticoesteroides. *Fig. 3*



*Figura 3. OTEF*

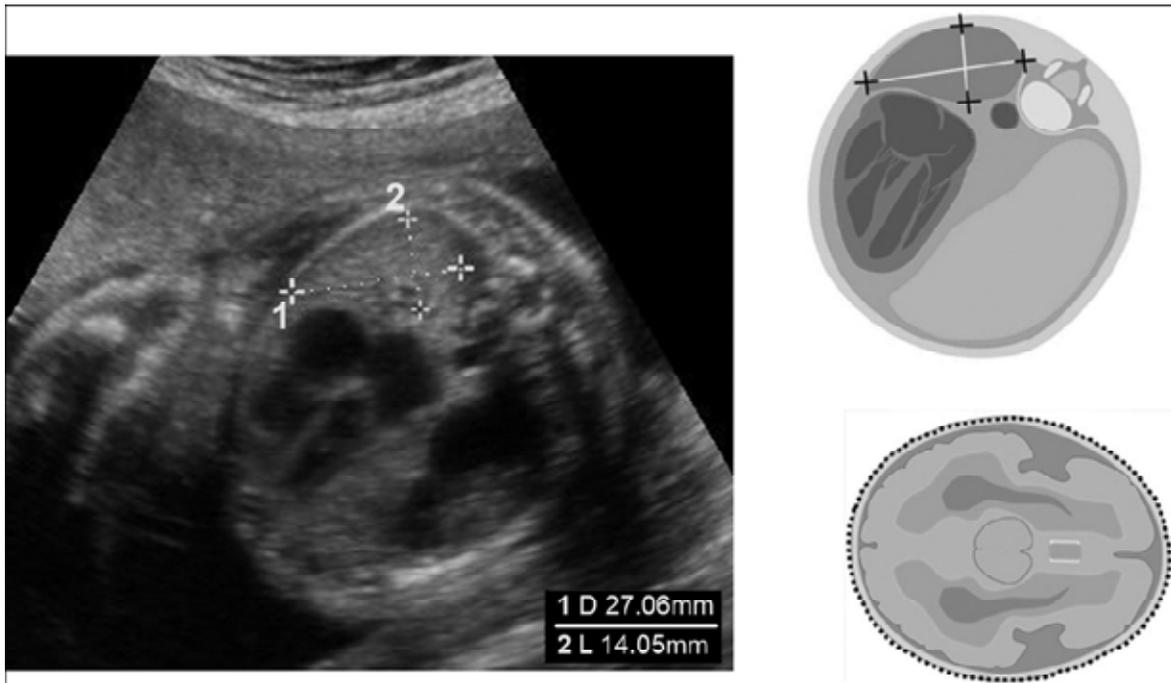
La intención inicial fue que todos los embarazos podrían ser resueltos por vía abdominal a las 37-38 SDG y el balón debería ser removido por TIEX a través de un traqueoscopio, sin embargo basados en datos experimentales pareció mejor remover el balón prenatalmente a las 34 SDG ya sea por traqueoscopia o por medio de punción del balón, esto permitiría resolución por vía vaginal así como referencia a centros de tercer nivel para atención neonatal. La cirugía postnatal se retrasó hasta después de que el niño fue estabilizado por medidas como intubación endotraqueal, ventilación mecánica, administración de surfactante uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) y de OMEC cuando fue necesario.

6 unidades de tercer nivel evaluaron 134 pacientes con HDC izquierda antes de la semana 28 entre 1995 y 2003. 11 pacientes (8%) optaron por terminación después de evaluación y consejería. La tasa de supervivencia general fue del 43%, en casos de herniación del hígado la supervivencia fue del 35%. En los casos en que el hígado estaba en cavidad torácica y con RPC menor de 1, la supervivencia fue del 9%. No hubo sobrevivientes cuando la RPC fue menor a .8 y el hígado estaba en cavidad torácica. 37% de los casos con RPC menor a 0.8 tuvieron el hígado fuera de cavidad torácica, de los cuales el 40% sobrevivieron. Cuando la RPC fue menor de 0.6 no hubo sobrevivientes independientemente de la posición hepática. <sup>(11)</sup>

Se evaluaron a 20 pacientes que se sometieron a OTEF en segundo trimestre y cuyos fetos habían alcanzado la edad de al menos 6 meses de gestación hubo 13 fetos con defecto de lado izquierdo y 7 con lesiones del lado derecho. La duración media de la operación fue de 2 minutos (5-54 minutos en promedio) en 11 (55%) de estas pacientes se presentó ruptura de membranas pretérmino post procedimiento. Ruptura de membranas antes de las 32 SDG en 35% con una tendencia a la disminución conforme incrementó la experiencia. El ultrasonido

después de OTEF demostró un incremento en la ecogenicidad pulmonar dentro de las 48 hrs, y mejoría en el radio pulmón-cabeza de 0.7 a 1.8 después de la cirugía. La edad gestacional media al momento de la resolución fue de 33.2 SDG (rango entre 27-28 SDG) y en 14 (70%) esto ocurrió después de las 32 SDG. La reparación quirúrgica de HDC se pudo hacer en 13 neonatos y en todos excepto en uno el defecto era extenso y requirió la aplicación de parche. 10 neonatos tenían al momento de este estudio de 7 a 26 meses de edad, con una mediana de 19 meses sin morbilidad neurológica conocida. 2 neonatos no sobrevivieron por otras causas pero tuvieron un adecuado desarrollo pulmonar. La mejoría con la supervivencia coincidió con incremento de la experiencia, al igual que con reducción de amniorexis postquirúrgica y parto más tardío.

La presencia de herniación del hígado y la RPC (área de pulmón derecho/ radio de circunferencia cefálica) que es medido en un corte axial del tórax fetal al nivel de la imagen de 4 cámaras del corazón fetal y se calcula multiplicando los 2 más largos diámetros ortogonales del corte transversal del pulmón (en milímetros) dividiéndolo entre la circunferencia cefálica (en milímetros) menor de 1.0 son buenos predictores de pobre pronóstico en diferentes centros de tercer nivel alrededor del mundo. Concluyendo que la HDC severa puede ser exitosamente tratada con OTEF la cual es mínimamente invasiva y puede mejorar la supervivencia postnatal. <sup>(11)</sup>



Medición de RPC (Relación pulmón/ cabeza)

## CIRUGÍA FETAL PARA HERNIA DIAFRAGMATICA CONGÉNITA: LA EXPERIENCIA EN NORTE AMÉRICA

La primera cirugía en fetos humanos para HDC fue reportada en 1990 en los Estados Unidos de Norte América por Harrison y colaboradores del Centro de Tratamiento Fetal en la Universidad de California en San Francisco (UCSF) y el primer caso exitoso se reportó más tarde en ese año. El siguiente es un resumen de los resultados de cirugía fetal para Hernia diafragmática congénita.

	AUTOR	AÑO	CRITERIOS SELECCIÓN	PACIENTES	SUPERVIVENCIA
REPARACIÓN FETAL ABIERTA	HARRISON	1990	NINGUNO	1	100%
	HARRISON	1990	NINGUNO	6	0%
	HARRISON	1993	NINGUNO	14	29%
	HARRISON	1997	HÍGADO ABAJO	4	75%
OCCLUSIÓN TRAQUEAL ABIERTA	HARRISON	1998	HÍGADO ARRIBA	13	15%
OCCLUSIÓN TRAQUEAL POR FETOSCOPIA	FAKE	2000	HIGADO ARRIBA RPCC $\leq$ 1.0	15	33%
	HARRISON	2001	HDC DERECHA RPCC BAJO	2	100%
	HARRISON	2003	HÍGADO ARRIBA RPCC < 1.4	19	*68%/53%
	HARRISON	2003	HÍGADO ARRIBA RPCC < 1.4	11	73%
	HARRISON	2004	HÍGADO ARRIBA RPCC < 1.4	21	48%

Abreviaturas: HDC: Hernia diafragmática congénita; RPC: Relación pulmón/cabeza \*90 días/supervivencia a largo plazo.

Durante las últimas 2 décadas ha habido avances en las técnicas de cirugía fetal incluyendo mejoría en el monitoreo fetal, anestesia materno-fetal, tocolisis así como mejoras en la instrumentación que permiten aplicación de abordajes videoscópicos. La ligadura de la tráquea fetal ha mostrado promesas, sin embargo un estudio publicado recientemente no mostró beneficio comparado con tratamiento experto en la etapa postnatal. Y aunque hay evidencia que los resultados postnatales de niños con esta enfermedad han mejorado con la adopción de manejo ventilatorio, ventilación de alta frecuencia y OMEC continúa habiendo niños con HDC severa que mueren o sufren morbilidad grave a largo plazo a pesar del cuidado quirúrgico avanzado.<sup>(12)</sup>

La cirugía fetal es como ninguna de las otras especialidades quirúrgicas, una cirugía que involucra dos pacientes y para lograrlo debemos pasar a través de una paciente sana para curar a una persona enferma como siguiente paso. Este paradigma representa retos morales y conflictos éticos que deben ser considerados y balanceados en cada circunstancia.<sup>(12)</sup>

Chervenak y otros autores han ayudado a proveer un marco ético dentro del cual la cirugía fetal debe existir. Las claves de este marco son: “la cirugía fetal tiene probabilidades significativas de salvar la vida o prevenir daños graves o irreversibles al feto, la cirugía involucra un riesgo bajo de mortalidad y riesgo bajo que puede ser manejable para enfermedad grave o irreversible al feto y el riesgo de mortalidad para la mujer embarazada es bajo y el riesgo de enfermedad, daño o complicación bajo y manejable incluyendo riesgos en futuros embarazos”.<sup>(13)</sup>

#### CIRUGIA NEONATAL EN HERNIA DIAFRAGMÁTICA

En 1889 J O'Dwyer llevó a cabo la primera reparación de HDC en niños. La primera reparación exitosa ocurrió en 1905, el paciente tenía 9 años de edad y Heidenhain redujo la hernia y cerró el defecto en el diafragma a través de una incisión en línea media y laparotomía. 20 años después Carl Hedbolm reportó una mortalidad del 58% en pacientes que fueron sometidos a reparación quirúrgica de HDC. En 1940 Gross llevó a cabo la intervención quirúrgica en forma temprana dentro de las primeras 48 horas de vida. Posteriormente Gross describiría un cierre en 2 etapas de la pared abdominal en casos difíciles, el cierre de la piel y la fascia subcutánea en la cirugía inicial y cierre de la pared abdominal 5 días después. En

1950 Koop y Johanson sugirieron la vía transtoracica como una manera de cerrar el defecto bajo visión directa.<sup>(14)</sup>

Con la mejoría en la experiencia quirúrgica, se han desarrollado técnicas innovadoras en defectos diafragmáticos mayores y actualmente la HDC no se considera una enfermedad quirúrgica primaria pero si una enfermedad asociada a hipoplasia pulmonar, hipertensión pulmonar, inmadurez pulmonar y de susceptibilidad pulmonar de recibir daño por ventilación, esto ha llevado a retrasar el abordaje quirúrgico neonatal y a formas más gentiles pero más ingeniosas de soporte ventilatorio.

No existe un tiempo ideal para la reparación de la HDC, algunos autores han sugerido que en las primeras 24-48 horas después del nacimiento para alcanzar presiones arteriales pulmonares normales, oxigenación y ventilación satisfactorias con ajustes mínimos de ventilación, sin embargo el abordaje quirúrgico se puede retardar aún más en pacientes estables, enfatizando que la reparación quirúrgica de forma urgente casi nunca es necesaria ya que podría empeorar la hipertensión pulmonar. La prioridad en el cuidado preoperatorio está enfocado en el manejo ventilatorio del recién nacido y en determinar si el paciente tiene otra anomalía congénita asociada, particularmente anomalías cardiacas, se tiene que realizar un eco cardiograma previo a la reparación quirúrgica.<sup>(14)</sup>

Se realiza una incisión subcostal, se examinan las vísceras y la hernia se reduce con tracción gentil. Se diseca cuidadosamente la hoja posterior del diafragma, la reparación primaria puede completarse en un solo plano usando suturas no absorbibles, si el defecto diafragmático es muy grande para contraindicar el cierre primario, se usa un parche Gore-Tex o rotación de las capas musculares. Si el paciente se encuentra estable se corrige la malrotación. Se ha reportado la malrotación transtoracica de la HDC sin embargo este abordaje no se usa comúnmente. Si el cierre abdominal interfiere con la pared torácica o complianza diafragmática o lleva al síndrome de compartimento abdominal, entonces se coloca con seguridad un silo temporal con cierre primario retardado de la fascia o la piel.

Los pacientes con un defecto del lado derecho e hígado intratorácico representan un problema para el cirujano. El hígado neonatal es extremadamente friable y la tracción de las venas hepáticas y la vena cava inferior puede acompañarse del retorno del hígado al abdomen, la

manipulación cuidadosa del hígado al abdomen se debe acompañar por monitoreo hemodinámico, ocasionalmente un abordaje a través de 2 cavidades (tórax y abdomen) puede ser necesario para reducir las vísceras. Otra técnica bien descrita es reparar la hernia usando toracotomía, tal abordaje típicamente permite la reducción del hígado y vísceras hacia el abdomen con excelente exposición del diafragma.

El uso de ácido aminocaproico en el periodo peri operatorio disminuye la fibrinólisis asociado con el uso de OMEC y lleva a la disminución de complicaciones hemorrágicas. La pérdida sanguínea transoperatoria y postoperatoria se disminuye: usando electrocauterio para la incisión en piel, no disecar la hoja posterior si el cierre primario no es probable, usando parches, disección sostenida, uso juicioso del electrocauterio, aplicando trombina tópica en la línea de sutura. Reparar la HD después de la descanulación de ECMO evita las complicaciones hemostáticas asociadas con ECMO. Esto lleva a hipertensión pulmonar en algunos pacientes, se ha sugerido que la reparación cuando el paciente está en ECMO se haga cuando está listo para descanulación. De esa manera el paciente tolera la descanulación por si tuviera sangrado. <sup>(14)</sup>

## SEGUIMIENTO DE NIÑOS CON HDC

La tasa de supervivencia de pacientes con HDC ha mejorado con el refinamiento de la OMEC, mejor apoyo ventilatorio y nuevas terapias médicas. Con la mejoría en las estrategias de tratamiento hay un incremento asociado en la supervivencia de niños más severamente afectados. Esto ha llevado a añadir morbilidad y a un incremento en el número de sobrevivientes con problemas extrapulmonares asociados. Los estudios de seguimiento de niños con HDC han revelado morbilidad no pulmonar asociada, incluyendo retardo neurocognitivo. Davenport y cols. En un estudio de 23 sobrevivientes reportaron que 9% de los niños con HDC tuvieron discapacidades mayores como hemiplejia y monoplejia de miembros inferiores, ninguno tuvo retardo en el desarrollo y ninguno fue tratado con OMEC. <sup>(15)</sup>

Bernbaum y cols reportaron que en un año de seguimiento de 82 sobrevivientes en OMEC, el subgrupo de HDC experimentó retardo en el desarrollo cognitivo y motor cuando se comparó con niños que requirieron OMEC por otras causas. Estos niños tuvieron una tasa de

supervivencia menor y comorbilidad significativa, que se atribuyó a la severidad de la enfermedad primaria.<sup>(16)</sup>

El reflujo gastroesofágico (RGE) es otra morbilidad asociada, y raramente se discutía en asociación con HDC antes de 1990. Muratore y cols. Reportaron la reparación de HDC con parche como un predictor significativo de RGE y por lo tanto la necesidad de un procedimiento antireflujo. Por lo que sugieren que el seguimiento de RGE continúe a largo plazo.<sup>(17)</sup>

También se ha sugerido que la falla en el crecimiento es una morbilidad asociada a la HDC. La intolerancia a la vía oral ha mostrado que juega un rol significativo en la falla de crecimiento de estos pacientes, casi el 25% de los pacientes seguidos por Muratore desarrollaron comportamiento consistente con intolerancia a la vía oral, estos hallazgos fueron consistentes con el seguimiento de 51 sobrevivientes con HDC por Jaillard y cols. Se desconoce la etiología de la intolerancia a la vía oral. Todos los pacientes con HDC deben tener vigilancia nutricional con especial atención a los parámetros de crecimiento. Se debe tener una intervención temprana por un servicio multidisciplinario para evitar complicaciones como la intolerancia a la vía oral. Muratore y cols. sugieren que a todos los pacientes se les debe administrar bloqueadores H2 e incrementar la dosis según la toleren.<sup>(18)</sup>

La alteración en la función sensorial- neural del oído es una morbilidad bien descrita en sobrevivientes de HDC tanto en los tratados como en los no tratados con OMEC, la causa se desconoce, los factores de riesgo aceptados incluyen: hiperventilación, medicamentos ototóxicos, hipoxemia severa, ventilación mecánica por 5 días o mas y terapia con OMEC.<sup>(18)</sup>

La incidencia publicada de recurrencia postquirúrgica de hernias en el diafragma y el tiempo de recurrencia varía, reportándose desde el 14 al 28 %, por lo que se ha recomendado (Moss y cols.) vigilancia regular con rayos X de tórax en todos los sobrevivientes de HDC a los 2, 6 y 12 meses de edad.<sup>(18)</sup>

## PRONÓSTICO

Se han referido un número de factores que influyen la supervivencia incluyendo la edad gestacional al momento del diagnóstico, la presencia de polihidramnios, la situación del

estómago, la presencia o ausencia del hígado y otras vísceras abdominales en la cavidad torácica, la presencia de otras anomalías etc. En general los factores de peor pronóstico incluyen HDC del lado derecho, la presencia del hígado en la cavidad torácica y anomalías extra torácicas o cromosómicas. La localización intratorácica del hígado puede interferir con el flujo sanguíneo umbilical normal y este problema en particular ha sido señalado por Harrison. La evidencia de desproporción ventricular cardíaca a las 24 SDG en HDC aislada también se ha reportado como un factor de peor pronóstico. <sup>(19)</sup>

#### GENÉTICA Y RIESGO DE RECURRENCIA

Un claro entendimiento de la patogénesis de la HDC es crítica para determinar el pronóstico y planear el tratamiento, pero a la fecha la información de la etiología genética de la HDC sindrómica y no sindrómica es limitada. Mutaciones en muchos genes diferentes ha sido descrita en la HDC sindrómica, pero existe solo una mutación que ha sido reportada en la HDC no sindrómica. Por lo tanto la HDC no sindrómica se considera una condición esporádica y se ha estimado que menos del 2% de tales casos son familiares. El riesgo de recurrencia empírico para la HDC no sindrómica en ausencia de historia familiar es de menos de 2%. Han sido descritos patrones de herencia autosómica recesiva en familias consanguíneas pakistaníes y árabes. <sup>(20)</sup>

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) es una patología que se asocia con una alta morbi-mortalidad neonatal, aunque ha habido avances en el manejo de la misma principalmente en las dos últimas décadas, aún existen muchas dudas, no existen evidencias concluyentes acerca de su manejo y tratamiento, con el avance en la tecnología y la posibilidad que existe en el Instituto Nacional de Perinatología como centro de referencia de tener diagnóstico prenatal de esta patología para posteriormente planificar la estrategia de seguimiento y tratamiento y de esta manera contribuir para encontrar la forma de resolver este problema, y dado que no existe en nuestra institución un estudio que refleje las características de los casos que se han presentado , su diagnóstico, seguimiento, manejo y la forma de comportamiento de la enfermedad en la población, por lo que se propone un estudio que refleje estas características.

## **JUSTIFICACIÓN**

Recientemente con la formación de la red de unidades de medicina materno fetal, que involucra centros de atención en México, Centro y Sudamérica se abre una oportunidad para mejorar la calidad de atención médica en medicina materno fetal y por lo tanto para el tratamiento quirúrgico in útero de los fetos con esta patología, por lo que el tener un estudio que nos arroje su comportamiento, manejo, pronóstico y tratamiento actuales, constituye la primera etapa de futuras líneas de investigación que son requeridas para poder tener opciones de manejo y tratamiento, así como la implementación de la tecnología necesaria para de esta manera poder difundir los resultados obtenidos a través de ésta red formada y así utilizarlos en beneficio de las pacientes a cuyos fetos se les haga diagnóstico de ésta patología.

## **OBJETIVOS**

### **1. GENERAL**

- Analizar los casos de pacientes con diagnóstico y seguimiento de Hernia Diafragmática Congénita en el servicio de Medicina Materno Fetal en el Instituto Nacional de Perinatología de Febrero de 1996 a Junio de 2008.

### **2. ESPECÍFICOS**

- Determinar el número de casos diagnosticados de HDC en el INPer de 1996 a 2007
- Determinar la edad materna de las pacientes cuyos fetos fueron diagnosticados con HDC
- Determinar la edad gestacional al momento del diagnóstico de HDC
- Determinar el sexo fetal en que fue más frecuente la HDC
- Determinar la localización más frecuente de HDC
- Conocer las anomalías asociadas más frecuentemente asociadas a la HDC
- Determinar la vía de nacimiento de los fetos con diagnóstico de HDC
- Determinar el peso al nacimiento de los fetos con HDC
- Determinar la edad gestacional al nacimiento de los fetos con HDC
- Determinar el número de recién nacidos que fueron intervenidos quirúrgicamente
- Determinar el tiempo después del nacimiento en que fueron intervenidos los fetos con HDC
- Determinar la mortalidad entre los fetos con HDC

## **METODOLOGÍA**

### **1. LUGAR Y DURACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología recolección de datos de Febrero de 1996 a Junio de 2008

### **2. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Embarazos que se resolvieron en el Instituto Nacional de Perinatología de Febrero de 1996 a Junio de 2008

### **3. UNIDADES DE OBSERVACIÓN**

Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que hubieran ingresado al servicio de Medicina Materno Fetal y que se haya hecho diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita como caso de seguimiento de Febrero de 1996 a Junio de 2008.

### **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Serie de Casos

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes cuyos fetos tengan diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
- Pacientes que hayan llevado seguimiento en el servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.
- Embarazos resueltos en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- Pacientes con datos incompletos en el expediente

## **TIPO DE MUESTREO**

- No probabilístico de casos consecutivos

## **ASPECTOS ÉTICOS**

- Riesgo menor al mínimo

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes de Medicina Materno Fetal cuyos fetos tuvieron diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de Febrero de 1996 a Junio de 2008.

Se recabaron los datos correspondientes en una base de datos creada exclusivamente para este propósito en donde se incluyeron las características maternas como edad, número de gestaciones, antecedentes personales patológicos, FUM, edad gestacional al momento del diagnóstico, edad gestacional por ultrasonido, anomalías asociadas detectadas por ultrasonido, fecha de resolución, vía de resolución, sexo, peso, Apgar, fetos intervenidos quirúrgicamente, y número de muertes neonatales. Se utilizará el programa Excell Microsoft Office 2007 para analizar los datos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva para cada una de las variables previamente mencionadas.

## **CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA**

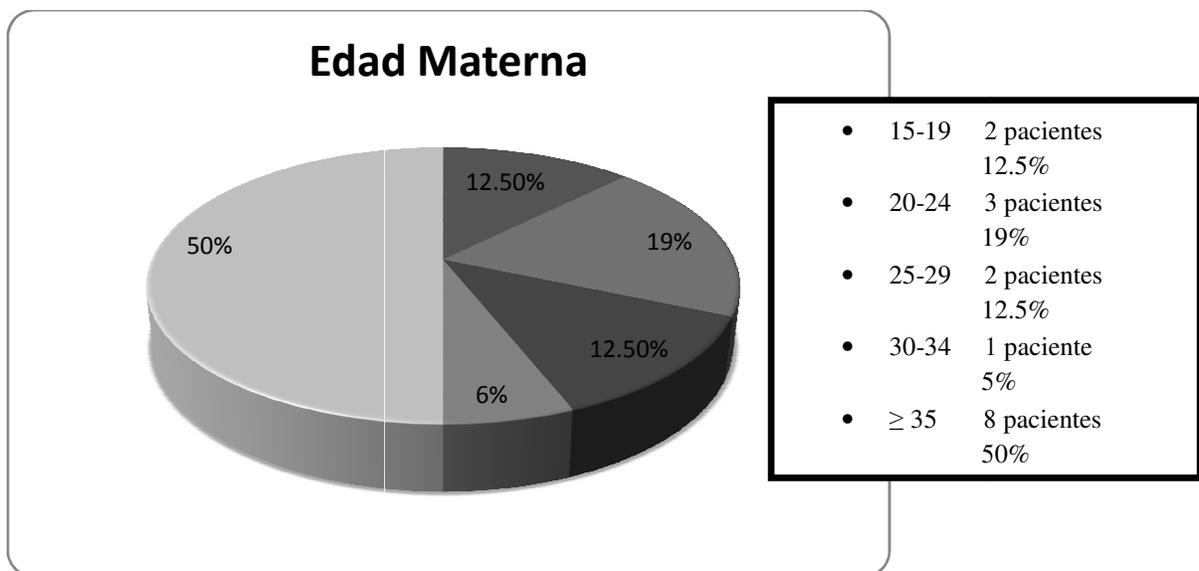
Se revisaron la totalidad de expedientes del servicio de medicina materno fetal con diagnóstico escrito de Hernia Diafragmática Congénita en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

## RESULTADOS

Fueron analizados 16 expedientes de embarazos con fetos con Hernia Diafragmática Congénita en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de Los Reyes de Febrero de 1996 a Junio 2008.

Dentro de las características maternas nuestro estudio arrojó los siguientes datos:

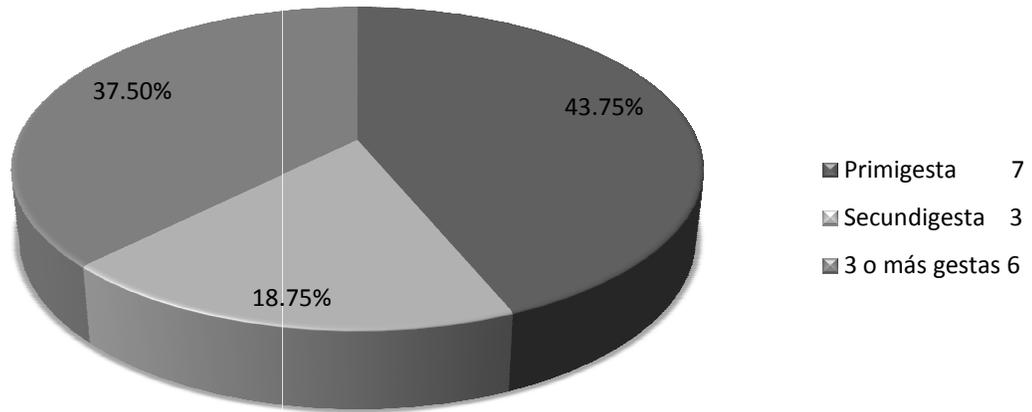
Al momento de acudir al servicio de Medicina Materno Fetal y cumplir los criterios diagnósticos de HDC la edad promedio de las madres fue de 30.6 años con una desviación estándar de  $\pm 9.8$  años, con el mayor número de casos ocurriendo entre los 35 a 40 años de edad. (Gráfica 1).



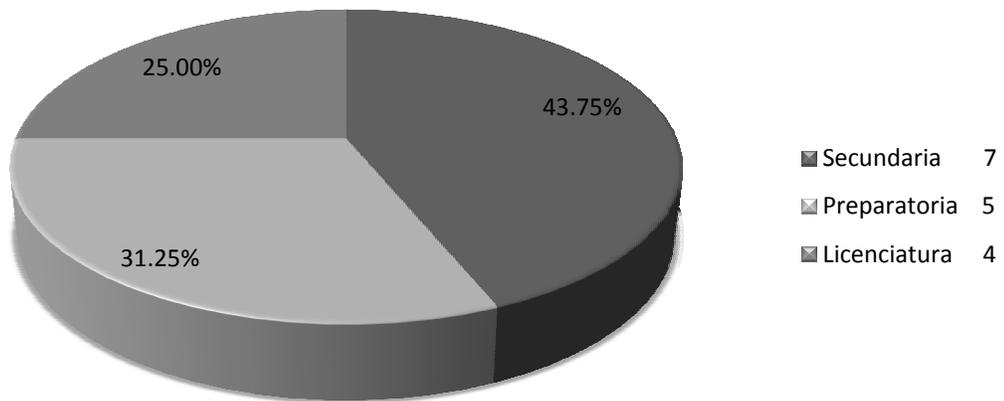
En cuanto a la paridad de las pacientes, 7 de ellas fueron primigestas, 3 secundigestas y 6 de ellas tenían 3 o más gestas. (Gráfica 2)

Otro de los factores estudiados fue la escolaridad, predominando entre este grupo de pacientes la escolaridad secundaria ocupando un 43.75%, después la preparatoria con un 31.25% y posteriormente el nivel licenciatura con un 25%. (Gráfica 3)

### Paridad



### Escolaridad



Se encontró que 8 pacientes tenían el antecedente de toxicomanía antes del embarazo. Dentro de los antecedentes personales patológicos son muy heterogéneos, 6 de las pacientes el 37.5% no contaban con antecedentes patológicos al momento del diagnóstico, 2 de ellas el 12.5% tenían antecedente de epilepsia.

PATOLOGÍA MATERNA PREGESTACIONAL			PATOLOGIA MATERNA DURANTE GESTACIÓN		
<b>Epilepsia</b>	2	12.5%	<b>Amenaza Parto Pretérmino</b>	5	31.25%
<b>Tromboflebitis en MID</b>	1	6.25%	<b>Diabetes Gestacional</b>	2	12.5%
<b>Infección viral infancia</b>	2	12.5%	<b>Preeclampsia</b>	1	6.25%
<b>Quirúrgicos</b>	4	25%			

El promedio de edad gestacional por fecha de última menstruación al momento del diagnóstico fue de 29 SDG con desviación estándar de  $\pm 5.24$  SDG, siendo la edad gestacional menor al momento del diagnóstico de 15.1 SDG y la paciente que se diagnóstico a mayor edad gestacional fue a las 35.4 SDG.

El promedio de edad gestacional por fetometría promedio fue también de 29 SDG con desviación estándar de  $\pm 5$  SDG, el peso fetal estimado en promedio al momento del diagnóstico de HDC fue de 1379 grs. con desviación estándar de  $\pm 736$  gramos (643- 2115 gramos).

En lo referente al sexo fetal dentro del grupo de fetos con Hernia Diafragmática Congénita, este pudo ser confirmado en 15 de las pacientes, 7 fetos (46.66%) de las pacientes fueron masculinos y 8 (53.33%) de las pacientes femeninos.

La localización más frecuente de la Hernia Diafragmática Congénita fue del lado izquierdo, 14 de los casos (87.5%) y en 2 de ellos el defecto se ubicó a la derecha en el diafragma (12.5%).

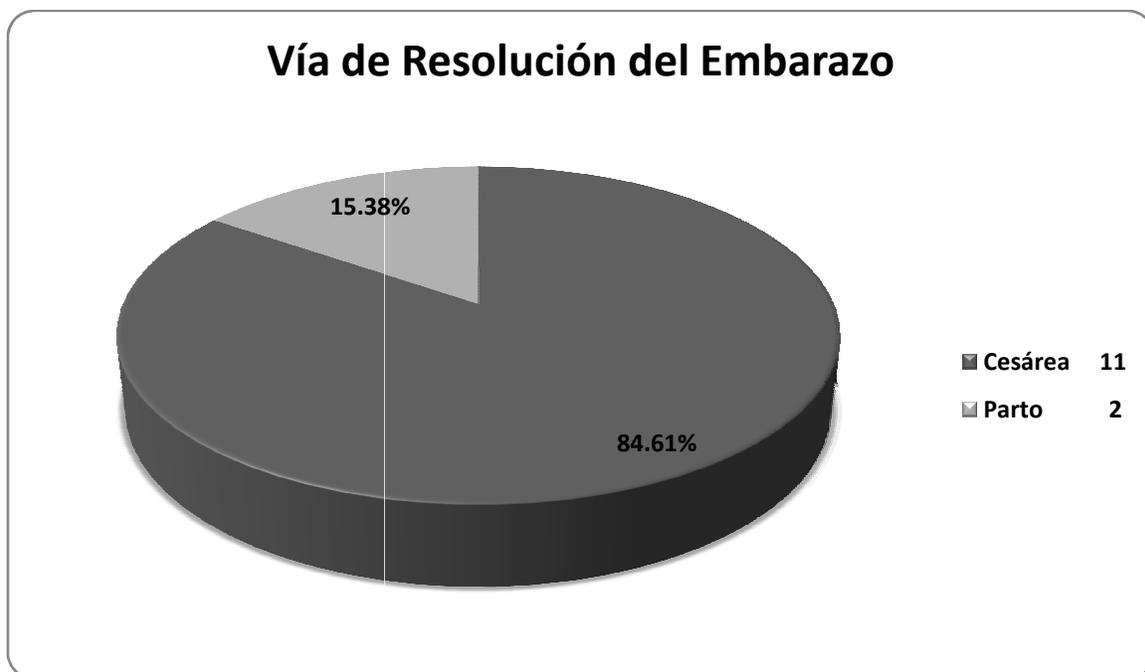
En 4 (25%) de los fetos diagnosticados con HDC se identificaron anomalías asociadas, dentro de las cuales se encontraron: defecto a nivel cervical y apéndice preauricular izquierdo en uno de ellos, 2 vasos en cordón umbilical, en otro onfalocele y anomalía de miembro superior, y

por último en otro feto riñones hiperecogénicos, dilatación pelvis renal bilateral, retrognatia y labio y paladar hendido izquierdo, sin identificarse anomalías cromosómicas en este feto.

A 7 de las pacientes (43.75%) se les realizó procedimiento invasivo (amniocentesis) para descartar alteraciones cromosómicas, no se encontraron alteraciones en la estructura o en el número de cromosomas. El cariotipo fetal 4 casos 46, XY normal y 3 casos 46, XX normal.

El cariotipo en total se obtuvo en 9 pacientes (56.25%) de las pacientes, aunque en solo 7 por método invasivo.

La vía de resolución del embarazo se describe en la siguiente gráfica:



3 pacientes no resolvieron embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología, por lo que solo se tienen datos de 13 pacientes, la indicación más frecuente de cesárea fue la falta de progresión de trabajo de parto y el mismo diagnóstico de HDC como indicación de cesárea. Dentro de otras causas de cesárea encontramos el DPPNI en un caso, el prolapso de cordón en otro caso y distocia de contracción en un caso más.

Dentro de los casos que se resolvieron en el Instituto Nacional de Perinatología, solo se presentó 1 óbito a las 36 SDG, con 12 nacidos vivos pero con 10 muertes perinatales, de las

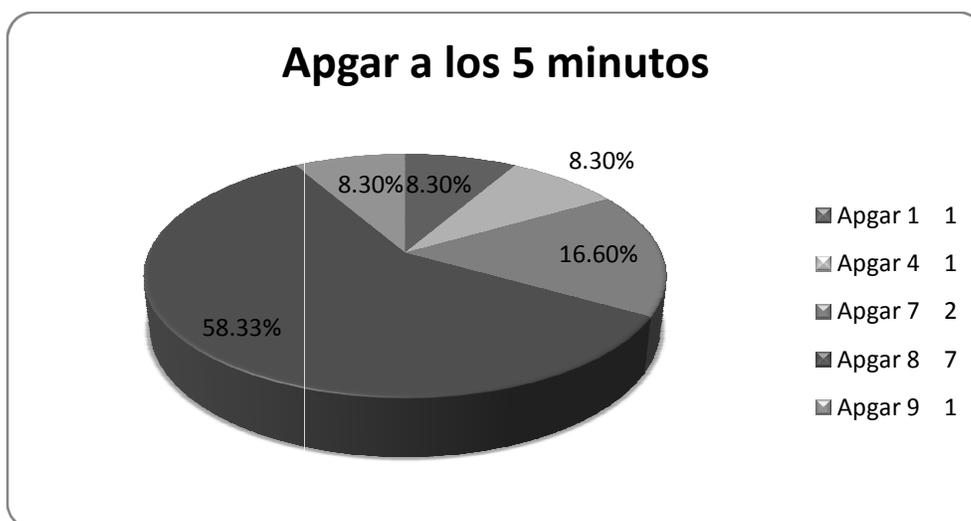
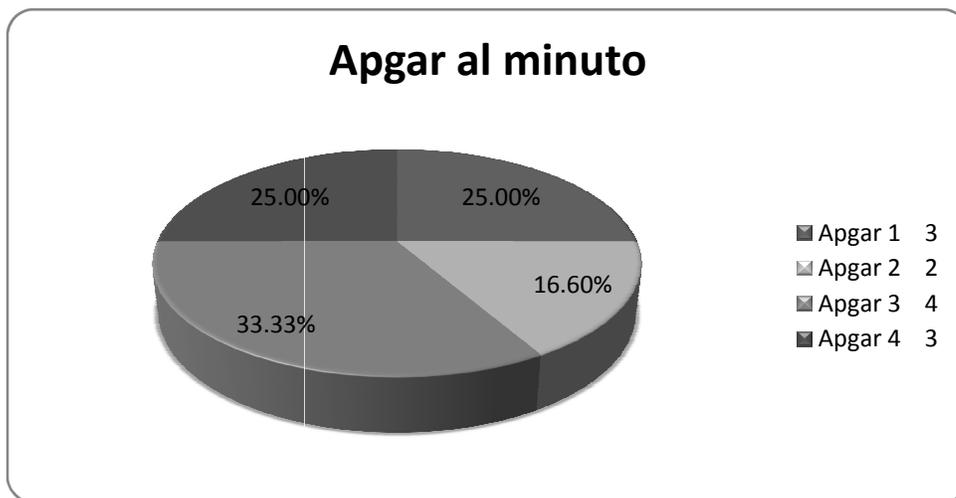
cuales 7 de ellas (70%) se presentaron en las primeras 24 horas de vida, 1 de ellas (10%) entre las 24 y 48 horas y 2 de ellas (20%) en más de 48 horas. Las principales causas de muerte fueron: hipoplasia pulmonar en el 100% de los casos y se combinó con hipertensión pulmonar en 5 de ellos (50%) y con neumotórax en 2 de los casos (20%). Solo a 2 de estos fetos se les realizó cirugía y ambos fallecieron uno de ellos a los 2 días y 11 días respectivamente después del evento quirúrgico.

No. de caso	Dx (SDG)	Localización	Órganos Involucrados	Cariotipo	Anomalías asociada	Tx Qx	Complicaciones	MNT
1	33.3	Izquierda		Normal	Defecto cervical 11 costillas Apéndice preauricular izquierdo	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
2	34.5	Izquierda	Estómago, asa de ID	No	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
3	35.4	Izquierda		X	2 vasos cordón umbilical	No	Óbito	Óbito 32 SDG
4	32	Izquierda	Estómago	Normal	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
5	33	Izquierda	Estómago, asa de ID	Normal	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
6	30.1	Izquierda	Estómago, asa de ID	X	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
7	29.4	Izquierda	Estómago, asa de ID	X	Ninguna	No	Isquemia parietal	Isquemia parietal
8	21.2	Izquierda	Estómago, asa de ID	Normal	Ninguna	No	No acude a citas	
9	24	Izquierda		Normal	Onfalocele Anomalía de MSIzq	No	No acude a citas	
10	26.6	Izquierda	Estómago, asa de ID	X	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
11	28.6	Izquierda		X	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
12	29.4	Izquierda	Estómago, asa de ID	X	Ninguna	No	Nacimiento en IMSS	
13	30	Izquierda	Estómago	Normal	Ninguna	No	Hipoplasia pulmonar	Sí
14	30.1	Derecha	Estómago	Normal	Ninguna	No		Sí
15	15.1	Derecha	Estómago, asa de ID	Normal	Ninguna	Sí	No	No
16	32	Izquierda	Estómago, asa de ID	Normal	Hipoplasia vérmix cerebelar Dilatación pielocalicial bilateral Retrognatia Labio paladar hendido	No	Hipoplasia pulmonar Onfalocele	Si

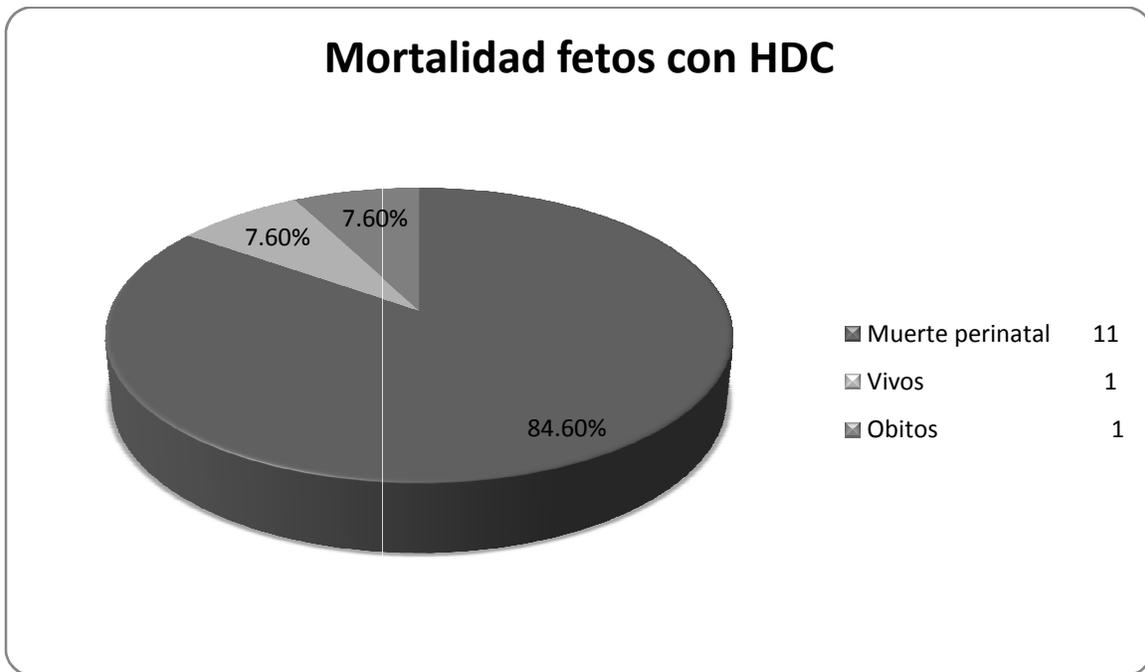
El peso al nacimiento de los fetos con HDC en el Instituto Nacional de Perinatología, se obtuvo como ya se mencionó en 13 fetos, el promedio de peso al nacimiento fue de 2586.53 gramos con desviación estándar de  $\pm 446$  grs (2140-3032 gramos) para estos recién nacidos.

La edad gestacional promedio al nacimiento de estos fetos según la fecha de última menstruación de 37.2 SDG con desviación estándar de  $\pm 2.3$  SDG (34.6-39.5 SDG) y según el ultrasonido de 37 SDG con desviación estándar de  $\pm 3$  SDG (34-40 SDG).

En la calificación de Apgar al nacimiento al minuto predominó:



De la serie de casos revisada como casos de seguimiento de Medicina Materno Fetal, 2 de los fetos (15.38%) tuvieron oportunidad de ser sometidos a corrección quirúrgica del defecto diafragmático, de ellos uno sobrevivió y el otro recién nacido muere a los 11 días del procedimiento quirúrgico por choque cardiogénico e hipoplasia pulmonar severa.



## DISCUSIÓN

La Hernia Diafragmática Congénita continúa siendo una patología que contribuye a la mortalidad neonatal en todo el mundo, con los avances tecnológicos, se ha intentado mejorar y cambiar la manera de manejar y tratar a estos fetos con la intención de disminuir la elevada morbi mortalidad que existe entre esta población, que aún en países desarrollados permanece elevada.

Aunado a esto con el advenimiento de mejores técnicas diagnósticas por imagen y con personal médico capacitado, se ha intentado hacer diagnóstico prenatal de ésta patología para buscar opciones terapéuticas incluso in útero.

Una de las técnicas que actualmente se llevan a cabo en Europa y en países desarrollados en el mundo entero es la Oclusión Traqueal Endoluminal por Fetoscopia (OTEF), se han identificado factores pronósticos y se ha visto que fetos con HDC pueden ser tratados exitosamente con OTEF procedimiento que se considera mínimamente invasivo y podría mejorar la supervivencia postnatal junto con los nuevos manejos en terapia de apoyo ventilatorio neonatal como lo es la OMEC.

En los resultados obtenidos en esta serie de casos se observó que en un periodo de 12 años en el Instituto Nacional de Perinatología, han sido referidos, se ha hecho diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita y se ha llevado seguimiento a un total de 16 pacientes, que representaría una incidencia de 1.3 por 5000 nacidos vivos, que es similar a lo reportado en la literatura.

Ya se mencionó en el marco teórico de este estudio que se han considerado factores de mal pronóstico para estos fetos y que la morbi-mortalidad está íntimamente relacionada con el grado de hipoplasia pulmonar, nuestra serie no es la excepción y se vio esta complicación en el 100% de los casos, observando una mortalidad del 84.6%, misma que podría esperarse dado que a pesar de ser el Instituto Nacional de Perinatología un centro de referencia Nacional no se cuenta con un manejo novedoso y actual para estos pacientes.

La Hernia Diafragmática no se considera más una patología de corrección quirúrgica inmediata, ya que la principal complicación es la hipoplasia pulmonar y la hipertensión

pulmonar, entonces aunque se tenga la oportunidad de realizar una corrección quirúrgica del defecto a nivel diafragmático es aún de más importancia el apoyo ventilatorio que se ofrece al neonato.

En nuestra serie dos neonatos fueron intervenidos quirúrgicamente para corrección de defecto diafragmático, uno de ellos sobrevivió y el otro feto falleció a los 11 días postquirúrgicos por las complicaciones antes descritas.

La severidad de la hipoplasia pulmonar influye con la mortalidad neonatal e interfiere directamente con la oportunidad de tener mayores opciones terapéuticas, y los recién nacidos fallecen a consecuencia de esta complicación.

Otro de los factores que a la vez se han relacionado con mal pronóstico fetal es la relación pulmón/cabeza, cuando esta relación es menor a 1 las oportunidades de manejo y terapéuticas se ven disminuidas por el mal pronóstico que representa, en los casos que revisamos en esta serie este factor pronóstico no se utilizó.

Dentro de los avances que surgen como prometedores es la cirugía fetal un campo que ha venido ganando terreno en el tratamiento de patologías que antes no se pensaba pudieran tener corrección, dentro de esta área y en relación con HDC se encuentra la oclusión traqueal, que se ha intentado por diversas técnicas, una de las más modernas y prometedoras es la OTEF por medio de balón para ser retirado previo al nacimiento por medio de TIEEX.

Con la creación de la red de hospitales de Medicina Materno Fetal y el inicio de este ambicioso programa, coloca al INPer como centro de referencia ya no solo de pacientes en nuestro país si no un centro de referencia a nivel de América Latina para estos pacientes, es necesario establecer un programa integral bien organizado de cirugía fetal y con un manejo multidisciplinario para pacientes con esta patología, sabiendo por los datos existentes en la literatura, que se necesitan estudios aleatorizados controlados para aplicar la medicina basada en evidencias, este Instituto cuenta con los recursos humanos, tecnológicos y de investigación para ser la punta de lanza en un proyecto de manejo integral de este padecimiento.

Este será el primer paso en la integración de este programa que involucra áreas como Medicina Materno Fetal, Neonatología, Genética, Cirugía Pediátrica, Anestesiología, Investigación y en general manejo multidisciplinario.

La HDC es una patología que aunque su prevalencia es baja sus resultados continúan siendo devastadores, en el mundo se intenta reducir la morbimortalidad neonatal como reflejo de un plan de salud adecuado en todos los países y por los altos costos que esto representa para los gobiernos. La tecnología aporta nuevamente los medios para cambiar la expectativa que tienen estos fetos y sus familias.



**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE FETOS HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA**

NOMBRE \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_

NÚMERO DE CASO \_\_\_\_\_

Edad de la Madre \_\_\_\_\_ años Estado civil \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Procedencia \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Antecedentes Personales Patológicos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Toxicomanías: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

Alcoholismo \_\_\_\_\_ Tabaquismo \_\_\_\_\_ Drogadicción \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

AGO: FUM \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ Hijos vivos \_\_\_\_\_ Hijos muertos \_\_\_\_\_

Edad gestacional al ingreso: \_\_\_\_\_ SDG.

Antecedente de hijo(s) con defectos: No ( ) Si ( ) → Tipo: Cromosómico ( ) Estructural ( ) Otro ( ):

Edad paterna \_\_\_\_\_ años Escolaridad \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Tamizaje para cromosopatías en primer trimestre: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Resultado

Riesgo basal por edad \_\_\_\_\_ Riesgo corregido por Translucencia \_\_\_\_\_ TN \_\_\_\_\_ mm

Hueso nasal: Presente \_\_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_\_

Diagnóstico de envío a II nivel: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**USG II Nivel**

Edad gestacional al diagnóstico x FUM: \_\_\_\_\_ SDG

	mm	SDG
BPD		
OFD		
HC		
FL		
AC		
Fetometría promedio		SDG
Peso estimado		gramos
Sexo fetal		
Percentil		
Localización placenta		

Hallazgos ultrasonográficos en relación con HDC

	Primer USG	Segundo USG	Tercer USG	Cuarto USG	Quinto USG
ILA					
RPC					
Hidrops					
Tamaño defecto cm					
Localización defecto					
Órganos involucrados					
Anomalías asociadas					

Utilización de inductores de madurez pulmonar fetal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Edad gestacional a la aplicación \_\_\_\_\_ número de dosis \_\_\_\_\_ Tipo de medicamento utilizado \_\_\_\_\_

Cariotipo fetal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG al momento de la realización \_\_\_\_\_

Tipo de procedimiento realizado: BVC \_\_\_\_\_ Amniocentesis \_\_\_\_\_ Cordocentesis \_\_\_\_\_

***Evolución del Embarazo***

	Si	No	SDG
Diabetes gestacional			
Hipertensión gestacional / Preeclampsia / Eclampsia			
Ruptura prematura de membranas			
Amenaza de parto pretérmino			
Muerte fetal anteparto			

Colocación de balón intratraqueal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG al momento de la colocación \_\_\_\_\_

Posición, situación fetal \_\_\_\_\_

Tipo de fetoscopio utilizado \_\_\_\_\_

Número de intentos \_\_\_\_\_

Medicamentos utilizados durante el procedimiento:

Anestésico: \_\_\_\_\_

Analgésico: \_\_\_\_\_

Tocolítico: \_\_\_\_\_

Antibiótico: \_\_\_\_\_

Reductores de ácido gástrico: \_\_\_\_\_

Complicaciones asociadas al procedimiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Ruptura de membranas: \_\_\_\_\_

Corioamnioítis: \_\_\_\_\_

Trabajo de parto: \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

Momento de presentación de las complicaciones \_\_\_\_\_

Edad gestacional al momento de la complicación \_\_\_\_\_

Recolocación de balón intratraqueal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Motivo de la recolocación: \_\_\_\_\_

SDG a la recolocación: \_\_\_\_\_

Momento de retiro de balón intratraqueal:

Antes del nacimiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG \_\_\_\_\_

Al nacimiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG \_\_\_\_\_

Después del nacimiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### **Resolución del embarazo**

Edad gestacional a la resolución: \_\_\_\_\_ SDG. Vía de resolución: Eutocia ( ) Fórceps ( ) Cesárea ( ) LUI ( )

Indicación (cesárea/fórceps): \_\_\_\_\_.

Anestesia empleada: BPD ( ) General EV ( ) Mixta ( ) Otra ( )

Destino materno: Hospitalización ( ) UCIA ( ) Otro ( )

### **Resultado Perinatal**

RN vivo: No ( ) Si ( )

Sexo	Peso	Talla	Apgar 1'	Apgar 5'	SA	Capurro	Destino

IDx Postnatal: \_\_\_\_\_

Complicaciones al nacimiento asociadas a HDC:

Hipoplasia pulmonar: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hipertensión pulmonar: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

Evaluación por genética: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_ Nota genética: \_\_\_\_\_

Alteración cromosómica asociada: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Describa: \_\_\_\_\_

Resultado de cariotipo tomado por procedimiento invasivo o por muestra de tejido al nacimiento

Evaluación por cardiología: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Comentario \_\_\_\_\_

Corrección quirúrgica del defecto: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tiempo después del nacimiento de corrección quirúrgica \_\_\_\_\_

Tamaño del defecto \_\_\_\_\_ Localización: \_\_\_\_\_

Organos involucrados descritos por cirujano pediatra \_\_\_\_\_

Complicaciones asociadas al procedimiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Describa: \_\_\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

1. - Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M and the Euroscan study group. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 329–333.
2. - Robinson P D and Fitzgerald D A. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2007; 8: 323-335.
3. - Greer J J, Babiuk R P, Thebaud B. Etiology of Congenital Diaphragmatic Hernia: The retinoid hypothesis. *Pediatric Research*. 2003; 53: 726:730.
4. - Bronshtein M, Lewit N, Sujovt P O, Makhoul I R and Blazer S. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: Timing of visceral herniation and outcome. *Prenatal Diagnosis*. 1995; 15: 695-698.
5. - Muratore C S, Wilson J M: Congenital Diaphragmatic Hernia: Where Are We and Where Do We Go from Here?. *Seminars in Perinatology*. 2000; 24: 418-428.
6. - Robinson P D, Fitzgerald D A. Congenital diaphragmatic hernia. *Paediatric respiratory reviews*. 2007; 8: 323-335.
7. – Graham G, Connor D P. Antenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Perinatology*. 2005; 29: 69-76.
8. – Moya R F Lally K P. Evidence-Based Management of Infants with congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Perinatology*. 2005; 29: 112-117.
9. – Boix-Ochoa J, Peguero G, Seijo G et al: Acid-base balance and blood gases in prognosis and therapy of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1974; 9: 49-57.
10. – Wung J T, Sahni R, Moffitt ST, et al: Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration and no chest tube. *J Pediatr Surg*. 1995; 30: 406-409.
11. – Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J et al. Fetal Intervention for Congenital Diaphragmatic Hernia: The European Experience. *Seminars in Perinatology* 2005; 29: 94-103.
12. – Cass D L. Fetal Surgery for Congenital Diaphragmatic Hernia: The North American Experience. *Seminars in Perinatology* 2005; 29: 104-111.

13. – Chervenak FA McCullough LB: A comprehensive ethical framework for fetal research and its application to fetal surgery for spina bifida. *Am. J Obstet Gynecol* 2002; 187: 10-14.
14. – Lewis N Glick P. Minkes R K. Diaphragmatic hernias. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). 2007.
15. –Davenport M, Rivlin E, D’Douza SW et al: Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia: neurodevelopmental outcome in late childhood. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1353-1356.
16. – Bernbaum JC, Schwartz IP Gerdes M et al: Survivors of extracorporeal membrane oxygenation at 1 year of age: the relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequelae. *Pediatrics* 1995; 96: 907-913.
17. – Muratore CS Utter S Jaksic T et al: Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1171-1176.
18. –West S D Wilson J M Follow up of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars In Perinatology* 2005;29:129-133.
19. –Geary M. Management of Congenital Diaphragmatic Hernia Diagnosed Prenatally: An Update. *Prenatal Diagnosis* 1998; 18: 1155-1158.
20. – Slavotinek A. The genetics of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Perinatology*. 2005; 19: 77-85.