



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON HERNIA  
DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA EN UN HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
LUIS ARNULFO ANDRADE PARRA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
DR. NÉSTOR MARTÍNEZ HERNÁNDEZ MAGRO

GUADALAJARA JALISCO, OCTUBRE 2019



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.

## **ALUMNO**

### **Dr. Luis Arnulfo Andrade Parra**

Residente de Cirugía Pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No 735 Col. Independencia

CP 44340, Guadalajara, Jalisco

**Matricula:** 99235962

**Teléfono:** (662) 172-4971

**Correo Electrónico:** [luisandrade89@gmail.com](mailto:luisandrade89@gmail.com)

## **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

### **Dr. Néstor Martínez Hernández Magro**

MNF Cirugía Pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No 735 Col. Independencia

CP 44340, Guadalajara, Jalisco

**Matricula:** 11145382

**Teléfono:** (33) 1388-0235

**Correo Electrónico:** [nesoso@yahoo.com](mailto:nesoso@yahoo.com)

## **INVESTIGADOR CLÍNICO**

### **Dra. Luz Angelica Rodríguez Rojo**

MNF Peditra Neonatóloga

UMAE, Hospital de Ginecología y Obstetricia, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula:** 99260166

**Teléfono:** (33) 3954-7098

**Correo:** [luz\\_rojo8@hotmail.com](mailto:luz_rojo8@hotmail.com)

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

**Dr. Juan Carlos Barrera de León**

MNF Pediatra Neonatólogo

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No 735 Col. Independencia

CP 44340, Guadalajara, Jalisco

**Matricula:** 10147039

**Teléfono:** (33) 3137-8280

**Correo Electrónico:** [juan.barrerale@imss.gob.mx](mailto:juan.barrerale@imss.gob.mx)

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>36</b>
<b>IV.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>38</b>
<b>V.</b>	<b>OBJETIVOS.</b>	<b>39</b>
<b>VI.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>40</b>
	Tipo y Diseño del estudio	
	Universo y lugar de trabajo	
	Cálculo Muestral	
	Criterios de Selección	
	Variables del Estudio	
	Definición de variables	
	Operacionalización de variables	
	Desarrollo de estudio o procedimientos	
	Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	
<b>VII.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>51</b>
<b>VIII.</b>	<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b>	<b>54</b>
<b>IX.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>X.</b>	<b>DISCUSION</b>	<b>69</b>
<b>XI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>XII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>75</b>
<b>XIII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>79</b>

## **I. RESUMEN**

### **“Factores de Riesgo asociados a mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia”**

#### **Antecedentes**

La Hernia Diafragmática Congénita es un defecto en la continuidad del diafragma que conlleva a la protrusión de asas intestinales hacia la cavidad torácica ocasionando desenlaces clínicos devastadores.

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos en el tratamiento de los niños con hernia diafragmática congénita, la supervivencia en países de primer mundo se ha mantenido estática en las últimas dos décadas, reportando cifras desde 40 hasta 80%, siendo la hipoplasia y la hipertensión pulmonar, los principales predictores de sobrevida.

Estudios en Europa, Estados Unidos y Canadá recomiendan el manejo de estos pacientes en unidades de alta especialidad, con tasas de supervivencia notablemente mayores. La detección prenatal conlleva al debate de realizar evaluación del riesgo fetal, la supervivencia y desenlace clínico posterior

Múltiples estudios respecto a los factores de mortalidad se han realizado a nivel mundial, siendo poco descritos en la población mexicana, observando una clara sobrevida en países de Europa y en Estados Unidos respecto a países en desarrollo, en donde la mortalidad es aún muy alta.

La identificación de factores de riesgo prenatales y postnatales son claros predictores de mortalidad, determinando cada uno de ellos, nos ayudaría a mejorar la sobrevida en los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita.

### **Justificación**

En los últimos años debido a los cambios poblacionales y ambientales, la mortalidad infantil asociada a infecciones intestinales o respiratorias ha ido cambiando progresivamente, tomando mayor relevancia las enfermedades congénitas, que repercuten negativamente en la calidad de vida de los pacientes, así como en el sistema de salud y la economía, así como el impacto en las familias. La incidencia de la HDC varía acorde a la población, con rangos estimados de 1 caso por cada 3300 recién nacidos.

En estudios comparativos de poblaciones europeas en comparación de la población de América Latina, se observó que pacientes con factores prenatales de mal pronóstico (índice cabeza-pulmón observador/esperado < 25%) tienen mayor tasa de sobrevida respecto a nuestra población, sin embargo, es necesario recordar la demografía de nuestro país, la cual difiere de la de países de primer mundo.

En reportes estadísticos del hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente en el 2017 de aproximadamente 9 pacientes con HDC, se alcanzaron cifras de mortalidad por arriba del 80%.

Este estudio será comparativo con relación a la mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, así como la sobrevida en los recién nacidos con este diagnóstico, además de determinar factores de riesgo en ambos grupos que permitan establecer o predecir un desenlace clínico.

## **Planteamiento del problema**

Gracias a la detección oportuna prenatal, el diagnóstico ya es posible mucho antes del nacimiento en estos pacientes, lo que nos permite la preparación de un equipo multidisciplinario para el tratamiento oportuno de estos recién nacidos.

A pesar del advenimiento de terapias médicas prometedoras como el uso de óxido nítrico inhalado y modalidades ventilatorias gentiles, así como mayores conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad no se ha logrado mejorar la sobrevida de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, ya que existen factores de riesgo no modificables que empeoran el pronóstico. Identificar factores de riesgo en nuestra población permitiría implementar modificaciones con el fin de incrementar sobrevida en estos pacientes, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia?

## **Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia

## **Objetivos específicos**

1. Establecer las características sociodemográficas de recién nacidos con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.
2. Determinar las condiciones clínicas que conllevan una mayor mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en recién nacidos obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.

3. Comparar las condiciones clínicas de los recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita que sobrevivieron con respecto a las defunciones, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.

4. Medir la capacidad de los índices ventilatorios, así como el índice de Wilford Hall/Santa Rosa y el modelo CDHSG para predecir mortalidad en recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.

### **Hipótesis**

El bajo peso al nacer, la edad gestacional, APGAR bajo al nacer, así como un índice de Cabeza/Pulmón observador-esperado (LHR O/E) < 25% están asociados a una mayor mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita.

### **Material y Métodos**

- Tipo y diseño del estudio: Estudio de casos y controles
- Universo de estudio: Recién nacidos obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo comprendido de Enero 2015 a Marzo 2019 con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita clasificándose de acuerdo con el tipo de desenlace como fallecido o no fallecido.
- Población a estudiar: Grupo de casos: recién nacidos portadores de Hernia Diafragmática Congénita que hayan fallecido durante su manejo hospitalario. Grupo de controles: recién nacidos con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita que no hayan fallecido durante su manejo hospitalario
- Criterios de selección: Criterios de Inclusión para casos: Recién nacidos de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología Centro Médico Nacional de Occidente, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con expediente completo que incluya hoja de perinatología e historia clínica, así como

diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita que hayan fallecido durante su estancia hospitalaria. Criterios de inclusión para controles: Recién nacidos de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología Centro Médico Nacional de Occidente, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con expediente completo que incluya hoja de perinatología e historia clínica, así como diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita egresados por mejoría hospitalaria.

- Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de Hernia diafragmática Congénita que no cuenten con expediente completo, no ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

- Muestra: Para el cálculo del tamaño de muestra se realizó con la fórmula para estudios de casos y controles que utiliza dos proporciones considerando la proporción del índice de oxigenación >20 en el estudio de la Dra. Heladia García que reporta en casos 13% comparado con controles 8%, considerando un valor K 7.9 con un alfa de 0.05 y beta de 80%.

- $\frac{(p_1q_1)(p_2q_2)(K)}{(p_1-q_2)^2}$
- $\frac{(0.13 \cdot 0.87)(0.08 \cdot 0.92)(7.9)}{(0.13-0.08)^2}$
- $\frac{(0.1131)(0.0736)(7.9)}{(0.05)^2}$
- $\frac{(0.0083)(7.9)}{0.0025}$
- $\frac{0.0655}{0.0025}$
- 26 Pacientes por grupo (52 pacientes en total)

- Variables del Estudio:

Variables dependientes (Probables Factores de Riesgo): Control prenatal, edad materna, tabaquismo materno, alcoholismo materno, diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, edad gestacional al diagnóstico prenatal, índice cabeza-pulmón observador/esperado, herniación hepática prenatal, lateralidad del defecto herniario; vía de nacimiento, género, edad gestacional, peso

al nacer, APGAR, malformación congénita asociada, índice de oxigenación, índice ventilatorio modificado, pH inicial, PaCO<sub>2</sub> inicial, índice de Wilford Hall / Santa Rosa, modelo de riesgo CDHSG, ventilación de alta frecuencia, prostaglandinas, óxido nítrico, milrinona, hipertensión pulmonar, estado de choque, sepsis, momento quirúrgico, tamaño del defecto diafragmático, tipo de cirugía, grado de hipoplasia pulmonar.

Variable independiente: Muerte, sobrevida.

- Desarrollo del estudio:

Se buscó en las bases de datos del servicio de cirugía pediátrica todos los pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente. Esta información se encuentra en los censos diarios que se resguardan en los archivos de cirugía pediátrica.

Se elaboró un listado con todos los potenciales pacientes con datos como nombre, número de afiliación y fecha de atención, se verificaron expedientes de pacientes con diagnóstico prenatal de hernia diafragmática ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Posteriormente se identificaron a los pacientes que como desenlace presentaron muerte y los que presentaron sobrevida de acuerdo con la definición y criterios para después agrupar a los pacientes en base a su desenlace.

En base al expediente electrónico y expediente físico se recabaron los datos de acuerdo con lo solicitado en la hoja de recolección de datos; se verificaron registros hasta completar el tamaño de la muestra establecida previamente de acuerdo con su sobrevida.

Se guardó confidencialidad de la información en la hoja de recolección de datos anotando solo un número consecutivo sin anotar nombre ni número de afiliación.

Se elaboró una base de datos, misma que se vació en una base de datos tipo Excel. Esta base de datos de Excel se convirtió a SPSS versión 24.0 para llevar a cabo el análisis estadístico de acuerdo con el tipo de estudio.

Se agruparon a los pacientes en relación con el desenlace como vivos y fallecidos, y se redactaron resultados de acuerdo con los objetivos establecidos.

E llevó a cabo el análisis de los resultados para la emisión de conclusiones y se redactó la versión final del proyecto que forma parte de requisitos para graduación de la subespecialidad en Cirugía Pediátrica.

- Aspectos Estadísticos:

1. Las variables cualitativas se evaluaron con frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, se analizaron de acuerdo con su curva de distribución:

- Si presentaron distribución simétrica se utilizaron media y desviación estándar.
- En caso de curva no simétrica de los datos se utilizó medianas y rangos.

2. Para el análisis inferencial de las variables, se tomó en cuenta el tipo de variable y características de la curva de distribución

- Para variables cualitativas se utilizó chi cuadrada.
- Para variables cuantitativas se utilizó t de Student en caso de curva simétrica y U de Mann-Whitney en caso de curva no simétrica.

Para análisis de la asociación de los factores de riesgo comparando pacientes portadores de Hernia Diafragmática Congénita con mortalidad y sobrevida, se utilizó Razón de Momios (OR).

### **Recursos e infraestructura**

Se requirió de material de papelería y cómputo que fueron cubiertos por los participantes en el desarrollo del proyecto, se utilizó la infraestructura propia de la unidad. No requirió financiamiento extrainstitucional.

### **Experiencia del grupo**

Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos, publicaciones en revistas científicas, así como en el manejo estadístico.

### **Tiempo a desarrollarse**

Se esperó completar esta investigación en un período de tiempo de doce meses a partir del inicio del proyecto, la búsqueda, recopilación y análisis de datos, así como el registro de la información.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **Introducción**

Las tasas de mortalidad infantil son indicadores sensibles y específicos que nos llevan a conocer el estado de salud de una población, planificar y evaluar un sistema sanitario en poblaciones de riesgo como son el embarazo, el parto y el periodo neonatal (1).

En los últimos 50 años la tasa de mortalidad infantil ha disminuido considerablemente en muchas partes del mundo, estimándose la mortalidad neonatal en nuestro país para el 2015, de 12 por cada 1000 recién nacidos vivos. Lo que antes se asociaba a mayor mortalidad, con el advenimiento de la prevención y mejoras en la atención clínica, la patología intestinal y respiratoria en el niño ha disminuido, sin embargo, actualmente la mortalidad asociada a la prematurez y a enfermedades congénitas ha incrementado (2).

Según bases de datos nacionales de la Secretaría de Salud en México, la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas presentó un incremento de 5.5% a 21%, que representa aproximadamente 3.1 muertes por cada 1000 recién nacidos vivos (2).

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos en el tratamiento de los niños con Hernia Diafragmática Congénita, la supervivencia en países de primer mundo se ha mantenido estática en las últimas dos décadas hasta un 80%, siendo la hipoplasia y la hipertensión pulmonar los principales predictores de sobrevida (3, 4, 5, 6).

## **Definición**

El diafragma es una estructura que separa la cavidad torácica de la abdominal, representa una parte esencial en el proceso de la respiración. Anomalías en su desarrollo conllevan un desenlace clínico devastador (3, 5).

Podemos definir a la Hernia Diafragmática Congénita como aquel defecto anatómico en el diafragma que ocasiona la protrusión del contenido visceral abdominal hacia el tórax afectando el crecimiento pulmonar, ya sea de manera aislada o como parte de algún síndrome genético. El resultado lleva consigo el desarrollo de hipoplasia e hipertensión pulmonar severa, uno de los principales determinantes de la morbimortalidad en estos pacientes (3, 7, 8, 9).

## **Historia**

Antes del siglo XVII se describió por Hipócrates, Galeno Sennertus, así como Pare de Ambrosio, casos de Hernia Diafragmática Adquirida, pero no fue hasta el año de 1670 Después de Cristo (DC) cuando se realizó la primera descripción de Hernia Diafragmática Congénita (HDC) (10, 11).

Bonetus describe un paciente de 24 años con vómito intratable mientras se encontraba en tratamiento para una enfermedad febril, sin embargo, fallece a pesar de este; en los hallazgos *postmortem* encontraron el estómago en el hemitórax derecho, sin observar el pulmón intratorácico, sin embargo, lo que llamaba la atención en aquellos años, era la ausencia de sintomatología respiratoria. En 1701, Sir Charles reporta el primer caso de Hernia Diafragmática Congénita en niños, describiendo los hallazgos de una autopsia en un niño de dos meses de vida con dificultad respiratoria constante, los familiares constantemente hacían énfasis de un movimiento pendulante a través de ambos hemitórax, describiéndose a detalle una HDC izquierda (10).

En 1754, el Dr. Macaulay presenta en la Sociedad Médica de Londres el trabajo titulado “A Consecuencia de un Niño”, que describía a un recién nacido con dificultad respiratoria desde su nacimiento hasta que fallece a los 9 minutos de vida. En sus estudios de autopsia observó que todas las vísceras abdominales, a excepción del colon, se encontraban en la cavidad torácica; con ayuda del Dr. Hunter, describen la apariencia intratorácica, la apertura del diafragma izquierdo, así como describen a detalle el desplazamiento mediastinal y la presencia de hipoplasia pulmonar. En el mismo año de la presentación, recibe otro paciente recién nacido femenino que fallece a la hora de vida con el mismo cuadro clínico, pero con el defecto localizado en el hemidiafragma derecho (10).

A pesar de los descubrimientos mencionados por el Dr. Macaulay, es a Vincent Alexander Bochdalek y Giovanni Battista Morgagni, a quienes se les atribuye el conocimiento de la HDC en 1848, pues proveen descripciones extensas otorgándoles los epónimos de Hernia Diafragmática de Bochdalek y Hernia Diafragmática de Morgagni (10).

En cuanto a la historia en México, estudios descriptivos realizados en 1839, nueve años antes que Bochdalek, el doctor Arellano publica el caso de una Hernia Diafragmática por defecto parcial del diafragma derecho. En el año de 1896, sesenta años después del primer informe, el doctor J. Ramón publica dos casos de obstrucción intestinal por estrangulación de una Hernia Diafragmáticas adherente e irreductible en la Gaceta Médica de México (11).

## **Epidemiología**

La incidencia de la HDC varía dentro de la literatura actual, algunos reportes mencionan aproximadamente de 0.8 a 5 casos por cada 10 000 recién nacidos vivos, con ligeras variaciones acorde a la población estudiada. En reportes más

actuales se menciona 1 caso por cada 3300 recién nacidos, obteniéndose un paciente con HDC cada 10 minutos a nivel mundial (4, 9, 12).

Existe predominancia en el sexo masculino, y se ha observado que, en población afroamericana, su presentación aislada es más frecuente. A pesar de los avances en la medicina en los últimos años, la morbimortalidad permanece elevada, al igual que una mayor estancia hospitalaria y necesidad de manejo multidisciplinario para el tratamiento y seguimiento a largo plazo de los pacientes (7).

En México existe poca información de la incidencia de esta patología, sin embargo, algunos hospitales mexicanos mencionan una frecuencia de 1 por cada 3,000 a 5,000 recién nacidos vivos y hasta 1 por cada 2,200 en mortinatos. En el 2013 se reportó una tasa de natalidad asociada a Hernia Diafrágica Congénita de 0.51 por cada 10,000 nacimientos, incluyendo muertes fetales, en comparación con años anteriores que reportaban de 0.39 por cada 10,000 nacimientos en el 2008 a 0.44 por cada 10,000 nacimientos del 2009 al 2013 sin considerarse los casos no diagnosticados, tanto pre como post natales (13, 14).

## **Embriología**

Durante la etapa fetal, tanto el desarrollo pulmonar como diafrágico entran en un proceso dinámico que proporcionará herramientas para la comprensión de la fisiopatología que sucede en los pacientes con Hernia Diafrágica Congénita (15,16).

El comienzo del desarrollo pulmonar se da a partir de la cuarta semana de gestación a través de la separación del intestino anterior, dando como resultado en su parte ventral la tráquea y dos esbozos pulmonares y en su parte dorsal, el esófago. Esta etapa, también conocida como fase embrionaria, es posible gracias a la aparición

del factor de transcripción tiroideo (TTF-1 o NKX2) encontrado en la pared ventral endodérmica del intestino anterior. A su vez, a nivel del mesénquima pulmonar, la expresión de WNT2 y WNT2b participan en la señalización del pulmón fetal, además de otros factores de transcripción, cruciales en la formación de la tráquea y esbozos pulmonares, como es el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Proteína Ósea Morfogénica (BMP), Ácido Retinoico (RA) y el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (3,12,15,16).

Durante la etapa glandular, correspondiente a la semana 5 a 16 de gestación, ambos esbozos pulmonares se someten a una rápida proliferación bronquial para originar la vía aérea. Para la generación bronquial es necesaria la expresión del factor Sox2 en la vía aérea proximal y el factor Sox9 en las porciones distales. El Factor Sox9 regula el balance entre la proliferación y la diferenciación bronquial, así como el establecimiento de la matriz extracelular y ayuda a la estimulación de los progenitores endodérmicos de la vía aérea para la aparición de las células alveolares epiteliales tipo 1 y 2 (AEC-1 y AEC-2) (12,15).

Después de la semana 16 de gestación, la vía aérea pulmonar se encuentra formada, llevando consigo la etapa canalicular, desde la semana 16 a la semana 26, donde comienza el desarrollo y la formación de la zona respiratoria. Los bronquiolos terminales se dividen en bronquiolos respiratorios, que a su vez se subdividirán en ductos alveolares. La formación vascular formada de *novo* a través de la vasculogénesis, llevaría una formación paralela a la vía aérea, estableciendo la formación de los vasos pulmonares, así como subsecuentemente la interfase aire-sangre, que determina el intercambio gaseoso; explicando de esta manera, que el desarrollo de los vasos pulmonares inicia de manera muy temprana estando vinculados a la circulación sistémica (13, 15, 17).

Durante la gestación, las resistencias vasculares periféricas están elevadas, disminuyendo rápidamente tras el nacimiento por la influencia de los movimientos respiratorios, el intercambio gaseoso y la liberación de factores vasoactivos de la vía de la Endotelina (ET), Óxido Nítrico (NO) y Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) (7).

La etapa sacular del desarrollo pulmonar, correspondiente de la semana 26 a 38 de gestación, se denota por la formación de sacos epiteliales, íntimamente ligados y conectados a los vasos capilares pulmonares. Al nacimiento, estos sacos forman los alveolos respiratorios a través de septos secundarios, exponiendo el lecho capilar hacia ellos mismos de manera simultánea. Este último proceso ocurriría al finalizar la gestación, continuando durante la infancia hasta aproximadamente los 7 a 8 años, siendo conocida como etapa alveolar, en la cual se espera una maduración alveolar subsecuente (12,15).

El desarrollo diafragmático iniciará su formación al mismo tiempo que el pulmonar, siendo a partir de la semana 4 su comienzo hasta las 10 a 12 semanas de gestación aproximadamente (7,12).

Este proceso complejo es producto de la interacción entre diferentes estructuras embriológicas, conformadas por 4 porciones iniciales: 1) El septum transverso, 2) Las membranas pleuroperitoneales, 3) El mesenterio dorsal del esófago y 4) La pared del cuerpo. El septum transverso proviene de un origen mesodérmico que servirá para separar el tórax del abdomen de manera incompleta, siendo a la semana 4 a 5 de gestación la fusión de esta estructura con el mesenterio dorsal del esófago, también conocido como mediastino primitivo (3, 7, 12).

Dorsalmente, los canales pleuroperitoneales mantienen continuidad, permaneciendo abiertos hasta el final de la semana 6 de gestación. Es en ese

momento cuando las membranas pleuroperitoneales inician su invaginación desde la pared lateral del cuerpo hasta lograr fusionarse de manera completa con el septum transversum y mesenterio del esófago, permitiendo así la obliteración de los canales pleuroperitoneales hasta la semana 8 de gestación. Finalmente, durante la semana 9 a 12 del embarazo, mientras la cavidad pleural se expande, las membranas inician su muscularización desde la pared torácica, lo que origina un anillo muscular periférico. Las somitas forman parte de las células musculares diafragmáticas que deberán migrar como precursores a estructuras piramidales mesodérmicas transitorias. La migración de estos precursores depende de las señalizaciones de los quimioattractores, el factor de crecimiento del hepatocito (HGF/SF) y del receptor quinasa tirosinasa c-Met, encontrados a lo largo de todo el diafragma muscularizado (3, 7, 12).

### **Etiología y fisiopatología**

De manera clásica, la embriogénesis del desarrollo de la Hernia Diafragmática Congénita se describe como una falla de los canales pleuroperitoneales en fusionarse al final de la semana 10 a 12 de gestación, que, en consecuencia, al retornar las vísceras abdominales hacia dentro de la cavidad abdominal, presentan una migración hacia el tórax, ocasionando compresión pulmonar y toda una cascada fisiopatológica de alteraciones (16).

La fisiopatogenia de la HDC es un proceso complejo y poco entendido, explicado por una combinación de inmadurez e hipoplasia pulmonar que lleva consigo al desarrollo de hipertensión pulmonar, agravada por las alteraciones cardiacas secundarias (7).

Experimentos en animales llevaron al desarrollo de una hipótesis donde se observó que la hipoplasia pulmonar ocurriría antes del defecto diafragmático, nombrándola “Hipótesis Dual”, ya que ocurre como resultado de dos insultos, el primero de ellos

es que ambos pulmones están afectados antes que el diafragma esté totalmente desarrollado, tanto por defectos congénitos como ambientales. El segundo de ellos considera al pulmón ipsilateral afectado, como resultado de la interferencia de los órganos herniados y su consecuente compresión. Desde un punto de vista anatómico, la interferencia de ambos pulmones resulta en una reducción en el número de divisiones bronquiales, esta ramificación se detiene aproximadamente en la semana 10 a 12 de gestación en el pulmón herniado y hasta la semana 12 a 14 en el pulmón contralateral. Este número reducido de terminales bronquiales sobrelleva a la reducción de los sacos y alveolos, presentando una detención en la fase sacular del desarrollo del parénquima pulmonar (3, 7, 12, 18).

La inmadurez pulmonar origina una distancia alveolocapilar mayor que ocasiona una reducción en el intercambio gaseoso. Se han observado en modelos histológicos que los neumocitos son cuboideos y tienen un contenido menor de glucógeno, lo cual demuestra su inmadurez y déficit en su función. Existen anomalías en el surfactante que determinan una función alterada: menor producción de antioxidantes, menor cantidad y calidad de fosfolípidos, así como una menor cantidad de proteínas (3, 7, 12).

En la Hernia Diafragmática Congénita, el lecho vascular pulmonar se encuentra disminuido, con un menor número de vasos, por unidad de parénquima pulmonar. Las ramificaciones vasculares son reducidas tanto histológica como funcionalmente. La muscularización de la capa media arteriolar se encuentra aumentada y extendida hacia la periferia, lo que reduce el área de corte transversal del lecho vascular pulmonar, originando un incremento en la resistencia vascular pulmonar, siendo una de las principales causas del escaso éxito en el manejo de estos pacientes (3, 17, 19, 20, 21).

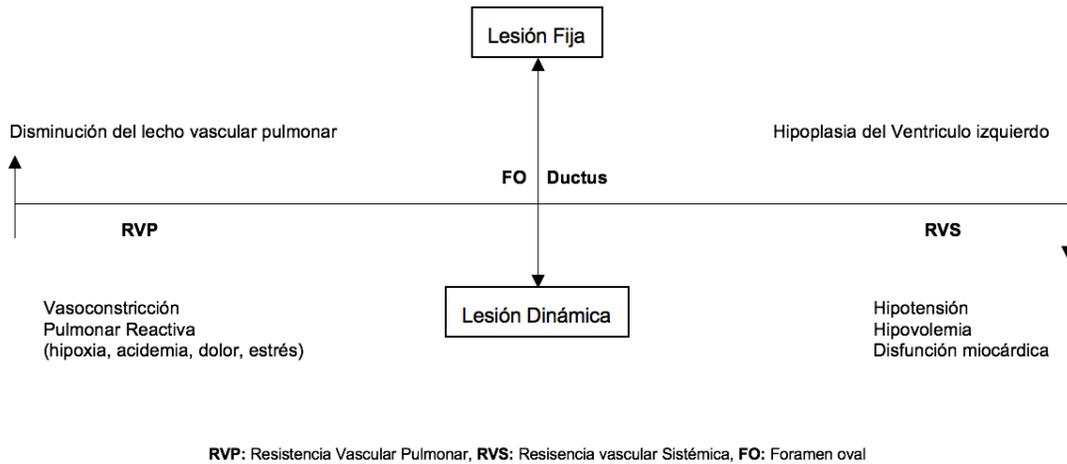
La hipoxia, la acidosis, la hipotermia, el dolor y el estrés provocan una respuesta vasoconstrictora pulmonar que se añadiría al factor anatómico. Recientemente se ha demostrado que la vasculatura de estos pacientes presenta una respuesta exagerada a estos estímulos, producida por alteraciones en diferentes mediadores celulares, óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos, endotelinas y catecolaminas. Es esta causa funcional que de cierta manera puede ser reversible durante el manejo de estos pacientes, la cual explicaría el periodo clásico de “luna de miel”, observada en algunos de estos pacientes donde a partir de una etapa favorable con oxigenación óptima, se instala cianosis profunda con agravamiento hasta la muerte del enfermo (3, 17, 19, 20).

En la tabla 1 se enumera de manera resumida los cambios clínicos en el niño con HDC tanto a nivel pulmonar como vascular. En la figura 1 y 2, se muestra la cascada fisiopatológica en la hipertensión pulmonar (3).

Tabla 1: Anormalidades anatómicas y funcionales en pacientes con HDC

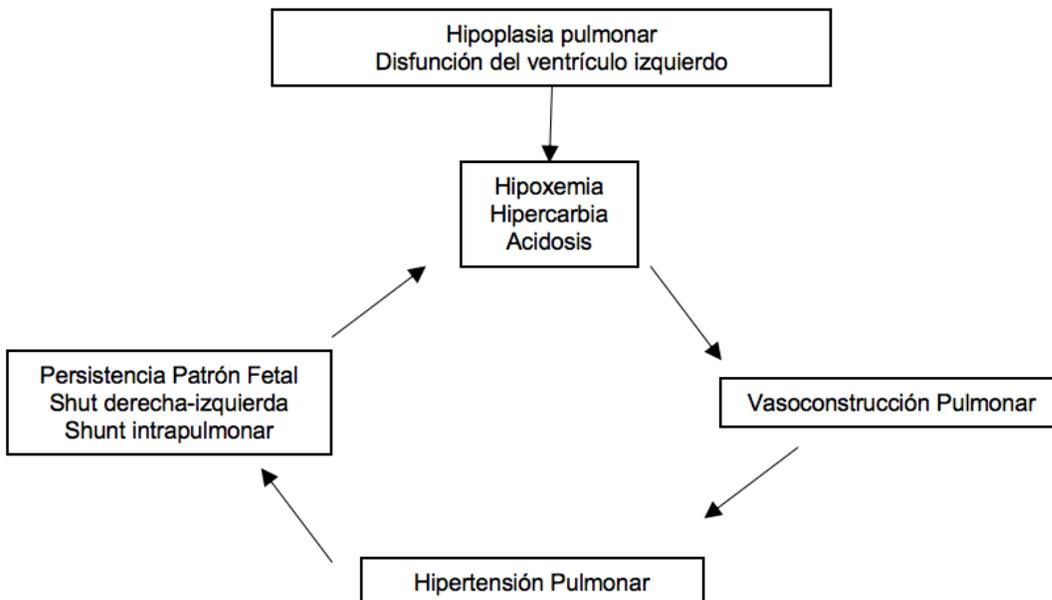
Vías Respiratorias	Alvéolos	Neumocitos	Vasos Pulmonares	Sistemas Funcionales
<Generaciones bronquiales (n=12/14)	< N total Inmadurez (fase sacular) >Interfaz alveolocapilar	Tipo I: epitelio cuboide Tipo II: inmaduros (< cuerpos laminares)	< lecho vascular >Muscularización	Disfunción surfactante <Capacidad Antioxidante

Figura 1: Fisiopatología de la hipertensión pulmonar en HDC



En estos pacientes, no solo la vasculatura se encuentra afectada, existen además alteraciones en la función cardíaca en los recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita. Posterior al nacimiento el ventrículo derecho se somete a una elevación crónica de la poscarga, aunado a la sobrecarga en presencia de un ducto arterioso y en cortocircuitos de derecha a izquierda, produciendo dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho, lo que produce una falla ventricular derecha. Tanto la dilatación, la hipertrofia como la disfunción del ventrículo derecho desencadena un incremento en las demandas metabólicas impactando sobre el ventrículo izquierdo (22).

Figura 2: Fisiopatología de la Insuficiencia Respiratoria



La función ventricular izquierda también se encuentra comprometida, de manera inicial asociada a una hipoplasia como resultado de la compresión y de la falta de llenado ventricular. La hipoplasia ventricular izquierda, la compresión del ventrículo izquierdo por dilatación de lado contralateral y un septum disfuncional, así como incrementos agudos en la precarga y poscarga ventricular izquierda, crean una cascada de alteraciones que llevan a la disfunción ventricular izquierda (22).

La etiología de esta patología permanece no muy clara, sin embargo, en múltiples estudios se ha considerado como multifactorial, ya que la mayor parte de los pacientes se presentan con un defecto aislado y la hipoplasia e hipertensión pulmonar son parte de su entorno clínico; es así como el factor genético toma parte crucial en el desarrollo de este defecto. Los factores genéticos, exposiciones ambientales, y deficiencias nutricionales han sido propuestas como posibles etiologías. Los retinoides forman parte crucial del desarrollo pulmonar, y su déficit nutricional ha sido asociado significativamente en la patogénesis de la HDC. Múltiples modelos animales han vinculado las perturbaciones de la señalización de los retinoides en el desarrollo de la Hernia Diafragmática Congénita, encontrando niveles disminuidos de retinol y de proteína ligada a retinol en sangre de cordón umbilical de recién nacidos con HDC. El uso del alcohol, tabaco, la obesidad materna y el uso de antimicrobianos en la madre se han sugerido de igual manera como factores de riesgo (7, 12, 18).

Además de las alteraciones mencionadas en la vía del retinol, también el nitrofenol, un herbicida utilizado hace varios años ya actualmente en desuso, se ha asociado a la aparición del defecto diafragmático (19).

En análisis genómicos, el 30% de los pacientes con HDC se han identificado alteraciones cromosómicas. Los genes identificados incluyen factores de transcripción como GATA4, ZFPM2, NR2F2 y WT1 y componentes en las vías de

señalización. Mutaciones en estos genes llevan a la afección del desarrollo diafragmático y efectos pleiotrópicos en el pulmón y corazón fetal (23).

### **Presentación Clínica**

En base a las descripciones en estudios clínicos, de acuerdo con la localización, los defectos diafragmáticos se dividen de la siguiente manera:

- Hernia Diafragmática Posterolateral (Hernia de *Bochdalek*): Tipo más común, se observa en un 70 a 75% de los casos; en un 85% de lado izquierdo, menos frecuente de lado derecho (13%) o bilateral (2%) (7, 20).
- Hernia Diafragmática anterior (Hernia de Morgagni): Ocurre hasta en un 23 a 28% de los casos, principalmente de lado derecho (7,20).
- Defectos Diafragmáticos centrales: menos frecuentes de un 2 a 7% (7, 20).

En otras descripciones, el tamaño del defecto varía desde una apertura pequeña hasta ausencias completas del diafragma (7).

El 60% de los casos de HDC se distinguen por ser una malformación aislada, sin embargo, hasta en 40% de los casos se puede acompañar de alguna otra malformación congénita entre ellas:

- Defectos cardíacos (41-60%): La mayor parte de las malformaciones involucran el tracto de salida cardíaco como los defectos septum ventricular, tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, coartación de aorta, doble tracto de salida de ventrículo derecho (7, 13, 20).
- Musculoesqueléticas (32%): Defectos costovertebrales o de extremidades (7, 13, 20).
- Renales (23%) (7, 13, 20).

- Vía Respiratoria (18%): Estenosis traqueal, Bronco traqueal, Tráquea trifurcada (7, 13, 20).
- Gastrointestinales (11-17%): Atresia Esofágica, Onfalocele (7, 13, 20).
- Sistema Nervioso central (14%): Anencefalia, mielomeningocele e hidrocefalia (7, 13, 20).
- Cromosopatías (10-30%): Las más frecuentes son las trisomías 18, 13 y 21, tetrasomía 12p (Síndrome de Pallister-Killian), entre otros (7, 13, 20).

La gravedad de las manifestaciones clínicas en los pacientes con HDC están directamente relacionadas con el tipo de HDC, grado de hipoplasia pulmonar y el conocimiento prenatal de la existencia de la malformación. De manera clásica los pacientes sin diagnóstico prenatal se presentan con dificultad respiratoria progresiva a los pocos minutos de vida. Se pueden observar con abdomen excavado y con un hemitórax expandido. A la auscultación se puede revelar la disminución en la entrada de aire del lado herniado, ruidos cardiacos desviados, en pocas ocasiones es posible auscultar sonidos hidroaéreos en el tórax. La distención de las vísceras en el tórax empeora la compresión pulmonar, desviando las estructuras mediastinales hacia lado contralateral. En aquellos pacientes sin diagnósticos prenatales su situación se agrava si el paciente es ventilado con bolsa y máscara por la distención de asas tras el ingreso de aire a cavidad (13, 20).

### **Diagnóstico Prenatal**

El diagnóstico prenatal es actualmente posible en muchos centros a nivel mundial, con reportes de detección oportuna en centros de alta especialidad, de hasta un 80%. La detección prenatal nos permite realizar una evaluación del riesgo fetal y su pronóstico mediante ecografía a partir de cortes transversos del tórax (4, 6, 7).

Para caracterizar e identificar adecuadamente esta malformación es importante detallar los signos ecográficos que permiten su diagnóstico:

- Pérdida de la homogeneidad pulmonar total: En los pacientes con HDC se encuentra, la cavidad torácica ipsilateral al defecto, ocupada por vísceras abdominales, observando hasta en un 90% la herniación de asas de intestino y en 70% estómago, existiendo en casos más graves herniación del lóbulo hepático izquierdo (15-20%) (3).
- Desviación mediastínica: Desplazamiento del corazón y vasos cardíacos hacia el lado contralateral, así como la posición anómala del corazón (alteración del eje cardíaco); son signos claves para el diagnóstico (3).
- Interrupción del diafragma: Tanto en cortes longitudinales como coronales, la ecografía permite identificar directamente el defecto diafragmático al comprobar la pérdida en su morfología y el ascenso de las asas abdominales (3).
- Otros hallazgos: Polihidramnios secundario, hidrotórax, la posición e integridad del vaso nutricional, hidropesía asociada a un retorno venoso anómalo por el desplazamiento mediastínico, entre otros (3).

La edad gestacional media para la identificación de la HDC se considera alrededor de la semana 22 en países desarrollados, ya que es difícil realizarla en el primer trimestre, especialmente si el defecto es pequeño y existe migración tardía de asas abdominales. Una vez identificado el defecto se debe llevar a cabo un protocolo de estudio que permita caracterizar el defecto, descartar alguna otra anomalía asociada y evaluar el pronóstico que permita valorar si es susceptible a manejo durante la etapa fetal (3, 9).

### **Diagnóstico post natal**

El cuadro clínico no debería observarse si se cuenta con el diagnóstico prenatal, debido a las acciones que se realizan durante la reanimación inicial. Sin embargo,

en los casos en que este no existe, la sospecha se confirma mediante radiografía toracoabdominal de frente y lateral, que mostraría las vísceras abdominales en la cavidad torácica, además de una exploración física mencionada previamente. Cuando existe duda en el diagnóstico, la administración de contraste hidrosoluble por sonda orogástrica permite observar el defecto dentro de la cavidad torácica. Una ecografía abdominal evalúa la posición hepática y la integridad diafragmática (13, 16, 20).

### **Diagnósticos Diferenciales**

Siempre se debe descartar la posibilidad de otros diagnósticos, como malformaciones broncopulmonares con formaciones quísticas, tumores torácicos o mediastínicos, obstrucción de la vía aérea alta que debe sustentarse mediante la integridad del diafragma, lo que permite diferenciar la HDC del resto de las anomalías (13, 16, 20).

### **Tratamiento Médico**

A pesar de los avances en los cuidados neonatales y técnicas quirúrgicas, el manejo de los pacientes con hernia diafragmática congénita es un desafío. Múltiples variaciones en el abordaje terapéutico han cambiado en los últimos años, así como el uso de esteroides prenatales, modalidades ventilatorias, el manejo para la hipertensión pulmonar, el uso de membrana de oxigenación extracorpórea y el momento y tipo de cirugía (5).

La HDC constituye una de las malformaciones candidatas a terapia fetal, esto con el objetivo de mejorar el desarrollo pulmonar, principalmente en pacientes con riesgo elevado de mortalidad post natal por hipoplasia e hipertensión pulmonar. Iniciado el tratamiento hace más de 20 años, ha tenido una evolución sustancial, inicialmente se intentó reparar de manera anatómica el defecto diafragmático *in*

*útero*, sin embargo, se observó una elevada mortalidad perinatal. Posteriormente, estudios experimentales mostraron que la oclusión traqueal impide la salida del líquido pulmonar, incrementando la presión de la vía aérea, promoviendo un incremento del espacio aéreo alveolar y la maduración pulmonar. La estrategia actual queda enmarcada dentro de la cirugía fetal mínimamente invasiva conocida como terapia FETO (Oclusión Traqueal Endoluminal Fetoscópica) por sus siglas en inglés, colocándose un balón por endoscopia fetal, lo que impide la salida del líquido traqueobronquial e induce el desarrollo pulmonar (3, 5, 7, 9, 16).

El balón se coloca entre la semana 27 y 32 de gestación, según la gravedad estimada del caso, retirándose 2 a 5 semanas después, en función de la respuesta fetal mediante una segunda fetoscopia (5, 16).

Como se ha mencionado, existen controversia sobre los manejos post natales en pacientes con HDC, por lo que la vía de nacimiento es un tema importante. Si bien, no existe evidencia científica sobre la vía de nacimiento de un paciente con HDC, está documentado en la literatura la necesidad de un equipo altamente capacitado en una reanimación neonatal completa, así como la necesidad de una Unidad Neonatal preparada en un centro de alta complejidad para el manejo de estos niños. Es así, que el nacimiento se prefiere a partir de la semana 37 a 38 de gestación, demostrando mayores beneficios al considerar un peso mayor de 3000 gramos y la vía de nacimiento abdominal. Está indicada la intubación endotraqueal inmediata y asistencia ventilatoria gentil y la colocación de sonda orogástrica gruesa que permita descomprimir el tubo digestivo (3, 5, 9).

El manejo ventilatorio deberá ser de forma gentil, mandatoria intermitente de manera inicial en los recién nacidos con HDC, modificándose a ventilaciones de alta frecuencia oscilatoria o en jet cuando las presiones inspiratorias medias sobrepasan de 25 cm H<sub>2</sub>O para el control de la hipercarbia, manteniendo PCO<sub>2</sub> arterial entre 45

a 60 mmHg y un pH entre 7.25 a 7.4, así como saturaciones preductales entre 85 a 95%. El uso de la sedación permite una mejor ventilación neonatal, requerimientos adecuados de oxígeno y una ventilación óptima (5, 9).

La inestabilidad hemodinámica, que ocurre frecuentemente en los niños con HDC, requiere una detección temprana. La identificación de la causa y un tratamiento efectivo optimiza la perfusión y atenúa los efectos de la hipertensión pulmonar severa, al mantener como objetivos un llenado capilar normal, un lactato menor de 3 mmol/L y un gasto urinario mayor de 1ml/kg/hr. Se recomienda realizar un ecocardiograma inicial en las primeras 48 horas de vida y a las 2 a 3 semanas de nacido, tanto para la evaluación de las resistencias vasculares pulmonares, así como del funcionamiento ventricular (9).

El manejo de la hipertensión pulmonar es dinámico, recomendándose en la literatura múltiples manejos, como el óxido nítrico inhalado, sildenafil, milrinona, prostaglandina E<sub>1</sub> así como el uso de ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) en el caso de falla ventilatoria y disfunción cardiovascular refractaria (5, 9).

### **Tratamiento Quirúrgico**

Cuando se habla de Hernia Diafragmática Congénita el tratamiento quirúrgico probablemente sea el más controversial, por lo que es necesario plantearse tres puntos importantes:

1) ¿Cuál es el beneficio de la corrección quirúrgica?

La mayoría de la literatura internacional menciona que una reducción del contenido herniado eviscerado dentro de la cavidad torácica y el cierre del

defecto diafragmático provee beneficios a largo plazo, sin embargo, hasta el momento no se han encontrado resultados benéficos para el paciente inmediatamente después de la cirugía. Sabemos que la reducción del contenido visceral en el tórax permite una expansión pulmonar, pero no mejora de manera inmediata la hipertensión pulmonar y la hipoxemia, es por esto, que la hipertensión pulmonar (HP) es un proceso patológico que va de la mano en los pacientes con HDC, y rara vez la corrección quirúrgica llevará a resultados satisfactorios en este aspecto (7,13).

2) ¿Cuándo es el momento ideal para la corrección quirúrgica?

Ante la falta de urgencia quirúrgica por los factores mencionados, el momento ideal para el cierre diafragmático es complejo. En la literatura se encuentran descritos múltiples estudios sobre la cirugía inmediata (< 6 horas) o tardía (> 96 horas), sin embargo, no existe evidencia científica que permita comparar entre una y otra, ya que no parece influir en la supervivencia del paciente. El grupo Canadiense para el tratamiento de la HDC hace recomendaciones al respecto, y establece criterios que deberán cumplirse antes de la cirugía: gasto urinario mayor de 1ml/kg/r,  $FiO_2 < 50\%$ , saturación preductal entre 85 a 95%, presión arterial media en percentiles normales para la edad gestacional, lactato menor de 3 mmol/L, presión arterial pulmonar menor a la sistémica, haciendo mención, además, que en aquellos pacientes en los que no se logra cumplir estos requerimientos a las 2 semanas de vida, deberá considerarse la cirugía o un manejo paliativo (5, 9).

3) ¿Cuál es el abordaje quirúrgico ideal?

Sabemos que el desenlace depende de las características de cada recién nacido y del defecto, la reparación quirúrgica se puede realizar mediante abordaje abdominal o torácico, ya sea mediante cirugía abierta o mínimamente invasiva. Múltiples series de casos han demostrado altos índices de recurrencia mediante la vía toracoscópica, así como se han realizado estudios comparativos entre abordaje abierto o laparoscópico, observando que la mínima invasión presenta

de 3 a 4 veces más riesgo de recurrencia, por lo que se recomienda la cirugía abdominal abierta (5, 7, 9).

### **Seguimiento**

Desde hace pocos años, el objetivo a largo plazo en los pacientes con HDC dejó de ser la reducción de la mortalidad a mejorar la prevención, la identificación temprana y el manejo oportuno para disminuir la morbilidad tanto cardiopulmonar como gastrointestinal, nutricional y en el neurodesarrollo. Es por ello la necesidad de crear un seguimiento multidisciplinario en todos los niños sobrevivientes (9).

## **Antecedentes**

En los últimos 50 años la tasa de mortalidad infantil ha disminuido considerablemente en muchas partes del mundo, debido a la adquisición de medidas de prevención, mejoría en la salud pública, así como en la atención médica, sin embargo, no podemos considerar estas cifras homogéneas, ya que actualmente nos encontramos a la inversa con un mayor número de partos prematuros así como de malformaciones congénitas a pesar de la disminución en la mortalidad asociada a infecciones intestinales y pulmonares. En datos actuales de nuestro país la tasa de mortalidad neonatal se estima en 12 por cada 1000 nacidos vivos (1, 2).

Según bases de datos nacionales de la Secretaría de Salud en México, desde 1980 al 2005 se ha observado una tasa de mortalidad infantil incrementada asociada a malformaciones congénitas de 2.2 a 3.5 por cada 1000 nacimientos, proporcionando un aumento de 5.5% a 21%, considerándose para el 2010 la segunda causa de mortalidad infantil. Al hablar de malformaciones complejas que requieren tratamiento en unidades especializadas, la Hernia Diafragmática Congénita muestra una tendencia al aumento de la mortalidad respecto a años anteriores de hasta 0.07 por cada 1000 nacidos vivos (2, 14).

Carrera S. y colaboradores en el año 2016, realizaron un estudio transversal descriptivo de recién nacidos que fallecieron dentro de los primeros 28 días de vida en un periodo de 2014 a 2015 en el Instituto Nacional de Perinatología, reportando una tasa de mortalidad de 18.5 por 1000 nacidos vivos, siendo la principal causa de mortalidad las cardiopatías congénitas, y en tercer lugar la patología respiratoria, entre ellas la Hernia Diafragmática Congénita (1).

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos en el tratamiento de los niños con Hernia Diafragmática Congénita, la supervivencia en países de primer mundo se ha mantenido estática en las últimas dos décadas, reportando cifras desde 40 hasta

80%, siendo la hipoplasia y la hipertensión pulmonar, los principales predictores de sobrevida (3, 4, 5, 6, 20).

En el 2013, Zalla J. y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo con duración de 15 años, desde 1998 a 2013 incluyendo a todos los pacientes nacidos vivos tratados en una institución de tercer nivel en la universidad de Utah, tomando como resultado principal la mortalidad. Se incluyeron un total de 192 recién nacidos con defecto diafragmático de los cuales no observaron diferencias significativas respecto a la edad gestacional, peso al nacer, sexo, diagnóstico prenatal, localización de la hernia o su tamaño, presentando una supervivencia aproximada del 81%, con una supervivencia tras la cirugía de 88%, en 15 de los niños no operados la mortalidad fue del 100% (6).

Estudios en Europa, Estados Unidos y Canadá apoyan fuertemente el manejo de estos pacientes en unidades de alta especialidad, definidos como aquellos hospitales que tratan más de 5 a 6 casos de HDC por año, con tasas de supervivencia notablemente mayores. La detección prenatal conlleva al debate de realizar una evaluación del riesgo fetal, la supervivencia y el desenlace clínico posterior (4).

En centros fetales de alta especialidad, en estudios de imagen prenatal se recomienda el rastreo intencionado de la lateralidad del defecto diafragmático, la presencia o ausencia de herniación hepática, localización del estómago en el tórax, así como la medición del índice Cabeza-Pulmón estimado por el observador, todos estos como determinantes de mortalidad. En una revisión sistemática, publicada en el 2010 en la ciudad de Liverpool, se correlacionó la herniación hepática a un pobre pronóstico, la tasa de supervivencia en 45% respecto a un 74% en aquellos en los que el hígado se localizó en situación habitual ( $p < 0.005$ )(4).

Las primeras descripciones del índice Cabeza-Pulmón (LHR por sus siglas en inglés), como marcador prenatal de riesgo, iniciaron en 1996 por un grupo de colaboradores de la Universidad de California. Actualmente la valoración del pulmón contralateral constituye el parámetro que mejor se correlaciona con riesgo de hipoplasia pulmonar, y por lo tanto un marcador pronóstico de supervivencia neonatal. En un metaanálisis realizado por el doctor Bath y colaboradores en el 2007, encontraron una gran variabilidad en las determinaciones del índice Cabeza-Pulmón respecto a los recién nacidos sanos en comparación con los recién nacidos con HDC, observando un aumento en la supervivencia con la edad gestacional, una mayor área de superficie pulmonar que de circunferencia de la cabeza entre la semana 12 y 32 de gestación (3, 24).

Para corregir esta limitación, se ha propuesto la determinación de la relación entre el LHR observado y el LHR esperado (LHR O/E) como medida independiente de la edad gestacional, expresándose en porcentaje. La medición se realiza entre la semana 22 y 32 de gestación; un índice LHR O/E < 25% en defectos izquierdos y < 45% en defectos derechos predicen un peor pronóstico (3,9).

En el 2017 se publicó un estudio para evaluar el índice LHR O/E en pacientes con Hernia Diafrágica izquierda desde el 2008 al 2014. De un total de 122 casos se crearon cuatro grupos de riesgo acorde mediciones del índice LHR, extremo < 15%, severo < 25%, moderado 26-35% y leve > 46%. En base a sus resultados se correlacionó el grado de severidad respecto a la tasa de mortalidad, con sobrevida apenas del 25% en el grupo severo y mortalidad del 100% en el grupo extremo (25).

Hace más de dos décadas se determinó una mayor sobrevida en aquellos pacientes con detección prenatal después de la semana 25 por ecografía, sin embargo, en estudios más actuales no ha sido posible validar con estudios estadísticamente

significativos, por lo que, aquella herniación que se presente antes de la semana 25 de gestación significa una hipoplasia pulmonar más severa (7).

En base a estos marcadores prenatales, el tratamiento en la etapa fetal ha sido el más frecuentemente utilizado. A partir del 2009 se publicaron los resultados de 210 fetos con HDC grave tratados mediante FETO en tres centros europeos, observando una tasa de supervivencia del 49% para la HDC izquierda y 35% para la derecha, que permitió observar un incremento en la supervivencia hasta de 30 a 40%, aunque la tasa de complicación materna fue baja (3%), la tasa de ruptura prematura de membranas fue de un 47% y de parto pretérmino del 17 a 31%. En la actualidad, la selección de fetos con HDC candidatos a FETO se lleva a cabo de forma aleatorizada dentro de un estudio multicéntrico denominado TOTAL (Crecimiento Pulmonar Acelerado por Oclusión Traqueal) por sus siglas en inglés, iniciándose desde el 2010, teniendo como objetivo principal demostrar los beneficios de la oclusión traqueal sobre la supervivencia y morbilidad pulmonar (26).

El grupo Latinoamericano denominado “CDH Group”, conformado por 6 países de América Latina (México, Argentina, Colombia, Perú, Ecuador y Costa Rica), realizaron un estudio que incluyó un total de 380 pacientes con HDC donde el manejo postnatal fue subóptimo, sin permitir la interrupción legal del embarazo, con tasas de supervivencia acorde a la medición del tamaño pulmonar, la cual fue menor que lo reportado en estudios europeos. En dicho estudio compararon los grados de severidad acorde al LHR O/E, en Europa presentaba una supervivencia de 15 a 20% en casos graves (LHR O/E <25%) y moderado (LHR O/E <26 a 45%) del 50%, mientras que en América Latina las cifras eran sombrías con tasas de sobrevivencia de 0% y 10% respectivamente (27).

Los índices predictivos o escalas pronósticas, basadas en evidencias científicas para evaluar y predecir un desenlace, en este caso la mortalidad, son utilizados para

finés de manejo y pronóstico; para esto, en pacientes con HDC, las escalas predictivas de riesgo deberán contar con validación en grandes poblaciones, fácilmente aplicable en un ambiente clínico y que permita discriminar a los pacientes en alto y bajo riesgo de mortalidad. En el 2001, el grupo para el estudio de Hernia Diafragmática Congénita desarrolló una herramienta (CDHSG) por sus siglas en inglés, para evaluar el riesgo en los primeros 5 minutos de vida. Se valoraron 1054 pacientes en 71 centros de Norte América, Europa y Australia. Ellos encontraron que el peso al nacer, APGAR a los 5 minutos, diagnóstico prenatal y la presencia de dificultad respiratoria inmediata tras el nacimiento, eran predictores independientes de supervivencia, estadísticamente significativos. El modelo, posteriormente excluyó al distrés respiratorio, así como al diagnóstico prenatal, ya que sobreestimaba la supervivencia por ser factores subjetivos y con gran variabilidad. Este modelo clasifica a los pacientes en grupos de bajo, moderado y alto riesgo de muerte a través de una fórmula preestablecida (Probabilidad de supervivencia =  $1 - 1 / (1 + e^{-x})$  donde  $-0.91X = -5.0240 + 0.9165 (\text{Peso al Nacer}) + 0.4212 (\text{Apgar a los 5 minutos})$ , siendo de bajo (0-33%), moderado (34-66%) o alto riesgo (67-100%) acorde a los valores obtenidos (28).

En el 2005 se desarrolló otro puntaje (score) de riesgo en un estudio canadiense realizado por Dr. Skargard y colaboradores, denominado SNAP-II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal) por sus siglas en inglés. Este score calcula la severidad neonatal tomando en cuenta 6 mediciones fisiológicas (presión arterial y temperatura más bajas, índice de Kirby, pH sérico menor, presencia de crisis convulsivas y gasto urinario) en las primeras 12 horas de vida tras el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales demostrando ser una herramienta predictiva de mortalidad adecuada (28).

Para el 2007, Schultz y colaboradores propusieron una fórmula denominada predictor clínico de Wilford Hall / Santa Rosa ( $WHSR_{PF}$ ). Esta fórmula se deriva de las gasometrías arteriales obtenidas en las primeras 24 horas de vida ( $WHSR_{PF} =$

PaO<sub>2</sub> más alta – PCO<sub>2</sub> más alta), las cuales se tomaron antes del evento quirúrgico o el inicio de ECMO, ya que aquellos recién nacidos que no logran una adecuada oxigenación o ventilación tienen un alto riesgo de mortalidad. En estudios de seguimiento observaron una correlación entre el resultado de WHSR<sub>PF</sub> y la mortalidad con un valor predictivo positivo del 82%, valor predictivo negativo del 88% y un área por debajo de la curva en 0.87 (28).

Baird y colaboradores evaluaron estos tres modelos predictivos mediante una base de datos nacional en Canadá, encontrando que el modelo del grupo para el estudio de la Hernia Diafragmática Congénita, CDHSG, presentó una discriminación superior, así como una mayor aplicabilidad (28).

Brindle y colaboradores, utilizando el modelo CDHSG incluyendo mediciones ecocardiográficas, desarrollaron una escala predictiva que clasifica a los pacientes en tres grupos: bajo (<10%), intermedio (25%) o alto riesgo (50%) de mortalidad, validada en estudios de cohorte posteriormente, encontrando adecuada discriminación entre los 3 grupos de riesgo (28).

Al 2010, Aly y colaboradores analizaron la mortalidad de pacientes con HDC de 1997 al 2004 con un total de 2140 pacientes, reportando una supervivencia del 79%. Compararon dos grupos de pacientes, aquellos en los que requirieron traslado de su lugar de nacimiento a un centro quirúrgico de alta especialidad y aquellos en los que no lo ameritaron, observando que aquellos pacientes trasladados a otro centro hospitalario presentaron mayor mortalidad, así como mayor necesidad de ECMO (29).

En otro estudio publicado en el 2017 en un centro hospitalario único en Suecia en dos periodos de tiempo, 1995-2005 y del 2006 al 2016 incluyendo un total de 113

pacientes, la tasa de mortalidad fue disminuyendo de manera progresiva a lo largo del tiempo de 4.4 a 17.9%, una mortalidad asociada a ECMO del 50% en ambos grupos, sin observar factores independientes de mortalidad respecto a ambos periodos de tiempo (30).

Durante el 2013, en base a un consenso internacional, con el fin de estandarizar el reporte quirúrgico de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, se realizó un estudio prospectivo en 51 centros de 9 países, con un total de 1975 pacientes. Se sometieron a evento quirúrgico correctivo clasificando el defecto diafragmático en cuatro grados (A-D), demostrado que el tamaño del defecto se encuentra directamente relacionado con la mortalidad del paciente. De esta manera, los defectos tipo A se encuentran totalmente rodeados de músculo, los defectos tipo B son pequeños menores del 50% del diafragma, los defectos tipo C son mayores al 50% del diafragma, y, por último, en los defectos tipo D hay ausencia completa del diafragma. La mortalidad general fue del 72%, del total de pacientes, 326 (16%) no se sometieron a corrección quirúrgica y murieron, en comparación de los que si se intervinieron con una sobrevida de 85%. El defecto diafragmático fue el factor de riesgo más significativo que determinó el desenlace del paciente. Aquellos tipo A lograron una reparación primaria, así como los que presentaban defecto tipo D ameritaron colocación de parche en el 100% (8).

En México, existe poca información que describa la mortalidad en pacientes con HDC. Para el 2011, el grupo del Dr. Eduardo Bracho y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles con un seguimiento de 10 años en el Hospital Infantil de México para conocer los factores de riesgo de estos pacientes que se presentan en los países en desarrollo y que influyen en la mortalidad de los pacientes con Hernia de Bochdalek. Se evaluaron 11 casos (fallecidos) y 38 controles (sobrevivientes) en los que se analizaron factores epidemiológicos, pre, trans y postoperatorios. Encontraron que la hipertensión pulmonar preoperatoria, la necesidad de estabilización al nacimiento y la intubación neonatal inmediata

aumentaron el riesgo de muerte 1.5 veces más, la utilización de ventilación de alta frecuencia preoperatoria incrementó el riesgo 9 veces más y en el postoperatorio 11 veces más (31).

En otro estudio descriptivo realizado en Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el 2002 por García y colaboradores, se identificaron factores asociados al pronóstico en los recién nacidos con HDC aquellos relacionados con la ventilación, así como su estado clínico al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. En su estudio observaron una tasa de mortalidad del 40%, mediante el uso de índices ventilatorios encontraron una falta de significancia estadística para predecir mortalidad, en comparación con lo que se reporta en otros estudios (32).

### III. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años debido a los cambios poblacionales y ambientales, la mortalidad infantil asociada a infecciones intestinales o respiratorias ha ido cambiando progresivamente, tomando mayor relevancia las enfermedades congénitas, que repercuten negativamente en la calidad de vida de los pacientes, así como en el sistema de salud y la economía, así como el impacto en las familias. En México, en los pasados 10 a 15 años, las patologías congénitas han incrementado desde 5.5 a 21% (2, 9, 14).

La incidencia de la HDC varía acorde a la población, con rangos estimados de 1 caso por cada 3300 recién nacidos (4, 9).

En México existe poca información de la incidencia de esta patología, sin embargo, algunos hospitales mexicanos mencionan una incidencia de 1 por cada 3,000 a 5,000 recién nacidos vivos, y hasta 1 por cada 2,200 en mortinatos. En el 2013 se reportó una tasa de natalidad asociada a hernia diafragmática congénita de 0.51 por cada 10,000 nacimientos incluyéndose muertes fetales (13, 14).

En estudios comparativos de poblaciones europeas en comparación de la población de América Latina, se observó que pacientes con factores prenatales de mal pronóstico ( LHR O/E <25%) tienen mayor tasa de sobrevida respecto a nuestra población, sin embargo es necesario recordar la demografía de nuestro país, la cual difiere de la de países de primer mundo (27).

Las tasas de sobrevida en países de primer mundo se acercan hasta un 80% de los casos, sin embargo, en los países en desarrollo aún la mortalidad es alta, por lo que al determinar factores de riesgo que sean susceptibles a modificar puede disminuir

la tasa de mortalidad. En reportes estadísticos del hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente en el 2017 de aproximadamente 9 pacientes con HDC, se alcanzaron cifras de mortalidad por arriba del 80% (31, 32).

Este estudio será comparativo con relación a la mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita, así como la sobrevida en los recién nacidos con este diagnóstico, además de determinar factores de riesgo en ambos grupos que permitan establecer o predecir un desenlace clínico.

Entre las debilidades del estudio es el carácter retrospectivo, por lo que no será posible establecer causalidad, nos basaremos en el expediente clínico y la pérdida de datos puede sesgar el estudio.

La investigación es factible ya que contamos en el hospital con todos los recursos humanos, materiales y financieros para llevar a cabo el estudio.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A pesar de los avances clínicos y tecnológicos de los últimos años, la mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita se ha mantenido estática en los últimos 20 años.

Gracias a la detección oportuna prenatal, el diagnóstico ya es posible mucho antes del nacimiento en estos pacientes, lo que nos permite la preparación de un equipo multidisciplinario para el tratamiento oportuno de estos recién nacidos.

A pesar del advenimiento de terapias médicas prometedoras como el uso de óxido nítrico inhalado y modalidades ventilatorias gentiles, así como mayores conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad no se ha logrado mejorar la sobrevida de estos pacientes, ya que existen factores de riesgo no modificables que empeoran el pronóstico.

Identificar factores de riesgo en nuestra población permitiría implementar modificaciones con el fin de incrementar sobrevida en estos pacientes, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia

### **Objetivos específicos**

1. Establecer las características sociodemográficas de recién nacidos con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.
2. Determinar las condiciones clínicas que conllevan una mayor mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en recién nacidos obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.
3. Comparar las condiciones clínicas de los recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita que sobrevivieron con respecto a las defunciones, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.
4. Medir la capacidad de los índices ventilatorios, así como el índice de Wilford Hall/Santa Rosa y el modelo CDHSG para predecir mortalidad en recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente.

### **Hipótesis**

El bajo peso al nacer, la edad gestacional, APGAR bajo al nacer, así como un índice de Cabeza/Pulmón observador-esperado (LHR O/E) < 25% están asociados a una mayor mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

- Estudio de Casos y Controles

### Universo de trabajo

Recién nacidos obtenidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo comprendido de Enero 2015 a Marzo 2019 con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita clasificándose de acuerdo con el tipo de desenlace como fallecido o no fallecido.

### Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se realizó con la fórmula para estudios de casos y controles que utiliza dos proporciones, considerando la proporción del índice de oxigenación >20 en el estudio de la Dra. Heladia García (32) que reporta en casos 13% comparado con controles 8%, considerando un valor K 7.9 con un alfa de 0.05 y beta de 80%.

$$\bullet (p_1q_1) (p_2q_2) (K)$$

$$(p_1-q_2)^2$$

$$\bullet (0.13*0.87) (0.08*0.92) (7.9)$$

$$(0.13-0.08)^2$$

$$\bullet (0.1131) (0.0736) (7.9)$$

$$(0.05)^2$$

$$\bullet (0.0083) (7.9)$$

$$0.0025$$

$$\bullet 0.0655$$

$$0.0025$$

$$\bullet 26 \text{ Pacientes por grupo (52 pacientes en total)}$$

## **Grupos de comparación**

- **Grupo de casos:** recién nacidos portadores de hernia diafragmática que hayan fallecido durante su manejo hospitalario
- **Grupo de controles:** recién nacidos que no hayan fallecido durante su manejo hospitalario

## **Criterios de selección**

### **Criterios de Inclusión para casos**

- Expedientes de recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia de del Centro Médico Nacional de Occidente.
- Expediente completo que incluya hoja de perinatología e historia clínica, así como diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita.
- Diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita.
- Pacientes que hayan fallecido durante su estancia hospitalaria

### **Criterios de Inclusión para controles**

- Expedientes de recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia de del Centro Médico Nacional de Occidente.
- Expediente completo que incluya hoja de perinatología e historia clínica, así como diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita.
- Diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita.
- Pacientes egresados por mejoría

### **Criterios de Exclusión**

- Expedientes incompletos.
- Pacientes no ingresados a la unidad de cuidados intensivos de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente.

## **Variables del estudio**

**Variables dependientes (Probables factores de riesgo):** control prenatal, edad materna, tabaquismo materno, alcoholismo materno, diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, edad gestacional al diagnóstico prenatal, índice cabeza-pulmón observador/esperado, herniación hepática prenatal, lateralidad del defecto herniario; vía de nacimiento, género, edad gestacional, peso al nacer, APGAR, malformación congénita asociada, índice de oxigenación, índice ventilatorio modificado, pH inicial, PaCO<sub>2</sub> inicial, índice de Wilford Hall / Santa Rosa, modelo de riesgo de la CDHSG, ventilación de alta frecuencia, prostaglandinas, óxido nítrico, milrinona, hipertensión pulmonar, estado de choque, sepsis, momento quirúrgico, tamaño del defecto diafragmático, tipo de Cirugía, grado de hipoplasia pulmonar.

**Variable independiente:** muerte, sobrevida

## **Definición de variables**

**Muerte:** Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.

**Sobrevida:** Número de pacientes vivos al término del periodo de observación, con enfermedad o sin ella.

**Control Prenatal:** Conjunto de acciones y procedimientos periódicos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbimortalidad materna y fetal.

**Edad Materna:** Tiempo que ha vivido una mujer desde su nacimiento hasta el estado de gravidez.

**Tabaquismo Materno:** Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco en una mujer embarazada.

**Alcoholismo Materno:** Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas en una mujer embarazada.

**Diabetes Gestacional:** Alteración del metabolismo de los carbohidratos que se reconoce por primera vez en el embarazo.

**Enfermedad hipertensiva del embarazo:** Conjunto de enfermedades relacionadas con el aumento de la presión arterial durante el embarazo.

**Edad Gestacional al diagnóstico prenatal:** Edad de un embrión o feto medido en semanas con relación al diagnóstico de una condición o enfermedad determinada.

**Índice Cabeza-Pulmón Observador/Esperado:** Es la relación del área pulmonar contralateral a la hernia diafragmática con la circunferencia cefálica, en relación con la edad gestacional. Se considera factor de riesgo aquellos con índice menor de <25.

**Herniación Hepática Prenatal:** Protrusión del hígado a través del defecto herniario diafragmático durante el diagnóstico prenatal.

**Lateralidad del defecto herniario:** Predominio del defecto herniario en relación con la línea media del cuerpo.

**Vía de nacimiento:** Forma de culminación de un embarazo.

**Género:** Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.

**Edad Gestacional:** Es la edad al momento de nacer correspondiente a la duración del embarazo a partir del primer día del último periodo menstrual normal.

**Peso al nacer:** Es la primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento.

**APGAR a los 5 minutos:** Es un método de evaluación de la adaptación y vitalidad del recién nacido tras el nacimiento, llevado a cabo a los 5 minutos.

**Intubación endotraqueal inmediata:** Procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca al momento de nacer.

**Índice de Oxigenación:** Medida de comparación entre la PaO<sub>2</sub> y los requerimientos ventilatorios (presión media de la vía aérea y fracción inspirada de oxígeno).

**Índice ventilatorio modificado:** Producto entre la frecuencia respiratoria y la presión inspiratoria máxima en relación con la PaCO<sub>2</sub>.

**pH Inicial:** Coeficiente que indica el grado de acidez o alcalinidad de una solución acuosa.

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial.

**Índice de Wilford Hall / Santa Rosa:** Fórmula predictiva que permite evaluar la capacidad de alcanzar una oxigenación y/o ventilación adecuada en las primeras 24 horas de vida antes de la intervención quirúrgica, medida a través de la fórmula  $WHSR_{PF} = PaO_2 \text{ más alta} - PCO_2 \text{ más alta}$

**Modelo de riesgo del Grupo para el estudio de la Hernia Diafragmática Congénita CDHSG:** Escala predictiva de riesgo de mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática congénita evaluado en los primeros 5 minutos de vida a través de la fórmula: Probabilidad de supervivencia =  $1 - 1 / (1 + e^{-x})$  donde  $-0.91X = -5.0240 + 0.9165 (\text{Peso al Nacer}) + 0.4212 (\text{Apgar a los 5 minutos})$ , siendo de bajo (0-33%), moderado (34-66%) o alto riesgo (67-100%) acorde a los valores obtenidos

**Ventilación de alta frecuencia:** Estrategia ventilatoria en la que se producen volúmenes tidales pequeños con presión media de la vía aérea alta para incrementar el volumen pulmonar, oxigenación y la eliminación de PaCO<sub>2</sub>.

**Prostaglandinas:** Compuesto lipídico derivado de ácidos grasos, con múltiples funciones orgánicas; a nivel cardiovascular es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar.

**Óxido Nítrico Inhalado:** Vasodilatador pulmonar que actúa disminuyendo la presión pulmonar y mejora la relación ventilación-perfusión a través de la vía del GMP cíclico causando relajación del músculo liso.

**Milrinona:** Inhibidor de la fosfodiesterasa III que provoca un aumento del AMP cíclico potenciando la liberación de calcio en el ciclo cardiaco, aumentando la

contractibilidad miocárdica y mejorando la función diastólica; produce vasodilatación por relajación de la musculatura lisa vascular y disminuye también las resistencias vasculares pulmonares.

**Hipertensión pulmonar:** Aumento de la presión en la circulación pulmonar, mayor a 15 mmHg.

**Choque:** Estado crítico resultante de una administración inadecuada de oxígeno y nutrientes para satisfacer el requerimiento metabólico tisular.

**Malformación Congénita Asociada:** Anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.

**Sepsis:** Estado clínico derivado de la invasión y proliferación de microorganismos en el torrente sanguíneo más datos de respuesta inflamatoria.

**Momento quirúrgico:** Evolución en días de vida en que se lleva a cabo un procedimiento quirúrgico.

**Tamaño del defecto diafragmático:** Cantidad de defecto diafragmático ausente definido acorde a la clasificación del consenso internacional para estudio de Hernia Diafragmática congénita en el momento quirúrgico demostrado en cuatro grados (A-D). Defecto tipo A se encuentran totalmente rodeados de músculo, defecto tipo B es aquel defecto pequeño menor del 50%, defecto tipo C son defectos de más del 50% del diafragma, y por último defecto tipo D, en los que existencia ausencia completa del diafragma.

**Tipo de Cirugía:** Procedimiento quirúrgico realizado durante el cierre del defecto diafragmático, definido como plastia primaria, cierre con malla quirúrgica o sin cirugía.

**Grado de hipoplasia pulmonar:** Porcentaje de pulmón residual sistémica en cavidad torácica al momento de la intervención quirúrgica.

## Operacionalización de las variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
<b>Muerte</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Sobrevida</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Control Prenatal</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Edad Materna</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Tabaquismo materno</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Alcoholismo materno</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Diabetes Gestacional</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Enfermedad Hipertensiva del Embarazo</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Edad gestacional al diagnóstico prenatal</b>	Cuantitativa	Discreta	Semanas	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Índice Cabeza-Pulmón / Observador Esperado</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Herniación hepática</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Lateralidad del defecto herniario</b>	Cualitativa	Nominal	Derecha Izquierda	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Vía de nacimiento</b>	Cualitativa	Nominal	Parto Cesárea	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada

<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Edad gestacional</b>	Cuantitativa	Discreta	Semanas de gestación	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Peso al nacer</b>	Cuantitativa	Discreta	Gramos	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>APGAR a los 5 minutos</b>	Cuantitativa	Discreta	Puntos	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Malformaciones Congénitas Asociadas</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Índice de oxigenación</b>	Cuantitativa	Discreta	Unidades	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Índice ventilatorio modificado</b>	Cuantitativa	Discreta	Unidades	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>pH inicial</b>	Cuantitativa	Discreta	Pka	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>PaCO2</b>	Cuantitativa	Discreta	mmHg	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Índice de Wilford Hall / Santa Rosa</b>	Cuantitativa	Discreta	Unidades	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Modelo de CDSHG</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Ventilación de Alta Frecuencia</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Prostaglandinas</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias

				Porcentajes Chi cuadrada
<b>Óxido Nítrico inhalado</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Milrinona</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Hipertensión Pulmonar</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Choque</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Sepsis</b>	Cualitativa	Nominal	Si / No	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Momento quirúrgico</b>	Cuantitativa	Discreto	Días de vida postnatal	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney
<b>Tamaño del defecto diafragmático</b>	Cualitativa	Nominal	Grado A Grado B Grado C Grado D	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Tipo de Cirugía</b>	Cualitativa	Nominal	Plastia Primaria Plastia + Malla Sin cirugía	Frecuencias Porcentajes Chi cuadrada
<b>Grado de Hipoplasia Pulmonar</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Medias y Desviación Simétrica Mediana y rango T de Student U Mann Whitney

## **Desarrollo del estudio**

Se buscó en las bases de datos del servicio de cirugía pediátrica todos los pacientes con diagnóstico de hernia diafragmática congénita ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE Centro Médico Nacional de Occidente. Esta información se encuentra en los censos diarios que se resguardan en los archivos de cirugía pediátrica.

Se elaboró un listado con todos los potenciales pacientes con datos como nombre, número de afiliación y fecha de atención, se verificaron expedientes de pacientes con diagnóstico prenatal de hernia diafragmática ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Posteriormente se identificaron a los pacientes que como desenlace presentaron muerte y los que presentaron sobrevida de acuerdo con la definición y criterios para después agrupar a los pacientes en base a su desenlace.

En base al expediente electrónico y expediente físico se recabaron los datos de acuerdo con lo solicitado en la hoja de recolección de datos; se verificaron registros hasta completar el tamaño de la muestra establecida previamente de acuerdo con su sobrevida.

Se guardó confidencialidad de la información en la hoja de recolección de datos anotando solo un número consecutivo sin anotar nombre ni número de afiliación.

Se elaboró una base de datos, misma que se vació en una base de datos tipo Excel. Esta base de datos de Excel se convirtió a SPSS versión 24.0 para llevar a cabo el análisis estadístico de acuerdo con el tipo de estudio.

Se agruparon a los pacientes en relación con el desenlace como vivos y fallecidos, y se redactaron resultados de acuerdo con los objetivos establecidos.

Se llevó a cabo el análisis de los resultados para la emisión de conclusiones y se redactó la versión final del proyecto que forma parte de requisitos para graduación de la subespecialidad en Cirugía Pediátrica.

## **Procesamiento de datos y aspectos estadísticos**

1. Las variables cualitativas se evaluaron con frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión, se analizaron de acuerdo a su curva de distribución:

- Si presentaban distribución simétrica se utilizó media y desviación estándar.
- En caso de que se presentara curva no simétrica de los datos se utilizaron medianas y rangos.

2. Para el análisis inferencial de las variables, se tomaron en cuenta el tipo de variable y características de la curva de distribución

- Para variables cualitativas se utilizó chi cuadrada.
- Para variables cuantitativas se utilizó t de Student en caso de curva simétrica y U de Mann-Whitney en caso de curva no simétrica.

Para análisis de la asociación de los factores de riesgo comparando pacientes portadores de Hernia Diafragmática Congénita con mortalidad y sobrevida, se utilizó Razón de Momios (OR).

Se realizó una base de datos en el programa Excel de Office 2010. Para el análisis estadístico se realizó con ayuda del programa SPSS versión 23.0.

Los resultados se presentaron en cuadros y gráficos.

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

En esta investigación se han considerado los aspectos éticos vigentes en materia de investigación en salud. De igual manera, lo relacionado con la Declaración de Helsinki y de Tokio y su última revisión de Seúl, Corea en 2008, en la que se explica el apego a los lineamientos en la investigación en seres humanos.

De acuerdo con la Ley General de Salud en su capítulo sobre investigación en seres humanos se respeta lo relacionado con la integridad del sujeto y el uso de la información derivada de la investigación en la que se conservará la confidencialidad de la información y su uso será sólo para fines académicos y de esta investigación.

El protocolo de investigación fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1310 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de datos de los recién nacidos con la información disponible en los expedientes clínicos. En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificaron mediante su nombre o número de afiliación, se les asignó un número consecutivo conforme se fueron incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotaron en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal, lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resultara alterado y comprometiera la salud del paciente y por lo tanto requiriera ser contactado para recibir atención y tratamiento. La información generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tuvo acceso el investigador principal y el director de tesis, se elaboraron los informes preliminares necesarios para el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicitara para su verificación, toda la información se conservará por 5 años.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada: reforma DOF 02-04-2104 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: En todo el proceso de esta investigación, en la que el ser humano sea sujeto de estudio, se protegerá y respetará su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- Artículo 14: El estudio se adaptará a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal. Como se mencionó previamente, deberá contar con el dictamen realizado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1310. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.
- Artículo 16: Se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación al identificarlo por un número que se le dará al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación.
- Artículo 17: La presente investigación se considera estudio sin riesgo, ya que los datos serán obtenidos mediante revisión de expediente clínico, no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.
- Artículo 18: El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato si el sujeto de investigación o su tutor lo solicita o en caso de encontrar que el sujeto de investigación corre algún riesgo.

- Artículo 20, 21 y 22: Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquel, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. Se presentará carta de consentimiento informado, pero será a atribución del Comité Local de Ética que evaluará el trabajo para autorizar su no aplicación dado que los pacientes ya fueron egresados, son de ciudades distantes a Guadalajara y algunos de ellos ya fallecieron.
- Dentro del estudio también se considera lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 38 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de esta investigación.

## **VIII. RECURSOS MATERIALES, HUMANOS Y FINANCIEROS**

**Materiales:** Material de papelería (hojas, pluma) computadora personal, impresora.

**Humanos:** Investigadores participantes en la elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información, personal de archivo clínico.

**Financieros:** No requirió financiamiento externo, todo el material requerido fue proporcionado por los investigadores participantes.

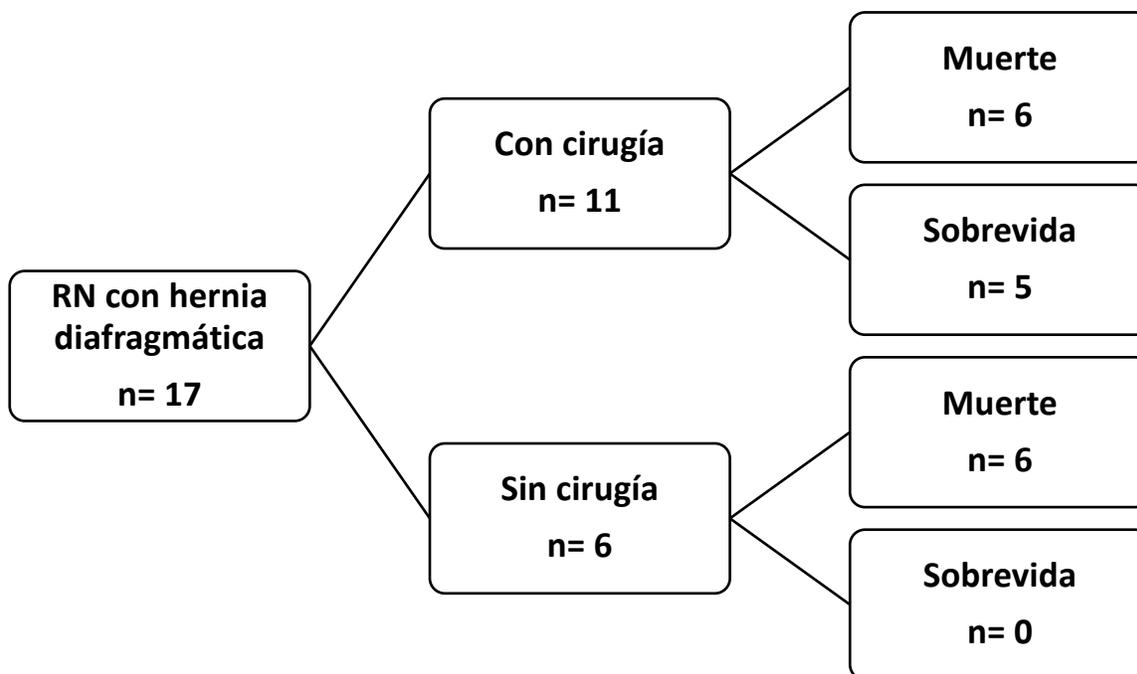
**Infraestructura:** Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario de quienes se obtuvieron los datos para la revisión y análisis de resultados.

**Factibilidad:** El estudio fue factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con una población activa de personal clínico y no clínico suficiente para la muestra del estudio. Por lo cual se contó con todos los recursos tanto materiales como humanos para su realización.

La investigación se realizó a partir de el dictamen del Comité de Ética e Investigación, con un periodo de recopilación de datos de 2 a 4 meses, incluyendo pacientes nacidos en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Centro Médico nacional de Occidente de Enero 2015 a Marzo 2019.

## IX. RESULTADOS

### Perfil General del Estudio



*RN= Recién Nacidos*

Se analizaron 20 expedientes clínicos de Recién Nacidos con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita en el periodo comprendido de Enero de 2015 a Marzo del 2019 que nacieron en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia de CMNO. Del total de la muestra inicial, se excluyeron a 3 pacientes por falta de diagnóstico prenatal de la patología estudiada.

Dentro de las características prenatales maternas de estos Recién Nacidos, se observa en la Tabla 1, el control prenatal se llevó a cabo en un 94.1%, la edad materna con una mediana de 25 años y un rango de 17 a 34 años, la exposición a tabaquismo en 3 pacientes correspondiendo a un 17.7% y a alcoholismo en un 0%.

En cuanto a las patologías obstétricas solo se reportó 1 paciente con enfermedad hipertensiva del embarazo correspondiendo a un porcentaje mínimo de 5.9%.

<b>Tabla 1. Características prenatales maternas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>				
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Control Prenatal</b>				
<b>Si</b>	16	94.1%		
<b>No</b>	1	5.9%		
<b>Edad Materna</b>			25	17 - 34
<b>Tabaquismo</b>				
<b>Si</b>	3	17.7%		
<b>No</b>	14	82.3%		
<b>Alcoholismo</b>				
<b>Si</b>	0	0%		
<b>No</b>	17	100%		
<b>Diabetes Gestacional</b>				
<b>Si</b>	0	0%		
<b>No</b>	17	100%		
<b>Enfermedad Hipertensiva</b>				
<b>Si</b>	1	5.9%		
<b>No</b>	16	94.1%		

En la Tabla 2, se muestran las características prenatales fetales de los Recién Nacidos con diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita, en la cual la edad gestacional al diagnóstico fue una mediana de 34 semanas de gestación con un rango de 17 a 39 semanas de gestación; dentro del diagnóstico ultrasonográfico un índice cabeza pulmón operador esperado con una mediana de 42% y un rango de 13.6 a 80%; la presencia de herniación hepática se encontró en 5 pacientes correspondiente a un 29.5%, así como una lateralidad del defecto del lado izquierdo en su mayoría con un 94.1% de los pacientes.

<b>Tabla 2. Características prenatales fetales de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>				
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Edad gestacional al diagnóstico</b>			34	17 – 39
<b>Índice cabeza pulmón O/E</b>			42	13.6 – 80
<b>Herniación hepática</b>				
<b>Si</b>	5	29.5%		
<b>No</b>	12	70.5%		
<b>Lateralidad del defecto</b>				
<b>Derecho</b>	1	5.9%		
<b>Izquierdo</b>	16	94.1%		

*O/E= Operador/Esperado*

De igual manera, se analizaron las características perinatales de estos pacientes, en los cuales la mayoría fueron obtenidos por cesárea en un 64.8% (11 pacientes), una diferencia mínima en el género con un 52.9% contra un 47.1% entre femenino y masculino respectivamente. En cuanto a la edad gestacional al nacimiento, una mediana de 38 semanas con un rango de 34 a 40 semanas de gestación, con un peso al nacer entre 1550 y 4120 gr con mediana de 2854 gramos y un APGAR a los 5 minutos entre 7 y 9 puntos.

<b>Tabla 3. Características perinatales de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>				
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Vía de Nacimiento</b>				
<b>Parto</b>	6	35.2%		
<b>Cesárea</b>	11	64.8%		
<b>Género</b>				
<b>Femenino</b>	9	52.9%		
<b>Masculino</b>	8	47.1%		
<b>Edad Gestacional</b>			38	34 – 40
<b>Peso al Nacer</b>			2854	1550 - 4120

<b>APGAR a los 5 minutos</b>			8	7-9
------------------------------	--	--	---	-----

En la tabla 4 se muestran las condiciones clínicas relevantes para el estudio de estos pacientes, en las que las malformaciones congénitas se presentaron en 35.2%, la presencia de hipertensión pulmonar en casi la totalidad de los pacientes con un 94.1% correspondiente a 16 pacientes, así como la presencia de choque y sepsis con un 88.2 y 41.2% respectivamente.

<b>Tabla 4. Condiciones clínicas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>		
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Malformaciones Congénitas Asociadas</b>		
<b>Si</b>	6	35.2%
<b>No</b>	11	64.8%
<b>Hipertensión Pulmonar</b>		
<b>Si</b>	16	94.1%
<b>No</b>	1	5.9%
<b>Choque</b>		
<b>Si</b>	15	88.2%
<b>No</b>	2	11.8%
<b>Sepsis</b>		
<b>Si</b>	7	41.2%
<b>No</b>	10	58.8%

En cuanto a las condiciones ventilatorias de los pacientes del estudio, se tomaron en consideración el índice de oxigenación con una mediana de 9.24% y rango de 1.68 a 52.9%, el índice ventilatorio modificado con una mediana de 51.8 y rango de 11.3 a 186; parámetros gasométricos pH inicial con mediana de 7.30 y rango de 7.06 a 7.53 así como PaCO<sub>2</sub> de 44 mmHg con rango de 18 a 89 mmHg; el índice de Wilford Hall / Santa Rosa de 15 con rango de -49 a 501 y el modelo de riesgo según el Grupo de Estudio de Pacientes con Hernia Diafragmática Congénita (CDHSG) de 22 con rango de 9 a 56.

<b>Tabla 5. Condiciones clínicas ventilatorias de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>		
<b>Característica</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
Índice de Oxigenación	9.24	1.68 – 52.9
Índice Ventilatorio Modificado	51.8	11.3 – 186
pH inicial	7.30	7.06 – 7.53
PaCO2 inicial	44	18 - 89
Índice de Wilford Hall / Santa Rosa	15	-49 - 501
Modelo de Riesgo de CDHSG	22	9 - 56

*CDHSG= Grupo de Estudio de Pacientes con Hernia Diafragmática Congénita*

Con respecto al manejo médico no quirúrgico de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, el uso de ventilación de alta frecuencia (VAFO) en 10 pacientes correspondiente a 58.8%, el uso de óxido nítrico, así como milrinona en la minoría de los pacientes en un 17.7 y 29.5% respectivamente.

<b>Tabla 6. Manejo Médico no Quirúrgico de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>		
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>VAFO</b>		
Si	10	58.8%
No	7	41.2%
<b>Prostaglandinas</b>		
Si	0	0%
No	17	100%
<b>Óxido Nítrico</b>		
Si	3	17.7%
No	14	82.3%
<b>Milrinona</b>		
Si	5	29.5%
No	12	70.5%

*VAFO= Ventilación de alta frecuencia*

Se analizaron las condiciones quirúrgicas de los pacientes en los que se sometió a tratamiento quirúrgico, reportando el momento quirúrgico con una mediana de 2 días con rango de 1 a 7 días; en cuanto a tamaño del defecto, el 29.4% (5 pacientes) se encontró grado II y III y en solo 1 paciente correspondiendo al 6% grado IV. De los pacientes operados (11), 10 requirieron plastia y 1 solo paciente plastia y malla. En cuanto al grado de hipoplasia, se reportó una mediana de 70% con un rango de 20 a 90%.

<b>Tabla 7. Condiciones Quirúrgicas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>				
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Momento Quirúrgico</b>			2	1 - 7
<b>Tamaño del Defecto</b>				
<b>I</b>	0	0%		
<b>II</b>	5	29.4%		
<b>III</b>	5	29.4%		
<b>IV</b>	1	6%		
<b>V</b>	0	0%		
<b>Se desconoce</b>	6	35.2%		
<b>Tipo de Cirugía</b>				
<b>Plastia</b>	10	58.8%		
<b>Plastia + Malla</b>	1	6%		
<b>Sin cirugía</b>	6	35.2%		
<b>Grado de Hipoplasia</b>			70	20 - 90

En la tabla 8 se muestra el desenlace de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, reportando una mortalidad elevada de 70.5% que correspondió a 12 pacientes contra un 29.5% de pacientes que sobrevivieron correspondiendo a solo 5 pacientes.

<b>Tabla 8. Desenlace de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática</b>		
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia n= 17</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Muerte</b>	12	70.5%
<b>Sobrevivida</b>	5	29.5%

En cuanto a las características prenatales tanto maternas como fetales así como perinatales de los Recién Nacidos estudiados, como se muestra en las Tablas 9, 10 y 11 no se reportaron significancias estadísticas que comentar.

<b>Tabla 9. Comparación de Características Prenatales Maternas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>
<b>Control Prenatal</b>			0.45	3 (0.15 – 59.8)
<b>Si n (%)</b>	12 (100%)	4 (80%)		
<b>No n (%)</b>	0 (0%)	1 (20%)		
<b>Edad materna med (rango)</b>	25.5 (17 – 34)	24 (22 – 28)	0.79	0.47 (0.05 – 3.9)
<b>17 – 24 n (%)</b>	5 (41.6%)	3 (60%)		
<b>25 – 34 n (%)</b>	7 (58.4%)	2 (40%)		
<b>Tabaquismo</b>			0.87	0.8 (0.05 – 11.5)
<b>Si n (%)</b>	2 (16.7%)	1 (20%)		
<b>No n (%)</b>	10 (83.3%)	4 (80%)		
<b>Alcoholismo</b>			0.55	0.41 (0.02 – 8.05)
<b>Si n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)		
<b>No n (%)</b>	12 (100%)	5 (100%)		
<b>Diabetes Gestacional</b>			0.55	0.41 (0.02 – 8.05)
<b>Si n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)		
<b>No n (%)</b>	12 (100%)	5 (100%)		
<b>Enfermedad Hipertensiva del Embarazo</b>			0.11	0.33 (0.01 – 6.65)
<b>Si n (%)</b>	0 (0%)	1 (20%)		
<b>No n (%)</b>	12 (100%)	4 (80%)		

<b>Tabla 10. Comparación de Características Prenatales Fetales de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>
<b>Edad Gestacional al Diagnóstico</b> Med (Rango)	34 (17 – 36)	35 (31 – 39)	0.383	0.45 (0.02 – 8.83)
<b>≤ 24 SDG n (%)</b>	1 (8.4%)	0 (0%)		
<b>≥ 25 SDG n (%)</b>	11 (91.6%)	5 (100%)		
<b>Índice Cabeza Pulmón O/E</b> Med (Rango)	44 (13.6 – 80.9)	40.9 (39 – 72.1)	0.879	1 (0.72 – 13.86)
<b>&lt; 25% n (%)</b>	2 (16.7%)	0 (0%)		
<b>&gt; 25% n (%)</b>	10 (83.3%)	5 (100%)		
<b>Herniación Hepática</b>			0.86	3.57 (0.3 – 40.7)
<b>Si n (%)</b>	5 (41.6%)	0 (0%)		
<b>No n (%)</b>	7 (58.4%)	5 (100%)		
<b>Lateralidad del Defecto</b>			0.506	0.45 (0.02 – 8.83)
<b>Derecho n (%)</b>	1 (8.4%)	0 (0%)		
<b>Izquierdo n (%)</b>	11 (91.6%)	5 (100%)		

*SDG= Semanas de Gestación; O/E= Operador/Esperado*

<b>Tabla 11. Comparación de Características Perinatales de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor <i>p</i></b>	<b>OR</b>
<b>Vía de Nacimiento</b>			0.394	2.85 (0.24 – 33.9)
<b>Parto n (%)</b>	5 (41.6%)	1 (20%)		
<b>Cesárea n (%)</b>	7 (58.4%)	4 (80%)		
<b>Género</b>			0.49	2.1 (0.25 – 17.59)
<b>Femenino n (%)</b>	7 (58.4%)	2 (40%)		
<b>Masculino n (%)</b>	5 (41.6%)	3 (60%)		
<b>Edad Gestacional Med (Rango)</b>	38 (34 – 40)	37 (36 – 40)	0.879	0.5 (9.05 – 4.05)
<b>&lt; 37 SDG n (%)</b>	3 (25%)	2 (40%)		
<b>≥ 37 SDG n (%)</b>	9 (75%)	3 (60%)		
<b>Peso al nacer Med (Rango)</b>	2839.5 (1550 – 3845)	3055 (2600 – 4120)	0.442	1.66 (0.3 – 20.5)
<b>&lt; 2500 g n (%)</b>	3 (25%)	0 (0%)		
<b>≥ 2500 g n (%)</b>	9 (75%)	5 (100%)		
<b>APGAR a los 5 min Med (Rango)</b>	8 (7 – 9)	8 (7 – 9)	0.646	1.3 (0.1 -17.09)
<b>&lt; 8 puntos n (%)</b>	3 (25%)	1 (20%)		
<b>≥ 8 puntos n (%)</b>	9 (75%)	4 (80%)		

*SDG= Semanas de Gestación*

Dentro de las condiciones clínicas de estos pacientes, se reportó el estado de choque en el 100% de los pacientes que murieron, contra un 60% de los pacientes que sobrevivieron, con una *p* significativa de 0.02 y un OR de 8, un intervalo de confianza de 0.53 a 120; la presencia de sepsis en un 25% de los pacientes que fallecieron contra un 80% de los pacientes que sobrevivieron con una *p* 0.036 con intervalo de confianza de 0.0065 a 1.06, el resto de las condiciones clínicas sin significancia estadística.

<b>Tabla 12. Comparación de Condiciones Clínicas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor <i>p</i></b>	<b>OR</b>
<b>Malformaciones Congénitas Asociadas</b>			0.793	0.75 (0.08 – 6.4)
<b>Si n (%)</b>	4 (33.3%)	2 (40%)		
<b>No n (%)</b>	8 (66.7%)	3 (60%)		
<b>Hipertensión Pulmonar</b>			0.110	3 (0.15 -59.8)
<b>Si n (%)</b>	12 (100%)	4 (80%)		
<b>No n (%)</b>	0 (0%)	1 (20%)		
<b>Choque</b>			0.02	8 (0.53 – 120)
<b>Si n (%)</b>	12 (100%)	3 (60%)		
<b>No n (%)</b>	0 (0%)	2 (40%)		
<b>Sepsis</b>			0.036	0.08 (0.0065 – 1.06)
<b>Si n (%)</b>	3 (25%)	4 (80%)		
<b>No n (%)</b>	9 (75%)	1 (20%)		

Se analizaron las condiciones clínicas ventilatorias como ya se mencionó previamente con índices ventilatorios y parámetros gasométricos, de los cuales en la Tabla 13 se observa que el índice ventilatorio con una mediana de 21.9% y rango de 2.81 a 52.9% en los pacientes que murieron, fue mayor de 20% en un 58.4% en comparación con los pacientes que sobrevivieron en los que la mediana fue de 8.29% con rango de 1.68 a 13%, siendo este índice mayor de 20% en el 0%, con una *p* significativa de 0.048 y un OR de 0.14 con intervalo de confianza de 0.012 a 1.63.

De igual manera, se observa un índice ventilatorio modificado mayor de 40 en el 83.3% de los pacientes que fallecieron con una mediana de 61.15 y rango de 13.5 a 186 en comparación con el 40% de los pacientes que sobrevivieron con una mediana de 33.6 y rango de 11.3 a 48, con una *p* significativa de 0.02 con un OR de 0.13 e intervalo de confianza de 0.01 a 1.39. El resto de las condiciones ventilatorias sin significancia estadística.

<b>Tabla 13. Comparación de Condiciones Clínicas Ventilatorias de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>
<b>Índice de Oxigenación</b> Med (Rango)	21.9 (2.81 – 52.9)	8.29 (1.68 – 13)	0.048	0.14 (0.012 – 1.63)
< 20% n (%)	5 (41.6%)	5 (100%)		
≥ 20% n (%)	7 (58.4%)	0 (0%)		
<b>Índice Ventilatorio Modificado</b> Med (Rango)	61.15 (13.5 – 186)	33.6 (11.3 – 48)	0.027	0.13 (0.01 – 1.39)
< 40 n (%)	2 (16.7%)	3 (60%)		
≥ 40 n (%)	10 (83.3%)	2 (40%)		
<b>pH inicial</b> Med (Rango)	7.26 (7.06 – 7.37)	7.34 (7.22 – 7.53)	0.195	0.45 (0.23 – 8.83)
< 7.15 n (%)	1 (8.4%)	0 (0%)		
≥ 7.15 n (%)	11 (91.6%)	5 (100%)		
<b>PaCO2 inicial</b> Med (Rango)	46 (18 – 89)	44 (23 – 50)	0.234	1 (0.07 – 13.8)
< 60 mmHg n (%)	10 (83.3%)	5 (100%)		
≥ 60 mmHg n (%)	2 (16.7%)	0 (0%)		
<b>Índice de Wilford Hall / Santa Rosa</b> Med (Rango)	-2 (-49 – 332)	65 (-6 – 501)	0.234	4 (0.3 – 47.1)
≤ 0 n (%)	6 (50%)	1 (20%)		
> 0 n (%)	6 (50%)	4 (80%)		
<b>Modelo de Riesgo de CDHSG</b> Med (Rango)	24 (9 – 56)	18 (14 – 25)	0.383	0.2 (0.01 -2.2)
≤ 33 n (%)	6 (50%)	5 (100%)		
≥ 34 n (%)	6 (50%)	0 (0%)		

CDHSG= Grupo de Estudio de Pacientes con Hernia Diafragmática Congénita

En la Tabla 14 se reportó el manejo no quirúrgico de estos pacientes en el que el empleo de VAFO se presentó en el 75% de los pacientes que murieron en comparación con los que sobrevivieron en el 20% con una  $p$  significativa de 0.036, un OR de 12 con intervalo de confianza de 0.93 a 153.89. El uso de milrinona se reportó con una  $p$  casi significativa estadísticamente hablando de 0.07 con un OR de 0.13 e intervalo de confianza de 0.01 a 1.3.

<b>Tabla 14. Comparación de Manejo Médico no Quirúrgico de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte n= 12</b>	<b>Sobrevivida n= 5</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>
<b>VAFO</b>			0.036	12 (0.93 – 153.89)
<b>Si n (%)</b>	9 (75%)	1 (20%)		
<b>No n (%)</b>	3 (25%)	4 (80%)		
<b>Prostaglandinas</b>			0.55	0.41 (0.02 – 8.05)
<b>Si n (%)</b>	0 (0%)	0 (0%)		
<b>No n (%)</b>	12 (100%)	5 (100%)		
<b>Óxido Nítrico</b>			0.87	0.8 (0.05 – 11.5)
<b>Si n (%)</b>	2 (16.7%)	1 (20%)		
<b>No n (%)</b>	10 (83.3%)	4 (80%)		
<b>Milrinona</b>			0.07	0.13 (0.01 – 1.3)
<b>Si n (%)</b>	2 (16.7%)	3 (60%)		
<b>No n (%)</b>	10 (83.3%)	2 (40%)		

VAFO= Ventilación de Alta Frecuencia

En relación con las condiciones quirúrgicas, como se muestra en la Tabla 15, de los 17 pacientes, se sometieron a procedimiento quirúrgico (plastia y plastia con malla) a 11 pacientes, 6 murieron y 5 sobrevivieron. En el grupo de los pacientes con mortalidad asociada, el 50% correspondió a pacientes operados contra el 100% de los pacientes con sobrevivida, sin presentar significancia estadística. El momento quirúrgico, el tamaño del defecto y el grado de hipoplasia pulmonar sin presentar significancia estadística.

<b>Tabla 15. Comparación de Condiciones Quirúrgicas de Recién Nacidos con Hernia Diafragmática distribuidos por desenlace</b>				
<b>Característica</b>	<b>Muerte</b>	<b>Sobrevida</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>
<b>Momento Quirúrgico (n= 11)</b>	<b>n= 6</b>	<b>n= 5</b>		
Med (Rango)	2 (1 – 3)	3 (1 – 7)	0.537	0.8 (0.03 – 17.1)
≤ 1 día n (%)	1 (16.7%)	1 (20%)		
> 1 día n (%)	5 (83.3%)	4 (80%)		
<b>Tamaño del Defecto (n= 11)</b>			0.142	0.33 (0.02 – 3.9)
I – II n (%)	2 (33.4%)	3 (60%)		
III - V n (%)	4 (66.6%)	2 (40%)		
<b>Tipo de Cirugía (n= 17)</b>	<b>n= 12</b>	<b>n= 5</b>	0.84	0.2 (0.01 – 2.2)
Con cirugía n (%)	6 (50%)	5 (100%)		
Sin cirugía n (%)	6 (50%)	0 (0%)		
<b>Hipoplasia pulmonar (n= 11)</b>	<b>n= 6</b>	<b>n= 5</b>		
Med (Rango)	85 (20 – 90)	50 (40 – 90)	0.329	0.13 (0.008 – 2.1)
≤ 50% n (%)	1 (16.7%)	3 (60%)		
> 50% n (%)	5 (83.3%)	2 (40%)		

En la Tabla 16 se analizaron los principales índices ventilatorios como pruebas diagnósticas y se compararon entre sí para establecer una sensibilidad y especificidad, así como valores para deducir la capacidad predictiva de ellas como herramienta diagnóstica. Se reportó que el índice de Wilford Hall / Santa Rosa presenta una exactitud de 41.18% en comparación con un 50% del modelo de riesgo de CDHSG. La sensibilidad y especificidad en el índice de Wilford Hall / Santa Rosa de 50 y 20% respectivamente contra un 66.67 y 16.67% con el modelo de riesgo de CDHSG. El valor predictivo positivo y negativo en la primera prueba es de un 60 y 14.29% respectivamente contra un 61.54 y 20% de la segunda prueba.

<b>Tabla 16. Capacidad Predictiva de Prueba Diagnóstica</b>		
	<b>Índice de Wilford Hall / Santa Rosa</b>	<b>Modelo de Riesgo de CDHSG</b>
Exactitud	41.18% (19.43 – 66.55%)	50% (26.77 – 73.23%)
Sensibilidad	50% (22.29 – 77.71%)	66.67% (35.44 – 88.73%)
Especificidad	20% (1.05 - 70.12%)	16.67% (0.88 – 63.52%)
Valor Predictivo Positivo (VPP)	60% (27.37 – 86.31%)	61.54% (32.28 – 84.87%)
Valor Predictivo Negativo (VPN)	14.29% (0.75 – 57.99%)	20% (1.05 – 70.12%)

*CDHSG= Grupo de Estudio de Pacientes con Hernia Diafragmática Congénita*

## X. DISCUSIÓN

En el estudio que se realizó, se analizaron los factores de riesgo asociados a mortalidad en los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de Hernia Diafrágica Congénita, distribuyendo a los pacientes de acuerdo a su desenlace al egreso hospitalario, entre muerte y sobrevida.

En el 2002, García y colaboradores reportaron una tasa de mortalidad de un 40%, así como la demostrada por Eduardo Bracho en el 2011 con una tasa de sobrevida del 78%, lo que comparado con la evidencia de otros estudios a nivel mundial, en los que se reporta una reducción significativa de la mortalidad con supervivencia de hasta 80% son muy similares, sin embargo, la mortalidad general de los pacientes de nuestro estudio fue de un 70.5%, que difiere con los reportes mencionados. Las características de nuestra población, la experiencia en el manejo prequirúrgico, la falta de protocolos estandarizados y unificados son completamente diferentes a las mencionadas en los estudios internacionales, que favorecen una mayor tasa de sobrevida (3, 4, 5, 6, 20, 31, 32).

Existe evidencia significativa sobre el riesgo de desarrollo de Hernia Diafrágica Congénita en aquellos niños expuestos a varios factores maternos como el alcohol, el tabaquismo, bajo consumo de vitamina A, obesidad, uso de drogas. En el 2014, Mcatter y colaboradores, así como en el 2019, Mesas Burgos, demostraron que tanto la diabetes gestacional, como la hipertensión gestacional son factores de riesgo para la aparición de malformaciones congénitas y peor pronóstico neonatal posterior al nacimiento, debido a los factores teratogénicos, incremento en el estrés oxidativo, apoptosis celular fetal, alteraciones en el metabolismo de la vitamina A, entre otros, sin embargo ninguno de estos factores se relacionaron directamente con el incremento en la mortalidad de los pacientes con Hernia Diafrágica

Congénita. El presente estudio no encontró relación estadísticamente significativa a los factores maternos y la mortalidad postnatal (7,19, 33, 34).

Cada vez son más los estudios que reportan una asociación entre varios factores prenatales respecto al pronóstico del producto tras el nacimiento. Es posible realizar el diagnóstico prenatal por medio de ecografía fetal en más del 50% de los casos de Hernia Diafragmática Congénita, con una media de 24 semanas al momento de la detección. Los pacientes mayores de 25 semanas al diagnóstico prenatal muestran una tasa mayor de supervivencia en estudios internacionales, sin embargo en investigaciones más actuales no ha sido posible validación de estudios significativamente estadísticos. Se considera que aquella herniación que se presenta antes de la semana 25 de gestación conllevaría a una hipoplasia pulmonar más severa. En lo observado en el presente estudio, la edad al diagnóstico prenatal presentó una mediana de 34 semanas de gestación, en más del 90% se realizó posterior a la semana 25, sin encontrar una  $p$  significativa asociada a la mortalidad, difiere con lo mencionado en la literatura. En el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente, los pacientes son referidos de manera muy tardía, además de un subdiagnóstico en las unidades de referencia periféricas, que a su vez explicaría el tamaño tan reducido de la muestra en nuestro estudio. (7,15,16, 29).

La herniación hepática no se logró correlacionar significativamente como factor de riesgo de mortalidad o protector en nuestra población, sin embargo el 100% de los pacientes que sobrevivieron no la presentaban, similar a lo reportado en la literatura como es en el estudio en la ciudad de Liverpool Inglaterra en el 2010, con una cohorte amplia de pacientes, que vieron una tasa de supervivencia de un 45% respecto a un 74% en aquellos en los que el hígado se localizó en situación habitual (4).

El índice cabeza/pulmón fue introducido por primera vez en el año de 1996 por el grupo de Harrison en la Universidad de California en San Francisco, y es actualmente un valor predictivo de riesgo relacionado con incremento en la hipoplasia pulmonar, así como un marcador pronóstico de supervivencia postnatal. Durante los años, este índice ha sufrido modificaciones para evitar variaciones respecto a la edad gestacional, es por eso que propuso la determinación de la relación entre el índice cabeza pulmón y el esperado a la edad gestacional, teniéndose como valor de corte, aquellos pacientes con un índice menor de 25% presentaban un riesgo de mortalidad incrementado. En nuestra población, a pesar de no observar datos de  $p$  significativa utilizando el índice de cabeza pulmón O/E (LHR O/E), el 100% de los pacientes vivos al egreso hospitalario presentaron un índice cabeza pulmón mayor del 25%, que difiere de estudios internacionales, como es aquel que se realizó por el grupo latinoamericano para el estudio de la Hernia Diafragmática Congénita en el 2018. En dicho estudio compararon los grados de severidad acorde al LHR O/E, en Europa presentaba una supervivencia de 15 a 20% en casos graves (LHR O/E <25%) y moderado (LHR O/E <26 a 45%) del 50%, mientras que en América Latina las cifras eran sombrías con tasas de sobrevivencia de 0% y 10% respectivamente. Además cabe mencionar, el estudio que realizamos es el primero en México en el que se comparan variables prenatales ultrasonográficas en búsqueda de factores de riesgo asociados a mortalidad en recién nacidos con Hernia Diafragmática Congénita (3, 7, 9, 25, 27).

Ninguna de las características perinatales en los Recién Nacidos de la unidad se correlacionaron con un incremento en la mortalidad estadísticamente significativa, que difiere con lo mencionado en la literatura mundial, pues se ha demostrado que los pacientes con APGAR bajo al nacer, así como peso bajo al nacer tienen un mayor riesgo de mortalidad (3, 7, 15, 28)

Dentro de las características clínicas de los Recién Nacidos con Hernia Diafragmática, tanto el estado de choque como la presencia de sepsis neonatal,

mostraron ser factores de riesgo estadísticamente significativos, con una  $p$  menor de 0.05 a pesar de mostrar un rango intercuartilar amplio en la razón de momios, pudiendo ser explicado por el tamaño de la muestra estudiada. Estos hallazgos son similares a los demostrados en la literatura mundial, en los que la sepsis y el estado de choque se asociaron a peor desenlace, sin embargo se difiere en lo respecto a la hipertensión pulmonar, ya que no encontramos un incremento en la mortalidad en nuestros pacientes de manera significativa. Respecto a los dos estudios realizados en México, tanto la hipertensión pulmonar, como las malformaciones congénitas asociadas se encontraron con una  $p$  significativa (28, 31, 32).

En relación a las condiciones clínicas ventilatorias, el índice de oxigenación como el índice ventilatorio modificado presentan una correlación clínica con una  $p$  significativa en 0.048 y 0.027 respectivamente, similar a lo mencionado por Garcia en el 2002, donde estos índices por si solos fueron significativos (32).

Con fines pronósticos y de orientación en manejo, los índices predictivos o escalas pronósticas de mortalidad se han utilizado al igual en pacientes con HDC. Desde el año 2001, el grupo para el estudio de Hernia Diafragmática Congénita desarrolló una herramienta para evaluar el riesgo en los primeros 5 minutos de vida en base al peso al nacer y el APGAR, así como en el 2007, Schultz y colaboradores propusieron una fórmula predictora clínica basada en gasometrías arteriales obtenidas en las primeras 24 horas de vida. En nuestro estudio ninguna de las dos escalas pronósticas se correlacionó con incremento en la mortalidad. Al cruce de las variables entre ambos índices, la sensibilidad de el modelo de riesgo fue mayor, al igual que la especificidad y valor predictivo negativo como positivo mayor que el índice de Wilford Hall / Santa Rosa, 66.67%, 16%, 61.4% y 20% respectivamente, al igual a lo observado en estudios clínicos, en los que el modelo de riesgo mostró una discriminación superior así como una mayor aplicabilidad (28, 35, 36).

El uso de Ventilación de Alta Frecuencia, mostro una  $p$  significativa asociada a mortalidad en 0.036, aumentándose el riesgo de muerte hasta en 12 más veces comparable tanto con los estudios observados en México, como en la literatura mundial, ya que ademaás de asociarse a mayor compromiso ventilatorio, incrementa el riesgo de mortalidad en estos pacientes, sin embargo el estudio de Eduardo Bracho mostró un riesgo de solo 1.5 más veces, probablemente relacionado con un tamaño de muestra mayor. El resto de los factores asociados al manejo no quirúrgico no tuvieron relevancia estadísticamente significativa. (31,32).

Tan solo el el 64% de los pacientes se sometieron a un procedimiento quirúrgico correctivo, de los cuales ninguno de los factores analizados se asoció a una mayor mortalidad. En relación a lo demostrado en los estudios clínicos actuales, los pacientes no intervenidos quirúrgicamente presentan un 100% de mortalidad (8).

Los resultados del estudio describen la experiencia en nuestra unidad en relación a los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita y su mortalidad. Observamos, que no todas las características que se mencionan en estudios internacionales son correlacionadas en esta investigación, probablemente asociado, como se mencionó a las características e la unidad hospitalaria, la experiencia en el manejo quirúrgico y no quirúrgico de estos pacientes. Consideramos que el estudio es limitado debido a su carácter retrospectivo, el tamaño de la muestra, así como la falta de un protocolo de seguimiento adecuado en estos pacientes.

El diagnóstico prenatal inadecuado en nuestra población incrementa la tasa de mortalidad debido a que los pacientes no diagnosticados prenatalmente hace que sean tratados en unidades con mucha menor experiencia que en nuestro centro. Es necesario realizar un estudio más amplio que incluya la comparación multicéntrica en nuestro país y generar un protocolo de manejo desde el diagnóstico prenatal hasta el egreso del paciente que permita mejorar la sobrevida de estos pacientes.

## **XI. CONCLUSIONES**

1. Los Recién Nacidos con diagnóstico prenatal de Hernia Diafragmática Congénita presentaron un 70.5% de mortalidad respecto a un 29.5% de sobrevida.
2. El índice cabeza pulmón O/E mayor del 25% pudiera representar un factor protector, así como la ausencia de herniación hepática en la ecografía prenatal.
3. La presencia de estado de choque, así como sepsis neonatal son condiciones clínicas que se asocian a mayor mortalidad en los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita.
4. El uso de ventilación de alta frecuencia, así como un índice de oxigenación mayor a 20% y un índice ventilatorio modificado mayor a 40% están asociados a mayor mortalidad en la población estudiada.
5. Los pacientes no intervenidos quirúrgicamente presentan una tasa de mortalidad del 100%.
6. El modelo de riesgo de CDHSG mostró una discriminación superior así como una mayor aplicabilidad para predecir mortalidad en comparación con el índice de Wilford Hall / Santa Rosa.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Carrera S, Hernández M, Fernández L.A, Cordero G, Corral E, Barrera P.I, et al. Mortalidad neonatal en una institución de tercer nivel de atención; *Perinatol Reprod Hum*. 2016; 30(3):97-102.
- 2.- Gómez-Alcalá AV, Rascón-Pacheco RA. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(5):297-303.
- 3.- Ramírez JC, Gómez O, Gratacós E. Abordaje fetal de la hernia diafragmática y de las malformaciones broncopulmonares. En: Martínez M., Cannizzaro C., Rodríguez S., Chattás G. Fetoneonatología Quirúrgica 2<sup>da</sup> Ed. Volumen I. Buenos Aires, Argentina. *Ediciones Journal S.A*. 2018. p. 447-462.
- 4.- Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: Where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(59):278-282.
- 5.- Puligandla PS, Grabowski J, Austin M, Hedrick H, Renaud E, Arnold M. et al. Management of congenital diaphragmatic hernia: a systematic review from the APSA outcomes and evidence-based practice committee. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(11): 1958-1970
- 6.- Zalla JM, Stoddard GJ, Yoder BA. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(4): 524-527
- 7.- Chandrasekharan PV, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha SI. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*. 2017; 3(6):1-16
- 8.- Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, et al.; Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia- an international consensus. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(12): 2408-2415
- 9.- Puliglandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2018; 190(4):103-112

- 10.- Cullis PS, Davis C. George Macaulay: A short biography and his place in the history of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(2): 217-219.
- 11.- Chico-Ponce de León F, Nieto Zermeño J. Hernia diafragmática. Primer caso informado en México por el doctor Agustín Arellano en 1839. *Gac Méd Méx*. 2007; 143(2):259-264.
- 12.- Ameis D, Khoshgoo N, Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(3):123-128.
- 13.- Ortiz AM, Flores FG, Cardiel ML, Luna RJ. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Pediatr*. 2008;70(3):128-131
- 14.- Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Valdés-Hernandez J, Reyes-Pablo AE. Malformaciones congénitas al nacimiento: México, 2008-2013. *Boletín de Medicina Hospital Infantil de México*. 2017;74(4):301-308.
- 15.- Stolar CJ, Willon PW. Congenital Diaphragmatic Hernia and Eventration. En: Coran AG, et al. *Pediatric Surgery 7<sup>th</sup> Ed. Volume II*. Philadelphia, PA. *Elsevier Saunders*. 2012. pp. 809-824.
- 16.- Puri P, Zimmer J. Congenital diaphragmatic hernia. En: Puri P, et. al. *Newborn Surgery 4<sup>th</sup> Ed*. Boca Raton, Florida. *Taylor & Francis* 2018. pp:456-467.
- 17.- Mous DS, et al. Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170-174.
- 18.- Leeuwen L, Fitzgerald D. Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(9):667-673.
- 19.- Zhaorigetu S, Bair H, Lu J, Jin D, Olson SD, Harting MT. Perturbations in Endothelial Dysfunction-Associated Pathways in the Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia Model. *J Vasc Res*. 2018;55(1):26-34.
- 20.- Salas GL, Nieve MN. Abordaje neonatal de la hernia diafragmática congénita. En: Martínez M., Cannizzaro C., Rodríguez S., Chattás G.; *Fetoneonatología Quirúrgica 2<sup>da</sup> Ed. Volumen I*. Buenos Aires, Argentina. Ediciones Journal S.A. 2018. p. 467-480

- 21.- Gien J, Kinsella JP. Management of pulmonary hypertension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2016;36(2):28-31.
- 22.- Patel N, Kipfmueller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment and management. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(3):154-158.
- 23.- Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, Shen Y, Wynn J, Shang L, et al. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Dis Model Mech.* 2017;10(8):955-970.
- 24.- Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound obstet Gynecol.* 2007;30(6):897-906.
- 25.- Snoek KG, Peters NCJ, Van Rosmalen J, Van Heijst AFJ, Eggink AJ, Sikkel E, et al. The validity of the observed-to-expected lung-to-head ratio in congenital diaphragmatic hernia in an era of standardized neonatal treatment; a multicenter study. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):658-665.
- 26.- Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized control trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):20-27.
- 27.- Cruz-Martínez R. Cirugía Fetal para hernia diafragmática congénita en América Latina. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2018;64(4):655-660.
- 28.- Brindle M, Daodu O. Predicting outcomes in congenital diaphragmatic hernia; *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(3):136-139.
- 29.- Aly H, Bianco-Batlles D, Mohamed MA, Hammad TA. Mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a study of the United States National Database. *J Perinatol.* 2010;30(8):553-557.
- 30.- Kadir D, Engstrand H. Risk factor for postoperative mortality in congenital diaphragmatic hernia: a single-centre observational study; *Pediatr Surg Int.* 2017;33(3):317-323.

- 31.-Bracho-Blanchet E, Esperante S, Dávila R, Reed-López F, Zalles C, Nieto-Zermeño J. Factores pronóstico para mortalidad en recién nacidos con hernia de Bochdalek. Estudio de casos y controles. *Cir Cir.* 2011;79(4):305-311.
- 32.- García HJ, Aparicio S, Franco M, González D, González H, Villegas R. Factores pronósticos asociados a mortalidad en recién nacidos con hernia diafragmática congénita. *Gac Méd Méx.* 2003;139(1):7-14.
- 33.- Mesas Burgos C, Ehrén H, Conner P, Frenckner B. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics in Congenital diaphragmatic Hernia: a nationwide population-based study. *Fetal Diagn Ther.* 2019;12(4):1-8.
- 34.- McAteer JP, Hecht A, De Roos AJ, Goldin AB. Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1): 34-38.
- 35.- Lally K, Jaksic T, Wilson J, Clark R, Hardin W, Hirschl R, et al. Estimating Disease Severity of Congenital Diaphragmatic Hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg.* 2001;36(1): 141-145.
- 36.- Shultz C, Digeronimo R, Yoder B. Congenital Diaphragmatic Hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg.* 2007;42(2): 510-516.

## XIV. ANEXOS

### ANEXO I: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	Nov	Dic
Revisión bibliográfica	■	■	■									
Elaboración de protocolo		■	■	■	■							
Revisión por el comité						■	■					
Recopilación de datos o trabajo de campo							■	■				
Codificación, procesamiento y análisis de información								■				
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados									■	■		



## Anexo II: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Factores de Riesgo Asociados a Mortalidad en Pacientes con Hernia Diafragmática en un Hospital de Ginecología y Obstetricia”

Paciente número:

VARIABLE		RESULTADO	
<b>Prenatales</b>			
1	Control Prenatal	Si	No
2	Edad Materna	años	
3	Tabaquismo Materno	Si	No
4	Alcoholismo Materno	Si	No
5	Diabetes Gestacional	Si	No
6	Enfermedad hipertensiva del embarazo	Si	No
7	Edad gestacional al diagnóstico prenatal	SDG	
8	Índice Cabeza-Pulmón O/E	%	
9	Herniación hepática	Si	No
10	Lateralidad del defecto herniario	Der	Izq
<b>Perinatales</b>			
11	Vía de nacimiento	Parto Cesárea	
13	Género	Fem	Masc
14	Edad gestacional	SDG	
15	Peso al nacer	gramos	
16	APGAR (5)	puntos	

VARIABLE		RESULTADO	
<b>Condiciones Clínicas</b>			
18	Malformaciones Congénitas Asociadas	Si	No
19	Índice de Oxigenación		
20	Índice Ventilatorio Mod		
21	pH inicial		
22	PaCO2 inicial	mmHg	
23	Índice de Wilford Hall / Santa Rosa		
24	Modelo Riesgo CDHSG	%	
25	VAFO	Si	No
26	Prostaglandinas	Si	No
27	Óxido Nítrico	Si	No
28	Milrinona	Si	No
29	Hipertensión Pulmonar	Si	No
30	Choque	Si	No
31	Sepsis	Si	No
32	Momento Quirúrgico	días	
33	Tamaño del defecto	Grado	
34	Tipo de cirugía	Plastia Plastia + malla Sin cirugía	
35	Grado de hipoplasia	%	
<b>Desenlace</b>			
36	Estado de Egreso	Muerte Sobrevida	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

**ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	<b>Factores de Riesgo Asociados a Mortalidad en Pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia</b>
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2019
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	La Hernia Diafragmática Congénita en México se presenta en 1 por cada 3,000 a 5,000 recién nacidos vivos. A pesar de los avances en la medicina para el diagnóstico y tratamiento en estos pacientes, los niños que mueren son muchos. Se ha demostrado en estudios internacionales que los recién nacidos de América Latina comparado con países europeos se mueren más. Conocer a nuestra población y las razones por las que se están muriendo los niños nos permitirá mejorar sus posibilidades de vivir. Este estudio comparará a los bebés que sobreviven y los que fallecen con hernia diafragmática para conocer todos los factores que se relacionan, para tomar medidas de acción que permitan ayudar a los pacientes de futuras generaciones.
Procedimientos:	No se realizará ninguna intervención directamente a los recién nacidos solo se revisarán los expedientes existentes de los niños que cumplan los criterios para ser estudiados.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno para los pacientes o tutores, ya que se trata de un estudio que solo revisará documentos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ninguno directo, el estudio permitirá dar una ayuda para poder tomar decisiones y establecer según nuestras estadísticas, los factores que incrementan la posibilidad que un niño muera que padezca Hernia Diafragmática Congénita, y en base a esto tomar medidas para ayudar a aumentar las posibilidades que los niños vivan. Tampoco tendrá que hacer gasto alguno, ni recibirá pago por participar en el estudio.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Dado que se trata de un estudio que solo se revisaran expedientes clínicos no se incluyen cambios al manejo habitual de los pacientes.
Participación o retiro:	Dado que solo se revisará información escrita de los pacientes incluidos en el estudio, no habrá consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Es libre de retirar su autorización de participación en el estudio en cualquier momento sin perder ningún beneficio ni sufrir castigo alguno en el futuro por parte del IMSS.
Privacidad y confidencialidad:	Usted tiene derecho a su privacidad y toda la información recopilada durante este estudio es confidencial en conformidad con los lineamientos de la Ley

General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. El Comité de Ética de la institución, el personal médico encargado de su atención y desarrollo del estudio y las autoridades de salud pueden examinar su expediente médico con relación a este estudio. Los formularios de registro de caso y otros registros médicos del estudio, en los cuales no se consigna su nombre ni datos personales, serán transmitidos a otros investigadores para el análisis de los resultados del estudio. Si se publican los resultados del estudio, su identidad permanecerá secreta.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio

Si acepto que mi familiar o representado participe y que sus datos sean usados solamente en este estudio

Si acepto que mi familiar o representado participe y que sus datos sean usados para este estudio y en otros futuros

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica al estudio, ya que solo se revisará bases de datos en expedientes.

Beneficios al término del estudio:

Posiblemente de manera indirecta podrán implementarse estrategias de mejora a la infraestructura requerida para mejorar la atención de los afectados.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Néstor Martínez Hernández Magro Matricula: 11145382  
DGPs:3167663 Tel. 33-1388-0235, Email: [nesoso@yahoo.com](mailto:nesoso@yahoo.com)

Colaboradores:

Dr. Luis Arnulfo Andrade Parra Matricula: 99235962  
DGPs: 11656191 Tel. 662-172-4971 Email: [luisandrade89@gmail.com](mailto:luisandrade89@gmail.com)  
Dra. Luz Angélica Rodríguez Rojo Matricula: 99260166  
DGPs: 8211909 Tel. 33-3954-7098, Email: [luz\\_rojo8@hotmail.com](mailto:luz_rojo8@hotmail.com)  
Dr. Juan Carlos Barrera de León Matricula: 10147039  
DGPs: 3224742 Tel.33-3137-8280 Email: [juan.barrerale@imss.gob.mx](mailto:juan.barrerale@imss.gob.mx)  
Dirección: Av. Belisario Domínguez No 1000 Col. Independencia CP 44340, Guadalajara, Jalisco, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente Hospital de Ginecología y Obstetricia Teléfono: 3336171687 Horario de atención: 8:00-15:00hrs

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

#### **ANEXO 4. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2019.

El Dr. Néstor Martínez Hernández Magro responsable del Proyecto Titulado: **Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con Hernia Diafragmática Congénita en un Hospital de Ginecología y Obstetricia.** Con domicilio en Belisario Domínguez 771, Col Independencia en Guadalajara Jalisco, México, nos comprometemos a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que proceden de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

---

Nombre y Firma