

Estudio de la hipertensión pulmonar y la clínica respiratoria a largo plazo en los niños con hernia diafragmática congénita

V. Núñez Cerezo¹, M. Romo Muñoz¹, J.L. Encinas¹, J. Jiménez¹, M.D. Elorza Fernández², B. Herrero², E. Antolín², L. Martínez Martínez¹, M. López Santamaría¹

Servicio de Cirugía Pediátrica¹. Servicio de Obstetricia y Ginecología². Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Introducción y objetivos. Nuestro objetivo es estudiar la presencia en hernia diafragmática congénita (HDC) de clínica respiratoria e hipertensión pulmonar (HTP) a largo plazo y si estas pueden predecirse prenatalmente.

Material y métodos. Estudiamos en ecografía fetal: *Lung to Head Ratio* observado/esperado (LHR O/E) y clasificamos a los pacientes según su resultado (grupo 1: LHR O/E <25%, grupo 2: 26-35%, grupo 3: 36-45%, grupo 4: >55%) así como la gravedad de HTP (grupo 0: no HTP, grupo 1: leve, grupo 2: moderada, grupo 3: grave) en los ecocardiogramas al nacimiento, 1º, 6º, 12º y 24º meses de vida. Estudiamos también edad gestacional, peso, tratamiento broncodilatador y número de ingresos hospitalarios.

Resultados. Se identificaron 58 pacientes con HDC, 13 de ellos sin diagnóstico prenatal. De los 45 restantes, 36 tenían calculado el LHR O/E registrado a las 22,4 ± 5,8 semanas. El LHR O/E se relacionó significativamente con la gravedad de la HTP al nacimiento y en los meses 1º, 6º, 12º y 24º ($p < 0,05$).

A los 6 meses únicamente el 30,4% presentaban HTP sin que ello asociara más riesgo de ingresos hospitalarios [OR 1,07 (0,11-10,1)] y siendo solo $n = 3$ (5,1%) los que precisaban algún tipo de tratamiento broncodilatador.

Conclusión. En HDC, la HTP y la clínica respiratoria mejoran con el tiempo, siendo infrecuente la necesidad de tratamiento a partir del 6º mes. El LHR O/E predice la presencia y gravedad de HTP a corto y largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión pulmonar; Hernia diafragmática congénita; LHR O/E; Ecocardiografía.

STUDY OF PULMONARY HYPERTENSION AND LONG-TERM RESPIRATORY CLINIC IN CHILDREN WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

ABSTRACT

Introduction and objectives. The aim of this study is to identify respiratory clinic and pulmonary arterial hypertension (PAH) in congenital diaphragmatic hernia (CDH) and whether these could be predicted by prenatal measures.

Material and methods. We studied fetal ultrasound: Observed/expected Lung to Head Ratio (O/E LHR) and classified patients according to their outcome (group 1: O/E LHR <25%, group 2: 26-35%, group 3: 36-45%, group 4: >55%) as well as the severity of PAH (group 0: non-PAH, group 1: mild, group 2: moderate, group 3: severe) in echocardiograms at birth, 1st, 6th, 12th and 24 months of life. We also evaluated gestational age, weight, bronchodilator treatment and number of hospital admissions.

Results. 58 patients with CDH, 13 without prenatal diagnosis. 36 patients out of 45 had O/E LHR calculated at 22.4 ± 5.8 weeks. O/E LHR had significant association with the severity of PAH at birth and in the 1st, 6th, 12th and 24th months ($p < 0.05$). At 6 months, only 30.4% had PAH without any association with a higher risk of hospital admission [OR 1.07 (0.11-10.1)] and only three patients (5.1%) required bronchodilator treatment.

Conclusion. In CDH, PAH and the respiratory clinic improve over time, being uncommon the need for treatment as of the 6th month. O/E LHR predicts the presence and severity of PAH in short and long term.

KEY WORDS: Pulmonary arterial hypertension; Congenital diaphragmatic hernia; O/E LHR. Echocardiography.

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una malformación congénita grave. Ocurre aproximadamente en 1 de cada 2.500 nacidos vivos⁽¹⁾ y el 30-40% de los casos presentan anomalías cromosómicas u otras malformaciones^(2,3). La supervivencia (50-80%) ha mejorado en los últimos años gracias a los avances en el manejo respiratorio, la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), el diagnóstico prenatal más temprano y la centralización de los pacientes^(4,5).

Correspondencia: Dra. Vanesa Núñez Cerezo. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28029 Madrid
E-mail: vanesa.nunez.cerezo@gmail.com

Trabajo presentado en el XVI Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica celebrado en Madrid en Mayo de 2017

Premio a la mejor Comunicación presentada por un residente. (Beca del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.)

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Marzo 2018

La hipertensión pulmonar (HTP) ocurre en el 2 por 1.000 de nacidos vivos a término⁽⁶⁾, con una mortalidad del 5-10%⁽⁷⁾. La HTP puede originarse debido a un aumento anormal de la vasoconstricción pulmonar con un parénquima pulmonar normal (síndrome de aspiración meconial); a un aumento del remodelado vascular con un parénquima normal (hipertensión pulmonar del recién nacido idiopática); o secundario a una hipoplasia pulmonar (HDC)⁽⁸⁾.

La HTP es el componente más importante en la fisiopatología de la HDC. Ambos campos pulmonares (más acentuado en el ipsilateral) se caracterizan por presentar un menor número de alveolos y unas arteriolas engrosadas que impiden una correcta distensión⁽⁹⁾, que no se recuperan con la reparación diafragmática y puede persistir hasta los 3 años de vida⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Múltiples determinaciones ecográficas prenatales (LHR O/E) o de resonancia magnética [porcentaje de hígado intratorácico (%HH), (VPT O/E)] se han empleado para establecer el grado de hipoplasia pulmonar e identificar prenatalmente a los pacientes con mayor riesgo de HTP⁽³⁻¹⁵⁾.

Nuestro objetivo es estudiar si los pacientes con HDC presentan hiperreactividad bronquial o HTP a largo plazo, y evaluar si se puede predecir prenatalmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en nuestro centro de todos los pacientes diagnosticados de HDC entre los años 2007-17. Para la determinación de los marcadores prenatales de hipoplasia pulmonar, se revisaron las ecografías prenatales 2D y se calculó el *Lung to Head Ratio* (LHR) según la técnica descrita por Metkus et al⁽¹⁶⁾. El LHR observado/esperado (LHR O/E) fue calculado dividiendo el LHR entre el LHR ajustado a la edad gestacional x 100⁽¹⁷⁾. Se estudiaron los LHR O/E entre las semanas 18-39 de edad gestacional y se dividieron en 5 grupos: menor o igual a 25%, 26-35%, 36-45%, 46-55%, mayor a 55%⁽¹⁸⁾.

Se revisaron las resonancias magnéticas realizadas entre las 26-37 semanas de edad gestacional. Se definió el porcentaje de hígado intratorácico (%HH) como la cantidad de hígado herniado en el espacio torácico (independientemente al lóbulo herniado, presencia de arteria hepática, vena porta o vena umbilical-conducto arterioso) dividido entre el volumen total hepático. Los fetos que no presentaban hígado herniado fueron asignados con el valor de 0. El volumen pulmonar total (VPT) fue calculado según la fórmula de Rypens⁽¹⁹⁾ y el VPT O/E según la fórmula de Mahieu-Caputo⁽²⁰⁾.

Se analizaron de manera separada aquellos pacientes que tenían registro de LHR O/E y %HH, y dado que la muestra era pequeña, posteriormente se realizó un análisis incluyendo a todos los registros de la base de datos, incluso aquellos que no tuvieron diagnóstico prenatal. Se excluyeron los pacientes con malformaciones asociadas.

Se administró corticoide prenatal a los menores de 34 semanas de edad gestacional para la maduración pulmonar. Se realizó

intubación nasotraqueal de forma selectiva u orotraqueal. Se monitorizó la saturación preductal en mano derecha y postductal en pie. El soporte ventilatorio fue con presiones pico inspiratorio (PIP) hasta 30 cmH₂O y presión positiva espiratoria (PEEP) de 4 cmH₂O. Se empleó ventilación en alta frecuencia (VAFO) con presión pico máximo en vía aérea (PMA) menor de 25 cmH₂O. Se mantuvo la ventilación con hipercapnia permisiva.

Se definió HTP a la presencia de gradiente pre y postductal mayor al 10%, junto con la presencia de shunt de derecha a izquierda identificado en el ecocardiograma⁽²¹⁾. Se emplearon vasodilatadores pulmonares según los datos clínicos y ecográficos de HTP.

Se utilizó oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en los casos de hipoxia mantenida (saturación preductal menor del 85% y postductal menor del 70%), necesidad de PIP mayor de 28 cmH₂O o una PMA en VAFO mayor de 17 cmH₂O para mantener una saturación preductal mayor del 85%, índice de oxigenación superior a 40 mantenido más de 2 horas, acidosis persistente (pH menor a 7,15), y/o mala perfusión tisular (lactato mayor de 5 mEq/L, hipotensión con bajo gasto y oliguria mantenida 12-24 horas). Se excluyeron de ECMO a los menores de 33 semanas, peso inferior de 2.000 gramos, hipoplasia pulmonar grave con imposibilidad de saturación mayor del 85% e hipercapnia grave. La reparación del defecto se realizó tras la estabilización ventilatoria.

Se realizaron los estudios ecocardiográficos a las primeras 24 horas y al 1-6-12-24 meses de vida, salvo resolución de la HTP o fallecimiento. Según los datos clínicos de HTP, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos: 0-1-2-3 (ausencia-leve-moderada-grave). Se definió como HTP leve a la presencia de una presión sistólica en la arteria pulmonar 35-40 mmHg (un tercio de la sistólica sistémica); moderada, a una presión de 40-60 mmHg (dos tercios); y grave, más de 60 mmHg (más de dos tercios). También se describieron los tipos de tabiques interventriculares: I (HTP leve) presión en ventrículo derecho (VD) menor a la del izquierdo; II (HTP moderada) presiones iguales en ambos ventrículos; III (HTP grave) presión suprasistémica en el ventrículo derecho con fallo del mismo. Otros datos de hipertensión pulmonar fueron la presencia de insuficiencia tricuspídea (IT) y la existencia de *shunt* derecha izquierda a nivel del ductus arterioso.

Los resultados fueron expresados como medias y desviaciones estándar para variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Para las comparaciones de variables continuas se empleó el test Wilcoxon y U Mann-Whitney, y para la correlación entre los marcadores prenatales de hipoplasia pulmonar y el grado de HTP Rho Spearman, que se completó con regresión logística. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS® Statistics versión 23.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 58 pacientes con HDC, 13 sin diagnóstico prenatal (Fig. 1). De los 45 restantes, 36 tenían

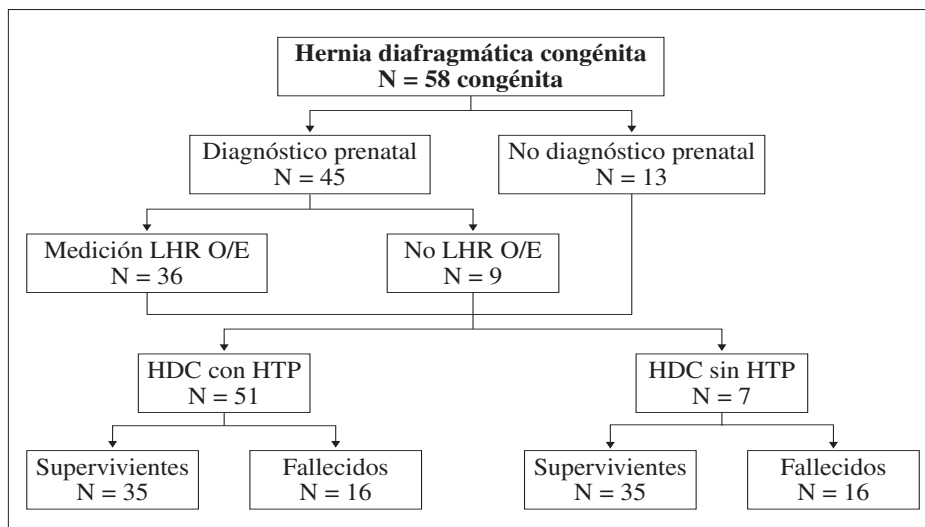


Figura 1. Descripción de la muestra.

Tabla I. Descripción de los pacientes con HDC y determinación de LHR O/E.

	Todos N = 36	25% N = 12	26-35% N = 17	36-45% N = 3	46-55% N = 4
LHR medio (%)	34	19,6	32	40	51
EG media diagnóstico	24,3	27,4	23,4	19,7	25,2
EG media nacimiento	38	37	38	39,5	38,4
Peso medio	2.813,3	2.720	2.653,6	3.105	3.005
Defecto izquierdo (%)	91,6	80	93,3	100	85,7
ECMO (%)	27,7	20	26,6	40	14,3
HTP al nacimiento (%)	100	100	100	100	100
HTP 1 ^{er} mes (%)	84,2	66,6	80	100	50
HTP 6 ^o mes (%)	63,1	66,6	70	100	50
HTP 12 ^o mes (%)	36,8	66,6	40	33,3	0
HTP 24 ^o mes (%)	31,5	66,6	30	33,3	0
Supervivencia (%)	52,7	25	58,8	100	100

calculado el LHR O/E con una edad gestacional media de 22,4 \pm 5,8 semanas, una edad gestacional media al nacimiento de 38,2 \pm 1,8 semanas, y un peso de 2.898 \pm 469,3 gramos (Tabla I). De toda la muestra, 12 necesitaron tratamiento prenatal (oclusión traqueal fetoscópica) entre las semanas 28-32 de edad gestacional. En el 87,5% de los defectos diafragmáticos fueron izquierdos y no hubo ningún caso bilateral. Fallecieron 16 pacientes (supervivencia 72,4%), 8 de los cuales fallecieron en las primeras 24 horas debido a la gravedad de la hipoplasia pulmonar.

Los pacientes se clasificaron en grupos según LHR O/E y HTP al nacimiento. El 87,9% de los pacientes presentaron datos de HTP al nacimiento (clínica y/o ecográficamente) y en todos los pacientes fallecidos fue clasificada como HTP moderada o grave (Fig. 2). Entre todos los marcadores prenatales de hipoplasia pulmonar (LHR O/E, VPT O/E y %HH) solo el LHR O/E fue factor predictivo de HTP al nacimiento [OR 1.157 (1,02-1,31)], identificando una fuerte correlación negativa significativa entre ellas ($r = -0,68$, $p < 0,005$), la cual

se mantuvo durante todo el seguimiento (mes 1^o: $r = -0,52$, $p = 0,029$; mes 6^o: $r = -0,60$, $p = 0,01$; mes 12^o: $r = -0,65$, $p = 0,007$; y mes 24^o: $r = -0,51$, $p = 0,04$).

Un tercio de los pacientes continuaron con datos ecográficos de hipertensión a los 6 meses, siendo 9 pacientes categorizados como hipertensión leve, 3 moderada y 2 grave (los cuales pertenecían al grupo de LHR O/E menor del 25%). A pesar de la persistencia de la HTP, no se identificó que se asociara con mayor número de ingresos hospitalarios (OR 1,07, IC 95% [0,11-10,1]) y solo 3 pacientes precisaban algún tipo de tratamiento broncodilatador tras un seguimiento de 24 meses.

Los pacientes con herniación hepática presentaban mayor hipoplasia pulmonar y defecto diafragmático, con mayor necesidad de uso de parche ($p = 0,01$), y asistencia con ECMO ($p = 0,01$), tratamiento con óxido nítrico ($p = 0,01$) y ventilación tipo VAFO ($p = 0,00001$); por lo tanto, más daño pulmonar crónico y necesidad de tratamiento prolongado con oxígeno ($p = 0,03$) (Tabla II).

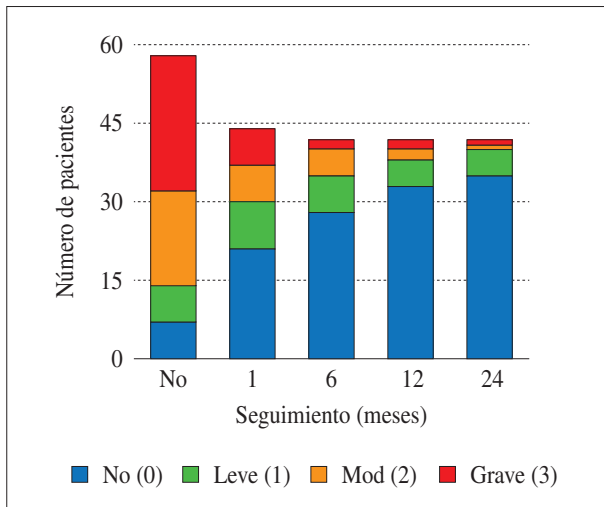


Figura 2. Evolución de la HTP. La sintomatología gradualmente va desapareciendo durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

La evolución de los pacientes con HDC es muy diversa debido a los diferentes grados de hipoplasia pulmonar. El desarrollo de HTP tras el nacimiento se encuentra íntimamente relacionado con el grado de hipoplasia pulmonar y la disminución del número de arteriolas que, además, presentan paredes más engrosadas. Así, entre el 30-50% de los supervivientes presentarán clínica secundaria a la hipoplasia y daño pulmonar asociado^(22,23). En el último metaanálisis publicado⁽¹⁵⁾ acerca de la HTP en estos pacientes, no pudieron concluir sobre ella, ya que los estudios publicados son muy heterogéneos, escasos y no aclaran exactamente el momento del estudio ni el método de determinación de la HTP. Para conseguir homogenizar la muestra en nuestro estudio, clasificamos la HTP en tres grupos según gravedad, presión sistólica en el VD, tipo de tabique interventricular y la presencia de IT. Así se describieron cuatro grupos: no signos de HTP (0), HTP leve (1), moderada (2) y grave (3).

En la muestra pudimos ver cómo existía una correlación entre los datos de hipoplasia pulmonar estimados según LHR O/E, y el desarrollo de HTP, existiendo una fuerte correlación al nacimiento ($r = -0,68$, $p < 0,005$), la cual se mantuvo durante todo el seguimiento (meses 1º: $r = -0,52$, $p = 0,029$; mes 6º: $r = -0,60$, $p = 0,01$; mes 12º: $r = -0,65$, $p = 0,007$; y mes 24º: $r = -0,51$, $p = 0,04$).

Múltiples estudios han descrito la relación entre LHR O/E, VPT O/E y %HH y el desarrollo de HTP^(3-15,25-26). En nuestro estudio, hemos obtenido que el parámetro prenatal de hipoplasia pulmonar que se relaciona con la clínica de HTP es LHR O/E. En cambio, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a VPT O/E, posiblemente por ser una muestra pequeña de pacientes.

Los pacientes con HDC presentan alteraciones en el desarrollo de la alveolarización postnatal⁽¹⁰⁻¹²⁾, la cual puede

Tabla II. Descripción de todos los pacientes con HDC e HTP.

	HTP (%)	No HTP (%)	p value
Tratamiento con O ₂ > 28 días	15	2	0,03
Hospitalización > 28 días	28	12	0,39
Óxido nítrico	53	1	0,01
Ventilación VAFO	45	1,5	0,00001
ECMO	16	1,5	0,07
Parche reparador	23	1,5	0,01
Hígado intratorácico	40	21,4	0,02
Supervivencia	68,6	100	>0,05

perdurar hasta los tres primeros años de vida. Todos los pacientes con HDC con diagnóstico prenatal tuvieron signos de HTP, y la clínica fue más grave los que presentaban un LHR O/E más desfavorable. En la Tabla I, se puede ver la evolución de la HTP a lo largo del seguimiento de estos pacientes, identificando algún resultado paradójico como la persistencia de HTP en los pacientes de mejor LHR O/E. Esto se explica porque los grupos con mejor LHR O/E tienen un tamaño muestral menor. En cambio, en estos grupos, a los 24 meses de seguimiento, solo un paciente tenía HTP, la cual fue leve sin necesidad de tratamiento médico, a diferencia de lo que ocurre en el resto de grupos donde persiste de manera más frecuente y de intensidad más mayor. Se identificó que solo un tercio de los pacientes continuaron con datos ecográficos de hipertensión a los 6 meses, siendo 9 categorizados como hipertensión leve, 3 moderada y 2 grave, lo cual no se asoció a mayor número de ingresos hospitalarios ($p > 0,05$).

Nuestros resultados muestran un alto riesgo de mortalidad y morbilidad de estos pacientes, con periodos prolongados de intubación, ventilación en alta frecuencia o asistencia con ECMO y necesidad de oxígeno pasados 28 días (Tabla II).

Otro de los factores que se encuentran relacionados con el pronóstico es la lateralidad del defecto. Wynn et al.⁽²⁴⁾ describen en un estudio multicéntrico que los defectos diafragmáticos derechos tienen más necesidad de parche y asistencia con ECMO, por lo tanto, más clínica de HTP al nacimiento que posteriormente desaparecerá, aunque no peor supervivencia. En nuestra muestra, los defectos derechos ($n = 6$) sí que tuvieron mayor mortalidad y necesidad de ECMO, pero no obtuvimos diferencias significativas en términos de HTP a largo plazo.

Las limitaciones que tiene el estudio son: el carácter retrospectivo; la medición HTP se realizó mediante ecografía y no mediante cateterismo de la arteria pulmonar, al ser un procedimiento invasivo. Otra de las limitaciones es la variabilidad en la interpretación ecocardiográfica, además del diferente número de pacientes en cada grupo, sobre todo en los grupos extremos tanto de la clasificación de HTP como de LHR O/E, haciendo la muestra compleja. La diferenciación de la lateralidad de los defectos y los pacientes con

tratamiento prenatal no se llevó a cabo debido al pequeño grupo de hernias derechas (n = 3), que no permitía realizar comparaciones estadísticas.

La supervivencia de la muestra es similar a la descrita por las grandes series, gracias a las nuevas técnicas de hiper-capnia permisiva, ventilación en alta frecuencia, así como la asistencia con ECMO. Todo ello, junto a un consejo prenatal multidisciplinar, hace posible identificar a los pacientes que tendrán una peor evolución. A pesar de ello, es necesario que se lleven estudios multicéntricos y realizar un seguimiento estrecho a estos pacientes con persistencia de clínica de hiper-reatividad bronquial o daño pulmonar crónico con pruebas de función pulmonar.

CONCLUSIÓN

En la HDC, la HTP y la clínica respiratoria mejoran con el tiempo, siendo infrecuente la necesidad de tratamiento a partir del 6º mes. El LHR O/E predice la presencia y gravedad de HTP a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Langham MR Jr, Kays DW, Ledbetter DJ, Frentzen B, Sanford LL, Richards DS. Congenital Diaphragmatic hernia. Epidemiology and outcome. *Clin Perinatol.* 1996; 23: 671-88.
- Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, et al; Antenatal-CDH-Registry Group. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 18-22.
- Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 793-9.
- Neff KW, Kilian AK, Schaible T, Schütz EM, Büsing KA. Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189: 1307-11.
- Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 317-20.
- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105 (1 Pt 1): 14-20.
- Konduri GG, Vohr B, Robertson C, Sokol GM, Solimano A, Singer J, Ehrenkranz RA, et al; Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr.* 2007; 150: 235-40.
- Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2010; 11 (2 Suppl): 79-84.
- Pierro M, Thébaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 357-63.
- Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaidis KH, et al. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 850-4.
- Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 482-94.
- Roubliova X, Verbeken E, Wu J, Yamamoto H, Lerut T, Tibboel D, et al. Pulmonary vascular morphology in a fetal rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 1066-72.
- Shehata SM, Sharma HS, van der Staak FH, van de Kaa-Hulsbergen C, Mooi WJ, Tibboel D. Remodeling of pulmonary arteries in human congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 208-15.
- Spaggiari E, Stirnemann JJ, Sonigo P, Khen-Dunlop N, De Saint Blanquat L, Ville Y. Prenatal prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 572-7.
- Russo FM, Eastwood MP, Keijzer R, Al-Maary J, Toelen J, Van Mieghem T, et al. Lung size and liver herniation predict need for extracorporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49: 704-13.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 148-51.
- Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaidis KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 718-24.
- Jani JC, Peralta CF, Nicolaidis KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 2-6.
- Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, et al. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology* 2001; 219: 236-41.
- Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M, Fournet JC, Thababard JC, Abarca C, et al. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2001; 108: 863-8.
- Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 42-9.
- Van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, De Klein A, Rottier R, Ijsseltijn H, et al. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int.* 2009; 25: 733-43.
- Panitch HB, Weiner DJ, Feng R, Pérez MR, Healy F, McDonough JM, et al. Lung function over the first 3 years of life in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50: 896-907.
- Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr.* 2013; 163: 114-9.
- Spaggiari E, Stirnemann JJ, Sonigo P, Khen-Dunlop N, De Saint Blanquat L, Ville Y. Prenatal prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 572-7.
- Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 42-9.