

Factores pronóstico para mortalidad en recién nacidos con hernia de Bochdalek. Estudio de casos y controles

Eduardo Bracho-Blanchet,* Sandro Esperante-Lozano,** Roberto Dávila-Pérez,* Francisco Reed-López Güereña,*** Cristian Zalles-Vidal,* Jaime Nieto-Zermeño*&

Resumen

Introducción: La hernia de Bochdalek sigue teniendo alta mortalidad. Diseñamos la presente investigación al no existir en nuestro medio estudios de factores pronóstico de mortalidad. Objetivo: conocer los factores que en países en desarrollo influyen en la mortalidad en pacientes con hernia de Bochdalek.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de un periodo de 10 años, tipo casos (fallecidos) y controles (sobrevivientes) en el que se analizaron factores epidemiológicos, pre, trans y posoperatorios asociados con la mortalidad. Nuestro protocolo es realizar intervención quirúrgica ante estabilidad hemodinámica.

Resultados: Se analizaron 11 casos y 38 controles. Existió hipertensión pulmonar en 65% y las malformaciones asociadas no se relacionaron con la mortalidad. El Apgar bajo ($p = 0.016$), requerir ventilación de alta frecuencia ($p = 0.003$) o la presencia de complicación posquirúrgica ($p = 0.025$) (principalmente por hipertensión pulmonar) se asociaron con mayor mortalidad. En razones de momios, la intubación neonatal inmediata, la hipertensión pulmonar preoperatoria ($p = 0.05$) y la necesidad de estabilización ($p = 0.043$) aumentaron el riesgo de muerte aproximadamente 1.5 veces. La utilización de alta frecuencia preoperatoria incrementó el riesgo nueve veces y en el posoperatorio 11 veces.

Conclusiones: Los factores asociados con mortalidad fueron Apgar bajo, intubación al nacer, necesidad de estabilización, hipertensión pulmonar, complicación quirúrgica y requerir ventilación de alta frecuencia.

Palabras clave: Hernia de Bochdalek, intubación, hipertensión pulmonar.

Abstract

Background: Bochdalek hernia remains an entity carrying a high mortality. Because there are no published studies about prognostic factors for mortality in Bochdalek hernia in underdeveloped countries, we designed the present study. Our objective was to determine the prognostic factors related to mortality in Bochdalek hernia in countries such as Mexico.

Methods: We designed a case (deceased)-control (alive) study during a 10-year period analyzing epidemiological and pre-, intra- and postoperative factors related to mortality. Our protocol is to operate when the patient is hemodynamically stable.

Results: We analyzed 11 cases and 38 controls. There was pulmonary hypertension in 65% of the patients. Associated anomalies were not related to mortality. Low Apgar score ($p = 0.016$), the need for high frequency ventilation ($p = 0.003$) or having postoperative complications ($p = 0.025$) were related to mortality with pulmonary hypertension being the main cause. Odds ratios showed that immediate intubation, preoperative pulmonary hypertension ($p = 0.05$) and the necessity for preoperative stabilization ($p = 0.043$) increased mortality risk by 1.5 times. Using preoperative high-frequency ventilation increased the risk nine times and, when needed postoperatively, increases the risk 11 times.

Conclusions: Factors related to mortality were low Apgar score, immediate intubation, need for stabilization, postoperative complications and need for high-frequency ventilation.

Key words: Bochdalek hernia, intubation, pulmonary hypertension.

* Departamento de Cirugía General.

** Exresidente de Cirugía Pediátrica.

*** Cirujano pediatra egresado.

& Enseñanza.

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Secretaría de Salud, México, D. F.

Correspondencia:

Eduardo Bracho-Blanchet.

Departamento de Cirugía General, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720 México, D. F.
Tel.: (55) 5228 9031. Fax: (55) 5578 1701.

E-mail: eduardo@fambracho.org

Recibido para publicación: 08-11-2010

Aceptado para publicación: 12-01-2011

Introducción

La hernia diafragmática de Bochdalek es el paso de contenido abdominal a la cavidad torácica a través de un orificio posterolateral del diafragma, cuya patogénesis es incierta.¹ La incidencia varía de 1 entre 2000 y 5000 recién nacidos vivos,² predomina en mujeres y tiene una mortalidad de 30 a 60%, relacionada con la gravedad de la hipoplasia pulmonar.³⁻⁵ La plastia diafragmática tiene un valor terapéutico esencial;⁶ sin embargo, la detección y el manejo prequirúrgico de complicaciones como la hipertensión pulmonar y la circulación fetal persistente pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad, incluso con medidas como la aplicación de óxido nítrico y la oxigenación con membrana extracorpórea.⁷

Los factores pronóstico de mortalidad descritos son diagnóstico prenatal, hernia derecha, Apgar bajo, peso bajo, menor edad gestacional, cesárea, malformaciones congénitas, dificultad respiratoria o hipoxemia severa al nacer e indicación temprana de ventilación mecánica.^{8,9} Continúa la búsqueda de la mejor fórmula para predecir la mortalidad.¹⁰

La presente investigación se diseñó con el fin de conocer los factores que se asocian con muerte en esta entidad, y modificarlos para disminuir la mortalidad.

Material y métodos

Fueron incluidos pacientes ingresados en etapa neonatal y excluidos los operados fuera del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Secretaría de Salud, México, o ingresados en etapa mayor.

Se analizaron variables epidemiológicas como edad, sexo y diagnóstico prenatal, así como otras relacionadas con asfixia como calificación de Apgar e intubación inmediata, cuadro clínico, tratamiento médico y quirúrgico, mortalidad y sus causas.

Se diseñó un estudio longitudinal retrospectivo, descriptivo, comparativo, tipo casos (pacientes fallecidos) y controles (sobrevivientes). Se analizó un periodo de 10 años (1 de enero de 1996 a 31 de diciembre de 2005). Nuestra conducta es operar cuando existe estabilidad hemodinámica, sin acidosis, idealmente sin aminas y con adecuada oxigenación.

Análisis estadístico

Análisis de frecuencias con promedio y desviación estándar así como mediana, si la distribución fue anormal, de las variables epidemiológicas. Se compararon las variables cuantitativas mediante t de Student y las cualitativas me-

diante χ^2 . Se compararon casos y controles mediante razón de momios.

Resultados

De 52 pacientes, se excluyeron tres por ser lactantes.

- *Variables preoperatorias de la serie global:* la edad promedio fue de 38.7 ± 2 semanas de edad gestacional, hubo 10 pretérmino (35 a 37 semanas de edad gestacional). Solo un caso tuvo diagnóstico prenatal mediante ultrasonido. Predominaron los hombres (59%). Las calificaciones de Apgar al minuto fueron en promedio de 5.4 ± 2 y de 7.4 ± 1 a los cinco minutos. En 51% fue necesaria la intubación inmediata. La edad al ingreso tuvo una mediana de tres días (1-19). El peso promedio fue de 2939 ± 501 g.
- *Hipertensión pulmonar:* se diagnosticó hipertensión pulmonar en 65%, se cuantificó mediante ecocardiograma en 24/32, y en 8/32 se hizo el diagnóstico en forma clínica y por gasometría. El grado de hipertensión pulmonar en aquéllos con ecocardiograma fue leve (20-40 mm Hg) en cuatro casos; moderada (40-60 mm Hg) en 10 y severa en 10 (> 60 mm Hg).
- *Condición prequirúrgica:* el tiempo entre el ingreso y la corrección quirúrgica tuvo mediana de dos días (1-21). De 36 pacientes que requirieron intubación preoperatoria 80% se sometió a ventilación convencional y 20% a alta frecuencia. No se dispuso de oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO). Utilizamos óxido nítrico en dos pacientes por hipertensión pulmonar severa.
- *Malformaciones asociadas:* se presentaron en 21 pacientes, predominando las cardíacas (19), principalmente conducto arterioso permeable (18) aislado o asociado con otras cardiopatías, defectos septales (cinco) y tetralogía de Fallot (una), seguidas de malformaciones músculo-esqueléticas (nueve).
- *Estabilización preoperatoria:* se realizó intubación o reanimación en 38 casos (77%), de los cuales fallecieron 11 (29%); cuando esta medida no fue necesaria sobrevivieron todos los pacientes ($p = 0.043$).
- *Corrección quirúrgica:* la mediana de la edad a la cirugía fue de tres días (1-21), cuatro pacientes fallecieron antes de la cirugía.
- *Complicaciones transoperatorias:* un caso tuvo paro cardiorrespiratorio y falleció en el posoperatorio.
- *Tipo de ventilación posquirúrgica:* todos los pacientes requirieron ventilación posoperatoria, con mediana de siete días (1 a 40). De los 45 operados, 37 (82%) recibieron ventilación convencional y vivieron 34 (92%). Los ocho restantes se manejaron con alta frecuencia y

fallecieron cuatro, con significación estadística cuando se utilizó alta frecuencia ($p = 0.003$).

- *Complicaciones posquirúrgicas:* 62% (28) presentó alguna complicación posquirúrgica. Se observaron en 55% del grupo control y en todos los fallecidos ($p = 0.025$) (figura 1). La más frecuente fue atelectasia (ocho), insuficiencia renal aguda (siete), enterocolitis necrosante (cuatro), neumotórax (tres) y hemorragia pulmonar (tres).
- *Infecciones agregadas:* se encontraron en 73% (36), predominando sepsis (27) y neumonía (18). Las infecciones se clasificaron como prehospitalarias (ocho), hospitalaria prequirúrgica (una) y posoperatorias (27).

Análisis de la mortalidad

Hubo 11 casos (fallecidos) y 38 controles (sobrevivientes), con relación caso:control de 1:3.4. Los 11 fallecidos representaron 22% de la muestra, cuatro murieron antes de la cirugía (8%) y siete después (15.5%), con mediana de edad al fallecimiento de siete días (2 a 46). La causa de la muerte prequirúrgica fue la hipertensión pulmonar en todos los casos, aunque se documentó infección grave en dos. La principal causa de muerte posoperatoria fue también la hipertensión pulmonar persistente en seis de siete casos, aunque se asoció con sepsis en tres, con choque cardiogénico en dos y con hemorragia pulmonar e insuficiencia renal aguda en un paciente.

Factores pronóstico de mortalidad

Mediante análisis univariado de variables cuantitativas, la calificación de Apgar al minuto ($p = 0.016$) y a los cinco mi-

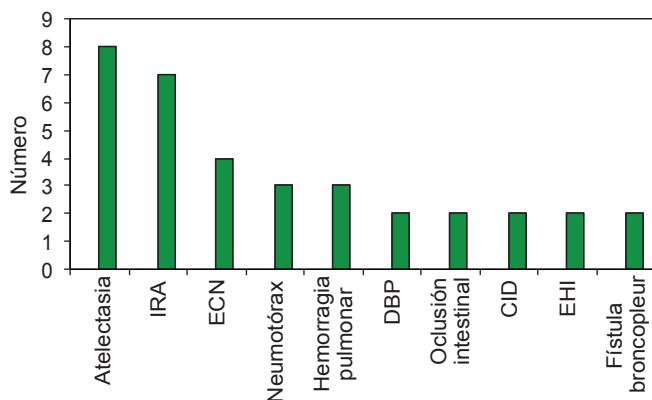


Figura 1. Complicaciones posquirúrgicas. IRA = insuficiencia renal aguda, ECN = enterocolitis necrotizante, DBP = displasia broncopulmonar, CID = coagulación intravascular diseminada, EHI = encefalopatía hipóxico-isquémica.

nutos ($p = 0.008$) fue menor en los fallecidos. La edad a la intubación fue menor en los fallecidos ($p = 0.018$), quienes tuvieron más días de ventilación preoperatoria ($p = 0.045$) (cuadro I).

Respecto al análisis de variables cualitativas, sobrevivieron todos los que no requirieron intubación inmediata ($p < 0.001$) y los que no presentaron hipertensión pulmonar ($p = 0.008$). Los pacientes que llegaron a quirófano sin intubación o sin maniobras de estabilización sobrevivieron ($p = 0.043$). La mayoría de los pacientes fallecidos requirió ventilación de alta frecuencia posquirúrgica, y casi todos los sobrevivientes fueron manejados con ventilación convencional ($p = 0.03$) (cuadro II).

Al analizar las razones de momios de las variables con significación estadística, tanto la intubación neonatal inmediata como la hipertensión pulmonar preoperatoria y la necesidad de estabilización preoperatoria aumentaron 1.52 veces el riesgo de muerte, pero la ventilación de alta frecuencia preoperatoria aumentó el riesgo 9.58 veces y si fue posoperatoria lo aumentó 11.33 veces (cuadro III).

Discusión

La hernia de Bochdalek sigue teniendo alta tasa de mortalidad, por lo que identificar los factores pronóstico resulta esencial para disminuirla.

Es importante puntualizar que nuestro hospital es exclusivamente pediátrico y aunque es de tercer nivel de atención no cuenta con servicio de maternidad, por lo que todos los recién nacidos provienen de otros hospitales. Es muy probable que pacientes con peso muy bajo o insuficiencia respiratoria severa no alcancen a ser trasladados o fallezcan en el hospital origen y se subestime la mortalidad, como se ha informado antes.¹¹ Nuestros pacientes son sobrevivientes al menos del nacimiento y del traslado. Esto podría explicar por qué no identificamos la edad gestacional o el peso al nacer como factores asociados con la mortalidad, a diferencia de lo indicado sobre la mayor mortalidad cuando el peso es menor a 2500 g.¹²

Llama la atención la falta de diagnóstico prenatal en nuestro medio, factor esencial para proveer un pronóstico,¹³ así como establecer medidas de reanimación: evitar bolsa-válvula-mascarilla y proceder de inmediato a intubación endotraqueal o incluso a cirugía fetal.¹⁴ En nuestra serie predominó el sexo masculino con relación de 1.5:1, a diferencia de otros reportes.² Entre los factores perinatales encontramos que la calificación de Apgar es muy útil para predecir mortalidad,¹⁵ ya que a los minutos 1 y 5 la calificación en quienes fallecieron fue menor, con diferencia estadísticamente significativa, lo que indica que los pacientes con hernia diafragmática que cursan con asfixia

Cuadro I. Variables cuantitativas como factores pronóstico

Variables	Vivos (n = 38)	Fallecidos (n = 11)	p
Semanas de edad gestacional	38.5 ± 1	39.4 ± 2	0.327
Peso al nacimiento (g)	2968 ± 538	2800 ± 254	0.070
Apgar al minuto	6.0 ± 2	3.3 ± 2	0.016
Apgar a los 5 minutos	7.8 ± 1	6.2 ± 1	0.008
Edad al ingreso (días)	3.2 ± 4	3.2 ± 5	0.893
Peso al ingreso (g)	2948 ± 553	2740 ± 409	0.277
Edad intubación (días)	2.5 ± 3	1.0 ± 0	0.018
Edad al diagnóstico de hipertensión pulmonar (días)	5.0 ± 5	4.5 ± 6	0.923
Grado de hipoplasia pulmonar (%)	44.5 ± 18	37.5 ± 15	0.607
Tiempo ventilación prequirúrgica (días)	2.1 ± 2	3.8 ± 5	0.045
Edad al momento de la cirugía (días)	4.2 ± 4.5	5.2 ± 6.9	0.422
Días de ventilación posquirúrgica	11.2 ± 9.1	10.5 ± 8.7	0.962
Edad a la muerte (días)		10.7 ± 12.9	

Cuadro II. Variables cualitativas como factores pronóstico

Variable	Vivos n = 38	Fallecidos n = 11	p
Sexo masculino	23 (60%)	6 (54%)	0.492
Intubación neonatal inmediata	14 (37%)	11 (100%)	< 0.001
Hipertensión pulmonar	21 (55%)	11 (100%)	0.006
Necesidad de ventilación prequirúrgica	25 (66%)	11 (100%)	0.024
Ventilación mecánica prequirúrgica	23 (60%)	6 (54%)	
Ventilación alta frecuencia prequirúrgica	2 (5%)	5 (46%)	0.009
Malformaciones asociadas	16 (42%)	5 (46%)	0.843
Malformaciones cardíacas	14 (37%)	5 (46%)	0.606
Cromosomopatías	0 (0%)	1 (9%)	0.060
Estabilización preoperatoria	27 (71%)	11 (100%)	0.043
Ventilación mecánica posquirúrgica	34 (89%)	3/7* (42%)	
Ventilación alta frecuencia posquirúrgica	4 (11%)	4/7* (58%)	0.030
Complicaciones posoperatorias	26 (68%)	7/7* (100%)	0.025

*Se trató de siete pacientes ya que cuatro fallecieron antes de la cirugía.

perinatal inician pronto el círculo vicioso de hipoxemia-acidosis-hipertensión pulmonar; también encontramos que la necesidad de intubación endotraqueal por insuficiencia respiratoria al nacimiento es un factor pronóstico muy importante para predecir mortalidad, ya que en todos los casos que fallecieron se presentó. La mayoría de los infor-

mes^{12,15,16} comparan hallazgos clínicos (peso, grado del defecto, malformaciones asociadas) y no hay referencias que indiquen la necesidad de intubación inmediata como factor pronóstico de mortalidad.

La hipertensión pulmonar es un factor frecuentemente asociado con la mortalidad. Se informa 45%^{17,18} y en nues-

Cuadro III. Riesgos de muerte de los factores pronóstico

Variable	p	RM	IC 95%
Intubación neonatal inmediata	< 0.001	1.78	1.26- 2.52
Hipertensión pulmonar	0.005	1.52	1.18-1.95
Estabilización preoperatoria	0.043	1.40	1.12-1.72
Uso de ventilación de alta frecuencia preoperatoria	0.009	9.58	1.47-62.1
Uso de ventilación de alta frecuencia posoperatoria	0.03	11.33	1.83-69.9
Complicaciones posquirúrgicas	0.025	1.33	1.0-1.65

RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

tra serie fue de 64%, quizá debido a que muchos pacientes presentaron asfixia perinatal. Todos los pacientes fallecidos desarrollaron hipertensión pulmonar ($p < 0.05$) más temprana que en el grupo control. Aunque al comparar los tres grados de hipertensión pulmonar cuantificada mediante ecocardiografía no obtuvimos diferencias relacionadas con mortalidad, lo anterior se debió a que solo se realizó ecocardiograma en 24 de 49 pacientes debido a que con frecuencia a los pacientes más graves no se les puede efectuar el ecocardiograma debido a su inestabilidad; sin embargo, cuando comparamos hipertensión leve contra moderada-grave si obtuvimos significación ($p < 0.05$). En forma similar no encontramos la relación proporcional reportada entre grado de hipoplasia pulmonar y mortalidad, probablemente porque solo se cuantificó la hipoplasia en 15 de 49.

Los pacientes fallecidos tuvieron en promedio cuatro días de ventilación prequirúrgica y los sobrevivientes dos ($p = 0.045$) porque el paciente grave tarda más en estabilizarse y se difiere la cirugía. La modalidad ventilatoria tuvo relación con la mortalidad: 79% de pacientes con ventilación convencional vivieron, mientras 72% de pacientes con alta frecuencia fallecieron ($p = 0.009$).

Las malformaciones están asociadas con la mortalidad, reportándose incidencia de hasta 63%.¹⁹ Nosotros no observamos esa correlación ya que la proporción de pacientes fallecidos con malformaciones asociadas (24%) fue similar a la de los sobrevivientes (22%). Como en la literatura, predominaron las malformaciones cardíacas, sin embargo no fueron factores de mortalidad ($p = 0.606$) contra lo reportado (hasta tres veces mayor mortalidad),²⁰ la razón probable es que las cardiopatías en nuestro grupo consistieron en persistencia de conducto arterioso y defectos septales en 94%, mientras que en las series revisadas fueron principalmente cardiopatías complejas;²¹ quizás los pacientes con cardiopatías complejas fallecieron antes de llegar a nuestro hospital.

En la literatura no se menciona la relación entre infecciones y mortalidad. Nosotros, a pesar de encontrar infec-

ciones en 73% de los casos, no encontramos asociación significativa con la mortalidad. La mayor incidencia se presentó en el posquirúrgico (55%), atribuida a una mayor estancia hospitalaria, a los procedimientos invasivos y a la necesidad de ventilación mecánica. Debemos considerar que 16% del total estaba infectado antes del ingreso, por lo que debemos mejorar las condiciones de atención neonatal en nuestro medio para disminuir dicha tasa.

En la literatura no se ha mostrado diferencia en supervivencia entre corrección quirúrgica temprana (primeras 24 horas de vida) contra tardía (más de 24 horas).^{22,23} En nuestro estudio la edad promedio de cirugía fue de 4.3 días ya que por norma operamos hasta que existe estabilización ventilatoria; incluso cuatro pacientes fallecieron antes de ser operados. Realizamos cirugía temprana en 31% y el resto en forma tardía, sin observar diferencia significativa en la mortalidad.

Las medidas de estabilización preoperatoria, consistentes en reanimación cardiopulmonar o ventilación mecánica, mostraron ser útiles para predecir mortalidad ya que cuando no se requirieron todos los pacientes sobrevivieron; el riesgo de morir aumenta 1.4 veces cuando se requiere dicha estabilización (IC 95% = 1.12-1.72).

Existe controversia en estudios comparativos sobre la mejor modalidad de asistencia ventilatoria, convencional contra sofisticadas técnicas como el oxigenador extracorpóreo de membrana o la ventilación de alta frecuencia antes de la cirugía.²⁴ Esto es importante porque 82% de nuestros pacientes utilizó ventilación convencional con buen resultado. Se asevera que mantener al paciente en hipercapnia permisiva mejora el pronóstico, nosotros lo hacemos de rutina permitiendo presión de CO₂ hasta 45 a 50 mm Hg; en consecuencia son la hipoplasia pulmonar, como en nuestra serie, o las anomalías asociadas las causantes de muerte.²⁵

En 62% se presentó alguna complicación posquirúrgica, con mayor frecuencia atelectasia. Resaltamos que todos los fallecidos presentaron alguna complicación posquirúrgica

contra 68% en los controles ($p = 0.025$), por lo que prevenir dichas complicaciones puede mejorar la supervivencia. No se encontraron informes al respecto en la literatura.

La mortalidad se presentó antes y después de la cirugía; en ambos la hipertensión pulmonar fue la principal causa, como se ha reportado.²⁶

La supervivencia global en estudios multicéntricos, indicada por el Grupo de Estudio de Hernia Diafragmática Congénita, es de 63%, mientras que en nuestra población en el periodo de estudio fue de 78%, seguramente debido a que nuestro hospital solo acepta trasladados y probablemente muchos pacientes fallecen antes de llegar.

Al analizar las variables cuyas razones de momios las marcan como factores predictivos de muerte, la intubación neonatal inmediata tuvo un riesgo de fallecer 1.78 veces más respecto al que no la requiere; la hipertensión pulmonar aumenta el riesgo de muerte 1.52 veces y la necesidad de estabilización preoperatoria 1.4 veces, pero el uso de ventilación de alta frecuencia, antes o después de la cirugía, conlleva un riesgo mucho mayor de 9.58 (IC 95% = 1.4-62.1) y 11.33 (IC 95% = 1.83-69.9) veces más que cuando no se requiere este tipo de ventilación.

Por último, es necesario mencionar que nuestra serie solo se basó en supervivencia al primer internamiento, pero existen otras condiciones, especialmente pulmonares, nutricionales y neurológicas, que afectan el pronóstico a largo plazo.¹³

Conclusiones

1. La calificación de Apgar a los minutos 1 y 5 fue más baja en los pacientes fallecidos.
2. El tiempo de intubación preoperatoria fue mayor en los fallecidos.
3. La intubación en sala de partos eleva el riesgo de muerte 1.78 veces.
4. Todos los pacientes sin hipertensión pulmonar sobrevivieron.
5. La necesidad de realizar maniobras de estabilización antes de la cirugía se asoció significativamente con la mortalidad.
6. Requerir ventilación de alta frecuencia en el preoperatorio aumentó el riesgo de morir 9.58 veces, y 11.33 veces en el posoperatorio.
7. Las malformaciones asociadas no aumentaron la mortalidad.
8. No existieron diferencias en la mortalidad cuando se operó temprana o tardíamente.
9. Tener complicación posoperatoria aumentó el riesgo de muerte 1.3 veces.

10. La hipertensión pulmonar sigue siendo la principal causa de muerte antes y después de la cirugía.
11. Es conveniente la medición ecocardiográfica de la presión pulmonar en forma constante.

Referencias

1. Gosche JR, Islam S, Boulanger SC. Congenital diaphragmatic hernia: searching for answers. Am J Surg 2005;190:324-332.
2. Harrison MR, de Lorimer AA. Congenital diaphragmatic hernia. Surg Clin North Am 1981;61:1023-1035.
3. Cairns AM, Ewig JM. Diaphragmatic hernia. Pediatr Rev 1996;17:102.
4. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia. Curr Opin Pediatr 2002;14:486-490.
5. de Buys Roessingh AS, Dinh-Xuan AT. Congenital diaphragmatic hernia: current status and review of the literature. Eur J Pediatr 2009;168:393-406.
6. Sakai H, Tamura M, Hosokawa Y, Bryan AC, Barker GA, Bohn DJ, et al. Effect of surgical repair on respiratory mechanics in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 1987;111:432-438.
7. Schärli AF. Congenital diaphragmatic hernia: studies on outcome and etiology. Pediatr Surg Int 1998;13:541.
8. Stolar CJ, Dillon PW. Congenital diaphragmatic hernia and eventration. En: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. Pediatric Surgery. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1998. pp. 819-837.
9. Greenholz S. Congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg 1996;5:216-223.
10. Baird R, MacNab YC, Skarsgard ED. The Canadian Pediatric Surgery Network. Mortality prediction in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2008;43:783-787.
11. Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. J Pediatr Surg 2009;44:317-320.
12. Casaccia G, Rava L, Bagolan P, di Ciommo VM. Predictors and statistical models in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2008;24:411-414.
13. Downard CD. Congenital diaphragmatic hernia: an ongoing clinical Challenge. Curr Opin Pediatr 2008;20:300-304.
14. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. J Pediatr Surg 1996;31:1339-1348.
15. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. J Pediatr Surg 2001;36:141-145.
16. Skari H, Bjornland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, et al. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: predictors of mortality. J Pediatr Surg 2002;37:1269-1275.
17. Yamataka T, Puri P. Pulmonary artery structural changes in pulmonary hypertension complicating congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 1997;32:387-390.
18. Mohseni-Bod H, Bohn D. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg 2007;16:126-133.
19. Fauza DO, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis. J Pediatr Surg 1994;29:1113-1117.
20. Cohen MS, Rychik J, Bush DM, Tian ZY, Howell LJ, Adzick NS, et al. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr 2002;141:25-30.

21. Migliazza L, Otten C, Xia H, Rodriguez JI, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Cardiovascular malformations in congenital diaphragmatic hernia: human and experimental studies. *J Pediatr Surg* 1999;34:1352-1358.
22. Moyer VA, Moya FR, Tibboe DI, Losty PD, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000, Issue 4. Art. No. CD001695. DOI: 10.1002/14651858.CD001695.
23. Rozmiarek AJ, Qureshi FG, Cassidy L, Ford HR, Hackam DJ. Factors influencing survival in newborns with congenital diaphragmatic hernia: the relative role of timing of surgery. *J Pediatr Surg* 2004;39:821-824.
24. Smith NP, Jesudason EC, Featherstone NC, Corbett HJ, Losty PD. Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2005;90:426-428.
25. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia: a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:401-405.
26. Hartnett KS. Congenital diaphragmatic hernia. Advanced physiology and care concepts. *Adv Neonatal Care* 2008;8:107-115.