

Controversias en el manejo terapéutico de la hernia diafragmática congénita: actualización a través de la medicina basada en pruebas

E. Salguero¹, J. González de Dios², M. García del Río¹, F. Sánchez Díaz³

¹Unidad Clínica de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Carlos Haya. Universidad de Málaga. ²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. ³Unidad Clínica de Cirugía Pediátrica. Departamento de Cirugía. Hospital Universitario Carlos Haya. Universidad de Málaga.

RESUMEN: Introducción. La hernia diafragmática congénita (HDC) es una enfermedad de alto riesgo en cirugía neonatal. El objetivo de este artículo es realizar una actualización sobre las controversias terapéuticas (momento de la cirugía y estabilización médica) de la HDC, por medio de una revisión sistemática y crítica de las mejores pruebas científicas de la literatura.

Métodos. Revisión sistemática y estructurada de los artículos relacionados con el manejo terapéutico de la HDC (cirugía, ventilación mecánica, óxido nítrico inhalado, oxigenación por membrana extracorpórea, surfactante, etc.) publicados en fuentes de información secundaria (TRIPdatabase, revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane, guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnología sanitaria, etc.) y primaria (bases de datos, revistas biomédicas, libros de texto, etc.) y valoración crítica por medio de la metodología del Evidence-Based Medicine Working Group. Seleccionamos las publicaciones con la mejor evidencia científica en artículos sobre tratamiento (ensayo clínico, revisión sistemática, metaanálisis y guías de práctica clínica).

Resultados. La principal información secundaria se detecta en The Cochrane Library: 3 revisiones sistemáticas en Neonatal Group (una en relación con el momento de la cirugía, y dos relacionadas con el uso de óxido nítrico y oxigenación por membrana extracorpórea en el fracaso respiratorio grave del recién nacido). Pero la mayoría de los artículos relevantes se detectan en la base de datos Pubmed, principalmente publicados en Journal Pediatric Surgery y con determinados grupos de investigación (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group en la Universidad de Texas y Buffalo Institute of Fetal Therapy en la Universidad de New York).

Conclusiones. A partir del análisis de la medicina basada en pruebas, los resultados sobre el manejo de la HDC no fueron claros entre la cirugía precoz y tardía, pero la cirugía diferida (con estabilización preoperatoria) se ha convertido en el manejo preferido en la mayoría de los centros, así como que la cirugía fetal *in utero* no ofrece ventajas sobre la cirugía neonatal. La opinión respecto al tiempo adecuado de la cirugía ha cambiado gradualmente desde la intervención precoz a la estabilización inicial con posterior cirugía. Debido a la hipertensión pulmonar persistente y/o hipoplasia pulmonar en la HDC, el tratamiento

médico se ha focalizado hacia la optimización de la oxigenación evitando el barotrauma, utilizando ventilación «suave» e hipercapnia permisiva. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria, óxido nítrico inhalado y oxigenación con membrana extracorpórea, se utilizarán en casos graves, pero estos tratamientos no mejoran claramente el pronóstico en recién nacidos con HDC. La utilidad de surfactante y ventilación líquida parcial se fundamentan en estudios de experimentación animal, debido a que los ensayos clínicos en neonatos son escasos y no concluyentes. Los cambios de futuro en esta área de estudio incluyen la necesidad de mayores y mejores ensayos clínicos, que incluyan efectos a largo plazo entre los niños supervivientes.

PALABRAS CLAVE: Hernia diafragmática congénita; Cirugía neonatal; Fuentes de información bibliográfica; Medicina basada en la evidencia; Toma de decisiones basada en pruebas.

CONTROVERSIES IN THE THERAPEUTICAL MANAGEMENT OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA: UPDATE BY MEANS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

ABSTRACT: Introduction. Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is one of the high-risk diseases in neonatal surgery. The aim of this article is to make an update of the controversies about the therapeutic management (time of surgery and modalities of medical stabilization) of CDH, by means of a systematic and critical review of the best scientific evidence in bibliography.

Methods. Systematic and structured review of the articles about therapeutic management of CDH (surgery, mechanical ventilation, inhaled nitric oxide, extracorporeal membrane oxygenation, surfactant, etc) published in secondary (TRIPdatabase, systematic review in Cochrane Collaboration, clinical practice guidelines, health technology assessment database, etc) and primary (bibliographic databases, biomedical journals, books, etc) publications and critical appraisal by means of methodology of the Evidence-Based Medicine Working Group. We selected the publications with the main scientific evidence in therapeutic articles (clinical trial, systematic review, meta-analysis and clinical practice guideline).

Results. The main secondary information is found in The Cochrane Library: 3 systematic review in the Neonatal Group (one specific about the time of surgery, and two related to the use of nitric oxide and extracorporeal membrane oxygenation in neonatal severe respiratory failure).

Correspondencia: Dr. Javier González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala 6, 3º A. 03003 Alicante.

Email: gonzalez_jav@gva.es

Recibido: Junio 2005

Aceptado: Julio 2005

re). But we found the main relevant articles in Pubmed database, mainly published in Journal Pediatric Surgery and with some clusters of investigation (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group in Texas University and Buffalo Institute of Fetal Therapy in New York University). **Conclusions.** From the evidence-based analysis, the results of CDH management between immediate versus delayed surgery were unclear, but delayed surgical (with pre-operative stabilization) has become preferred approach in many centers, and foetal surgery is not better than neonatal one. Opinion regarding the time of surgery has gradually shifted from early repair to a policy of stabilization and delayed repair. Because of associated persistent pulmonary hypertension and/or pulmonary hypoplasia in CDH, medical therapy is focused toward optimizing oxygenation while avoiding barotrauma, using gentle ventilation and permissive hypercarbia. High frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide and extracorporeal membrane oxygenation are used in severe cases, but these treatments do not clearly improve the outcome in neonates with CDH. The usefulness of surfactant and partial liquid ventilation are based in animal model experimentation, because the clinical trials in newborns are little and non-conclusive. Challenges for the future in this thematic area include the need for bigger and better trials of therapy in this field, with long-term outcomes among surviving children.

KEY WORDS: Congenital diaphragmatic hernia; Neonatal surgery; Secondary bibliographic databases; Evidence-based medicine; Evidence-based decision-making.

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es un defecto congénito de la formación y/o cierre del diafragma que permite el paso de parte o la totalidad de las vísceras abdominales a la cavidad torácica, lo que produce dos consecuencias que van a marcar la evolución del recién nacido (RN): hipoplasia pulmonar del pulmón ipsilateral a la hernia e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN) por hipodesarrollo (cuanti y cualitativo) de la vasculatura pulmonar. La incidencia de HDC es variable y se aproxima a un caso por cada 2.000 a 4.000 RN vivos. Afecta en el 80-90% de los casos al lado izquierdo y en aproximadamente en un 7% encontramos otros defectos congénitos asociados⁽¹⁾. Existen diversas alteraciones anatómicas y/o funcionales, derivadas directa o indirectamente de la HDC, que van a ayudar a establecer el pronóstico del RN (en grupos de bajo, medio o alto riesgo) y/o permite cuantificar la probabilidad de supervivencia-mortalidad (Tabla I)^(1,2).

En su manejo han existido diversas tendencias que han ido evolucionando a lo largo de los años. Así, hasta mediados de los años ochenta, era considerada una urgencia quirúrgica, interviniéndose a los RN en las primeras horas de vida, con una mortalidad del 50-60% en las «mejores manos». A partir de 1985 se inició un protocolo de cirugía diferida hasta lograr la estabilización metabólica, hemodinámica y respiratoria, estableciendo como objetivo un cierto grado de hiperventilación (con una $p_a\text{CO}_2 < 40$ mm Hg) para pro-

Tabla I Factores que empeoran el pronóstico en la hernia diafragmática congénita

- Edad gestacional a la que se establece el diagnóstico prenatal, siendo peor el pronóstico cuanto más temprana sea la edad gestacional
- Presencia de polihidramnios
- Asociación a malformaciones congénitas y/o cromosomopatías
- Hipodesarrollo de la masa muscular del ventrículo izquierdo (< de 2 g/kg)
- Relación circunferencia pulmón contralateral/perímetro craneal (lung to head ratio <1)
- Grado de hipoplasia pulmonar
- Presencia y gravedad de la hipertensión pulmonar persistente neonatal
- Bajo peso al nacimiento y baja puntuación del test de Apgar a los 5 minutos
- Presencia del hígado en cavidad torácica
- Índice de McGoan (en ecografía fetal o neonatal, que relaciona la suma de los diámetros de ambas ramas de la arteria pulmonar con el diámetro de la aorta a nivel del diafragma) < 1,8
- Índice de oxigenación > 20-40 en tres determinaciones seriadas
- Cociente $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$

vocar vasodilatación pulmonar a través de la alcalosis respiratoria. Tras la aplicación de esta estrategia, en la que aquellos RN que no lograban los objetivos marcados morían sin cirugía, no se logró una reducción significativa de la mortalidad. En la década de los noventa comenzaron a aplicarse nuevas estrategias ventilatorias (como la ventilación mecánica sincronizada, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria -VAFO-, etc.) y nuevos tratamientos para la HPPN, como la administración de óxido nítrico inhalado (ONi) y la asistencia respiratoria extracorpórea (ECMO), sin lograrse tampoco una reducción significativa de la mortalidad. En la actualidad, con la llegada del nuevo siglo, además de darles la importancia que se merecen a las medidas iniciales de estabilización y reanimación del RN tras el nacimiento, se postula como cambio fundamental la ventilación «suave» y la hipercapnia permisiva, intentando evitar el daño al pulmón hipoplásico y la posibilidad de aire ectópico (neumotórax y/o enfisema intersticial) al pulmón contralateral^(1,3-5).

La variabilidad clínica observada en los últimos años en el manejo de la HDC y la existencia de aspectos claves de la misma, que aun hoy en día siguen siendo controvertidos, hacen necesaria una revisión actualizada de la evidencia científica disponible para intentar aportar luz a los puntos que más controversia han suscitado en el manejo terapéutico de los RN afectados de esta malformación congénita. Algunos aspectos polémicos en el manejo de la HDC son los siguientes^(1,4,5):

- ¿Cirugía precoz o diferida?

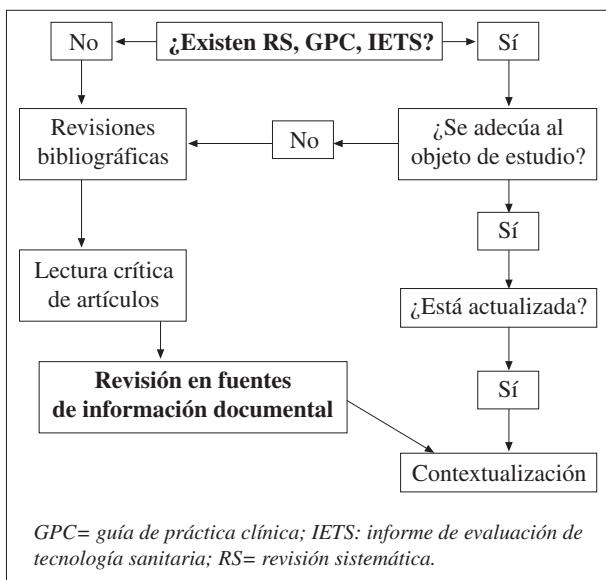


Figura 1. Estrategia de búsqueda para la obtención de evidencia científica.

- ¿Cirugía antenatal o postnatal?
- ¿Ventilación suave o agresiva?
- ¿Ventilación mecánica convencional o VAFO?
- ¿Son útiles otras medidas de soporte respiratorio (ONi, ECMO, surfactante, etc.)?

El objetivo de este artículo es realizar una actualización sobre el manejo terapéutico de la HDC a través de las mejores pruebas científicas (ensayos clínicos -EC-, revisiones sistemáticas -RS-, metaanálisis -MA-, guías de práctica clínica -GPC-, informes de evaluación de tecnologías sanitarias) y que, por tanto, permiten mejores grados de recomendación en nuestra toma de decisiones en la práctica clínica basada en la evidencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una estrategia de búsqueda orientada a artículos sobre el manejo terapéutico (médico-quirúrgico) de la HDC en el RN. Utilizamos como palabra clave el término MESH *diaphragmatic hernia*, sin limitadores de tiempo ni idioma. Con ello pretendemos realizar una búsqueda con alta sensibilidad (muchos artículos, algunos no pertinentes, pero con escasa pérdida de artículos relevantes); para hacer más específica la búsqueda consideramos posteriormente sólo los documentos científicos relacionados con el período neonatal y valoramos los estudios que versan sobre intervenciones terapéuticas. Fecha de búsqueda: mayo de 2005.

Para establecer una búsqueda de información eficiente, planteamos el esquema de la figura 1. Ante toda pregunta clínica cabe plantearse si podemos encontrar la respuesta en las mejores pruebas científicas (RS y/o MA, GPC o informes de evaluación de tecnologías sanitarias), que constituyen las fuentes

Tabla II Clasificación de las fuentes de información bibliográfica en biomedicina

Fuentes de información primaria

- Libros de texto
- Revistas de biomedicina
- Bases de datos bibliográficas:
 - Internacionales = Medline, Embase, etc.
 - Nacionales = Índice Médico Español, etc.

Fuentes de información secundaria

- Divulgar los resultados de investigación relevante sobre un problema clínico concreto:
 - Archivos de temas valorados críticamente
 - Revistas con resúmenes estructurados
- Reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto:
 - Revisiones sistemáticas / metaanálisis
 - Colaboración Cochrane
- Reunir y sintetizar el conocimiento existente sobre todos los aspectos de un proceso clínico completo:
 - Guías de práctica clínica
 - Informes de Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
- Bases de datos de Medicina basada en la evidencia: TRIPdatabase, SUMSearch, etc

de información secundaria más importantes (Tabla II); si obtuviéramos la respuesta a partir de aquí, deberíamos preguntarnos si el estudio se adecúa al objetivo del estudio, si está actualizado y contextualizado respecto a nuestro paciente. La información volcada en las fuentes de información secundaria aún es escasa en el global de la información biomédica, pero de indudable interés al llevar implícita la valoración crítica de las pruebas científicas. Ahora bien, en la mayoría de las ocasiones, para obtener una respuesta deberemos recurrir a la tradicional búsqueda de información en las fuentes de información primaria⁽⁶⁾.

Primer nivel de búsqueda

Fuentes de información secundaria (nacidas al amparo de la Medicina basada en la evidencia -MBE-, se caracterizan por llevar implícita la valoración crítica de los documentos).

Realizamos la búsqueda a través de TRIPdatabase (<http://www.tripdatabase.com>), por «title»:

Obtenemos cuatro documentos «evidence based» pertinentes para nuestro estudio, tres de ellos derivados de alguna de las bases de datos de la Colaboración Cochrane⁽⁷⁻⁹⁾ y un artículo publicado en una revista con resúmenes estructurados⁽¹⁰⁾:

- «Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants»⁽⁷⁾, RS publicada en Cochrane Database of Systematic Reviews.

- «Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors»⁽⁸⁾, MA publicado en la revista *J Pediatr Surg* en el año 2000 y recogido en Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness.
- «The cost-effectiveness of treatment for congenital diaphragmatic hernia»⁽⁹⁾, estudio de evaluación económica publicado en la revista *J Pediatr Surg* en el año 2002 y recogido en NHS Economic Evaluation Database.
- «Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia»⁽¹⁰⁾, EC aleatorizado multicéntrico publicado en *Pediatrics* en el año 1997 y recogida su valoración crítica en la revista secundaria *PedsCCM Evidence-Based Journal Club*.

Aunque TRIPdatabase nos realiza una rápida búsqueda en las fuentes de información secundaria, parece oportuno realizar una búsqueda más dirigida:

- En relación con RS y/o MA, realizamos la búsqueda a través de la Biblioteca Cochrane Plus en español (<http://www.update-software.com/publications/clubplus/>), y obtenemos tres documentos pertinentes en Cochrane Database of Systematic Reviews, todas ellas derivadas del Cochrane Neonatal Group: una RS ya referida en la búsqueda en TRIP⁽⁷⁾ y otras dos RS no específicas de la hernia diafragmática, sino relacionadas con el uso de técnicas de soporte respiratorio en RN con insuficiencia respiratoria grave (siendo uno de los subgrupos de estudios los pacientes con HDC):
 - «Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término»⁽¹¹⁾.
 - «Oxigenación con membrana extracorpórea para el fallo respiratorio severo en niños recién nacidos»⁽¹²⁾.
- En relación con GPC, realizamos la búsqueda a través de los principales centros de almacenamiento internacionales (National Guidelines Clearinghouse: <http://www.guidelines.gov/index.asp> y Canadian Medical Association Infobase: <http://www.cma.ca/cpgs/index.asp>) y nacionales (Guía Salud: <http://www.guiasalud.es/> y Directorio de guías clínicas en español del portal Fistera: http://www.fistera.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp), y no obtuvimos ningún documento pertinente para el objetivo de nuestro estudio.
- En relación con informes de evaluación de tecnologías sanitarias, realizamos la búsqueda a través del International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA: <http://inahta.org/>), y no obtuvimos ningún documento pertinente para el objetivo de nuestro estudio.

Segundo nivel de búsqueda

Fuentes de información primaria (en las que sí es necesario realizar la valoración crítica de los artículos).

Realizamos la búsqueda a través de la principal base de datos bibliográfica internacional (Medline, por medio de su acceso gratuito en Internet, Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) y nacional (Índice Médico Español: <http://bdoc.csic.es:8080/IME/BASIS/ime/web/docu/SF>).

En PubMed, utilizando el término MESH «diaphragmatic hernia» nos devuelve 9053 referencias, pero utilizando el limitador de edad (newborn, birth-1 month) nos proporciona 1.769 registros (fecha de consulta: 4-V-2005); para hacer la búsqueda más específica y con mayor calidad científica utilizamos los limitadores del tipo de publicación: con «randomized controlled trial» nos devuelve un total de 13 documentos, 2 con «meta-analysis» y ninguno con «practice guideline».

Al revisar el título y resumen de estas referencias en PubMed, una gran mayoría no eran pertinentes para el objetivo de nuestro estudio. Recuperamos la mayoría de los documentos encontrados en la búsqueda en fuentes de información secundaria, así como algunos artículos actuales (publicados en los últimos 10 años, aunque principalmente en los últimos cinco) de interés para analizar distintas controversias en el manejo terapéutico de la HDC: aspectos relacionados con la cirugía⁽¹³⁻²⁸⁾, ventilación mecánica⁽²⁹⁻³⁴⁾, otras modalidades de soporte respiratorio⁽³⁵⁻⁴⁷⁾ y factores pronósticos^(2,48-51).

En el Índice Médico Español, utilizando el término «hernia diafragmática congénita» nos devuelve un total de 40 artículos, siendo la mayoría de los trabajos publicados en revistas pediátricas españolas con el diseño de casos clínicos o casuística, si bien algunos de ellos, publicados hace más de 5 años, indagaban sobre las controversias del manejo terapéutico⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

También cabe destacar algún artículo publicado en literatura «gris», como la actualización de Bancalari en un Curso sobre Cardiología Infantil en el año 2003⁽⁵⁾, y algunas revisiones del tema de relativa actualización^(3,4,55).

A partir del análisis y clasificación de las pruebas científicas detectadas, pueden formularse recomendaciones en torno a la idoneidad de las condiciones de adopción de una intervención terapéutica. Los grados de recomendación de la calidad de la evidencia científica se clasifican en tres tipos, en base a los criterios propuestos por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Servicio Catalán de Salud⁽⁵⁶⁾:

- *Buena* (grado A): existe adecuada evidencia científica (procedente de MA, RS y/o EC aleatorizados de muestra grande) para recomendar o desaconsejar la adopción de la intervención terapéutica.
- *Regular* (grado B): existe cierta evidencia científica, pero no concluyente (procedente de EC aleatorizados de muestra pequeña, EC no aleatorizados, estudios de cohorte y/o casos y controles) para recomendar o desaconsejar la intervención terapéutica.
- *Mala* (grado C): existe insuficiente evidencia científica (procedente de series clínicas, estudios transversales, conferencias de consenso y/o comités de expertos no basados en metodología MBE) para recomendar o desaconsejar la intervención terapéutica.

RESULTADOS

No existe, de entrada, la estrategia de búsqueda perfecta, sino la que hemos sabido y podido hacer, que habrá que ir perfeccionando a lo largo del tiempo. Partiendo de esta premisa y limitación, podemos abordar la valoración crítica de las pruebas científicas encontradas respecto al manejo de la HDC a través de las dos fuentes de información bibliográfica⁽⁶⁾:

- En las fuentes de información secundaria, la información más relevante la obtenemos en la Biblioteca Cochrane Plus en español: detectamos tres RS de EC, que constituyen el tipo de diseño con mayor evidencia científica en intervenciones terapéuticas y/o preventivas. Por lo concreto del tema de estudio, no encontramos documentos en forma de GPC o informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Podemos dividir las RS en dos grupos, una específicamente referida al tratamiento quirúrgico de la HDC⁽⁷⁾ y las otras dos versan sobre el papel del ONi y ECMO en el RN con fracaso respiratorio, en donde una etiología muy concreta es la HDC^(11,12):
 - «Corrección quirúrgica tardía *versus* temprana para la hernia diafragmática congénita en recién nacidos»⁽⁷⁾: publicada en el año 1999 (y actualizada en los años 2000 y 2003), incluye un total de 2 EC (aleatorizados o casi-aleatorizados), correspondiendo al estudio de Nio et al⁽¹³⁾ con 32 RN con HDC y al estudio de De la Hunt et al⁽¹⁵⁾ con 54. Debido a la heterogeneidad de estos EC no fue posible realizar MA: mientras que la cirugía «temprana» acaeció antes de las 24 h de vida en ambos estudios (media de 6 y 10 h), el momento de la cirugía «tardía» fue diferente en los dos estudios (media de 173 y 48 h). *Conclusión*: no se han demostrado diferencias significativas en la variable principal (mortalidad) o secundarias (estancia media de ingreso de los supervivientes, uso de ECMO, tiempo de asistencia respiratoria, función pulmonar) entre ambas modalidades de cirugía (temprana *versus* tardía). Se precisaría un EC de mayor tamaño, controlado, aleatorio y multicéntrico, lo que resultará complicado dada la infrecuente presentación de la HDC.
 - «Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término»⁽¹¹⁾: publicada en el año 1999 (y actualizada en el año 2002), incluye un total de 12 EC que incluían RN > 34 semanas de gestación con HPPN de cualquier etiología. Dado que los pacientes con HDC podían responder de forma diferente al resto, en la medida de lo posible se evaluaron por separado: así, el estudio de NINOS⁽¹⁰⁾ se realizó exclusivamente en pacientes con HDC; el resto de los 11 EC, con excepción de Day et al⁽⁵⁷⁾, Kinsella et al⁽⁵⁸⁾ y Clark et al⁽⁵⁹⁾, excluyeron a los RN con HDC. *Conclusión*: se apoya el uso de ONi en las situaciones de insuficiencia respiratoria hipóxica en los RN a término o casi a término que no responden al tratamiento

habitual, con excepción de los RN con HDC (en los cuales los resultados, en relación con incidencia de muerte o necesidad de ECMO, fueron peores que en los controles).

- «Oxigenación con membrana extracorpórea para el fallo respiratorio severo en niños recién nacidos»⁽¹²⁾: publicada en el año 1999 (y actualizada en el año 2002), incluye un total de 4 EC que incluían RN > 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria grave. De forma similar a la RS anterior, y dada las peculiaridades de la HDC, se excluyeron en 2 EC y en los restantes el número de casos fue relativamente pequeños: 1/12 en el EC de Barlett et al⁽⁶⁰⁾ y 35/185 en el EC del UK Collaborative ECMO Trial Group⁽⁶¹⁾. *Conclusión*: globalmente la ECMO llevaría a una mejoría significativa en la supervivencia en los RN a término o casi a término con insuficiencia respiratoria grave, sin aumentar el riesgo de discapacidad importante en los supervivientes; sin embargo, para los RN con HDC la situación es menos clara, con ciertos beneficios sólo a corto plazo.

Cabe reseñar que existe un protocolo de RS en marcha, publicado en el último volumen de Cochrane Library, con el título de «Surfactant for newborn infants with congenital diaphragmatic hernia».

- En las fuentes de información primaria encontramos, a través de PubMed, algunos artículos actuales de interés⁽¹³⁻⁵¹⁾ no detectados en la búsqueda realizada en las fuentes de información secundaria, pero en los que los supuestos efectos beneficiosos de las medidas terapéuticas analizadas (cirugía, ventilación mecánica, otras modalidades de soporte respiratorio) se deben contrastar a través de la valoración crítica de dichos documentos para determinar su validez (o rigor científico), importancia (o relevancia clínica) y aplicabilidad (o utilidad en la práctica clínica)⁽⁶²⁾.

Destacamos los trabajos del grupo de investigación de la Universidad de New York (Buffalo Institute of Fetal Therapy), centrados en el estudio de la fisiopatología y manejo terapéutico médico-quirúrgico de la HDC, principalmente a través de sus estudios de experimentación animal (en corderos)^(16,17,19,36-41). También cabe destacar los trabajos colaborativos llevados a cabo por el Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group de la Universidad de Texas (Division of Maternal Fetal Medicine)^(21,43,46,47,55).

La mayoría de los artículos de interés sobre HDC obtenidos en PubMed están publicados en la revista J Pediatr Surg.

DISCUSIÓN

La toma de decisiones en medicina se sustenta en que el buen juicio médico logre un equilibrio entre el riesgo que comporta toda intervención diagnóstica y/o terapéutica y el beneficio esperable de dicha intervención en un paciente en

concreto, lo que obliga a combinar arte y ciencia, pues no es fácil trabajar con la incertidumbre, coexistir con la iatrogenia ni admitir las limitaciones del conocimiento médico⁽⁶³⁾. Muchas intervenciones terapéuticas en el RN no han sido investigadas adecuadamente para demostrar la eficacia y seguridad y, sin embargo, se utilizan de forma rutinaria en muchas Unidades Neonatales; ejemplos de intervenciones terapéuticas no evaluadas totalmente en el RN y/o que se utilizan pese a ser inefectivas o peligrosas han sido recientemente analizadas⁽⁶⁴⁾: oxigenoterapia al 100% en la reanimación neonatal, aspiración endotraqueal en la reanimación de neonatos teñidos de meconio vigorosos al nacimiento, corticosteroides postnatales en la enfermedad pulmonar crónica, profilaxis antibióticas en los RN con leve hidronefrosis, tratamiento médico y quirúrgico del reflujo gastroesofágico neonatal, etc. Mucho queda por hacer si aún no podemos responder a preguntas básicas (principalmente en la población de prematuros de muy bajo peso) como cuánto oxígeno aplicar en la reanimación neonatal, qué nivel de glucemia consideramos anormal, qué intervalo de PaO₂ y PCO₂ mantener, etc., y sobre todo, qué implicaciones tiene nuestra intervención sobre la mortalidad y morbilidad neonatal. El área de la Peri-Neonatalogía conserva ejemplos de intervenciones terapéuticas que en un momento, aplicando un razonamiento deductivo, se pensó que eran beneficiosas, pero que posteriormente, tras aplicar un razonamiento científico inductivo, no se confirmó tal hecho o resultaron ser perjudiciales. Este razonamiento es aplicable al manejo terapéutico (médico-quirúrgico) de la HDC, más si cabe al ser una entidad nosológica de infrecuente presentación, lo que asocia los problemas inherentes para conseguir un tamaño muestral suficiente en los EC que permitan demostrar diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las variables principales de estudio.

Para mejorar el cuidado de nuestros recién nacidos debemos basar nuestra práctica clínica en las mejores pruebas científicas y realizar toma de decisiones basadas en la evidencia científica, en base a los pasos que propone Muir Gray en su libro *Evidence-Based Healthcare*⁽⁶⁵⁾:

- ¿Este método de investigación es el mejor para contestar a nuestra pregunta clínica estructurada?
- ¿Esta investigación es de calidad científica adecuada?
- ¿cuál es la importancia clínica de los efectos beneficiosos y perjudiciales encontrados?
- ¿Son los resultados de la investigación generalizables a la población general de la que se extrajo la muestra del estudio?
- ¿Son los resultados aplicables a nuestra población?
- ¿Son los resultados relevantes para mi paciente?

Los médicos solemos utilizar la literatura científica como ayuda en la toma de decisiones clínicas de dos formas complementarias: por un lado, mediante el seguimiento o la revisión ordinaria de un tema, y por otro, a través de búsquedas orientadas en función de los problemas. La lectura de ambas fuentes de información es necesaria para estar al día y bien

informado, si bien es necesario que toda publicación se someta a un proceso de evaluación crítica para decidir si la información que aporta es válida, clínicamente relevante y aplicable a los problemas médicos específicos. Es necesario conocer y aplicar ciertas reglas de evaluación y apreciación crítica para distinguir entre soluciones preliminares y definitivas, para separar el grano de la paja. Normalmente, la evidencia original (generalmente en forma de artículos en revistas biomédicas), que sirve más a la ciencia que a la práctica clínica, se publicará, casi siempre, antes de la síntesis de la información científica (generalmente en forma de RS, MA, GPC, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, métodos de consenso, etc.) y que ya nos servirá un poco más a la práctica clínica, y cuyo objetivo es aportar más de ciencia al arte de la medicina.

Así pues, la MBE es una herramienta esencial para ayudarnos en la toma de decisiones clínicas, que viene condicionada por varios factores: la variabilidad en la práctica clínica, la tendencia a un pensamiento fisiopatológico deductivo (frente al inductivo), y el exceso de información científica al que nos vemos sometidos actualmente los médicos (se ha acuñado el neologismo «infoxicación» para su definición)^(6,66). Las fuentes de información secundaria nos proporcionan una síntesis de la información científica validada por medio de la valoración crítica de documentos científicos (Tabla II). De las distintas fuentes de información secundaria analizadas (TRIPdatabase como metabuscador de MBE, RS y/o MA en la Colaboración Cochrane, centros de almacenamiento de GPC, informes en INHATA) sólo detectamos trabajos relevantes para el objetivo de nuestro artículo en Colaboración Cochrane (tres RS)^(7,11,12).

El objetivo de la Colaboración Cochrane es analizar, mantener y divulgar RS de los efectos de la asistencia sanitaria por medio de EC controlados (y si no estuvieren disponibles EC, revisiones de la evidencia más fiable derivada de otras fuentes), para contribuir al impulso de una medicina basada en pruebas, y se difunden sus resultados principalmente a través de *The Cochrane Library*, que incluye diferentes bases de datos^(67,68). Actualmente existen Grupos Colaboradores de Revisión en más de 50 áreas clínicas, siendo los más productivos dos grupos relacionados con la Peri-Neonatalogía, concretamente Pregnancy and Childbirth Group y Neonatal Group.

Precisamente de Cochrane Neonatal Group es de donde obtenemos las tres RS de nuestro estudio sobre distintas modalidades de tratamiento en la HDC: cirugía⁽⁷⁾, ONi⁽¹¹⁾ y ECMO⁽¹²⁾. Destacamos la escasez de EC en la mayoría de las RS analizadas, debido globalmente a la escasez de EC en Neonatología (asociado a los problemas metodológicos y éticos que conlleva esta población de estudio) y, de forma particular, a la infrecuente presentación de la HDC. Además, las características de los EC en la Colaboración Cochrane Neonatal ya han sido previamente analizados⁽⁶⁹⁻⁷³⁾, detectando algunas peculiaridades:

- Pocas RS están fundamentadas en EC controlados que analicen el pronóstico a largo plazo entre los niños supervivientes; la experiencia en ciertas intervenciones terapéuticas en Neonatología (p. ej., oxigenoterapia, dexametasona, indometacina, etc.) nos lleva a la conclusión de que es necesario un correcto seguimiento a medio-largo plazo para estar bien informados de la seguridad de la intervención.
- En la variable principal de valoración (*end point*) de los EC en Neonatología se constata un excesivo uso de variables continuas (que, generalmente, son variables intermedias) y en los que se utilizan variables discretas, éstas generalmente se analizan a corto plazo (< 6 meses, lo que resulta insuficiente para valorar el crecimiento y desarrollo de los neonatos sometidos a la intervención) y se diseñan para detectar reducciones de riesgo importantes (una media del 50%, lo que conlleva que puedan no detectarse efectos terapéuticos modestos, pero importantes)⁽⁷⁴⁾.

Si bien las fuentes de información secundaria tienen un indudable interés en nuestra toma de decisiones basadas en pruebas⁽⁷⁵⁾, es cierto que la información actualmente volcada en estas bases de datos es escasa en relación con la ingente información que podemos obtener de las fuentes de información primaria. Por ello es necesario revisar estas bases de datos, principalmente PubMed (aplicando limitadores de búsqueda con criterios de eficiencia y calidad). Para el objetivo de nuestro estudio obtuvimos algunos artículos de interés en relación con diversas modalidades de manejo terapéutico médico-quirúrgico en la HDC en el RN⁽¹³⁻⁴⁷⁾. Desde un punto de vista de aplicación práctica, y en base a los datos obtenidos de la revisión crítica de la literatura (fuentes de información secundaria y primaria), podemos realizar los siguientes comentarios a las preguntas inicialmente planteadas como controversias en el manejo de la HDC:

¿Cirugía precoz o diferida?

Wung et al⁽¹⁴⁾ publican en 1995 un estudio retrospectivo en el que describen un aumento de la supervivencia y una disminución de la necesidad de ECMO en los RN en los que se retrasaba la cirugía. Azarow et al⁽¹⁸⁾ publican en 1998 la experiencia del grupo de Ontario en una revisión retrospectiva de 223 HDC durante los años 1981-1994: no encontraron diferencia en la supervivencia en los casos de cirugía precoz (años 1981-1984) comparados con aquellos en los que se retrasaba la cirugía hasta la estabilización del RN (años 1985-94). Kamata et al⁽³⁰⁾ publican en 1998 una mayor supervivencia para los casos de HDC que se intervenían precozmente (18/23; 78,3%) respecto a aquellos casos en los que se difería la cirugía (7/18; 38,9%), justificando estos hallazgos porque en este segundo grupo se hallaban los casos «peores» (menor edad gestacional, mayor grado de hipoplasia pulmonar, etc.). The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group⁽²¹⁾ publica en 1998 los resultados de una encuesta multicéntrica (62 hospitales de América del Norte, Europa y Australia, con 461 pacientes con HDC),

con una supervivencia global del 63% y en el que la intervención diferida es la preferida en una gran mayoría de centros. En la revisión realizada por Niramis⁽²⁴⁾ en 2003 detectan un total de 25 estudios (2 EC y 23 estudios retrospectivos) que plantean la disyuntiva entre cirugía precoz o diferida: 14 encuentran diferencias significativas favorables a la cirugía diferida (con estabilización preoperatoria) y en 11 estudios no demuestran diferencias.

Por tanto, no está claro en este momento cuál debe ser la actitud a seguir, y la única RS existente en la actualidad sobre el tema⁽⁷⁾, planteada para responder si mejoraba la supervivencia con la cirugía tardía frente a la cirugía precoz en los RN con HDC, no hay evidencia clara que indique mejoría de la supervivencia en los casos de HDC en los que se retrasa la cirugía hasta la estabilización neonatal, cuando se compara con los casos que se reparan de forma precoz (primeras 24 horas de vida), aunque sólo se incluyeron dos EC pequeños (n= 86 RN) y heterogéneos^(13,15).

Como se aprecia por los ejemplos anteriores, en los últimos años se han venido publicando estudios sobre el tiempo de cirugía de la HDC con distintos resultados, aunque se han venido postulando mejores resultados de supervivencia en los casos de HDC en los que la cirugía se retrasaba hasta estabilizar metabólica, respiratoria y hemodinámicamente al RN^(21, 24). A pesar de no encontrar suficiente evidencia científica respecto a este punto, parece «razonable» retrasar la cirugía unos días (entre 3 y 5 días dependiendo de los autores) hasta que se produzca la caída de las resistencias vasculares pulmonares y buen estado ventilatorio con picos de presión y necesidades de FiO₂ bajos. Si hemos necesitado usar VAFO, esperearemos a pasar a ventilación convencional con picos menores de 25 cm H₂O (grado de recomendación: C, basado en series clínicas y opinión de expertos; RS no concluyente).

¿Cirugía antenatal o postnatal?

En algunas unidades se mantiene el uso de la técnica PLUG (*plug the lung until it grows*) con cirugía intraútero o con la técnica de endoscopia fetal (FETENDO-PLUG), indicándose dicha técnica en aquellos casos de diagnóstico prenatal entre la 22ª y 27ª semana de gestación con hígado herniado en cavidad torácica y lung-to-head ratio (LHR) < 1^(22,23,26,27). Su fundamento es que la oclusión de la tráquea, realizada con un clip o con balón intratraqueal, revierte la hipoplasia pulmonar en modelos animales por acción de la distensión alveolar y concentración de sustancias inductoras del crecimiento y maduración-branching- como los TGF en el líquido intrapulmonar. Merece la pena mencionar también la técnica EXIT (*ex-utero intrapartum treatment*), complementaria del FETENDO-PLUG y usada para retirar el tapón traqueal al nacimiento, usando la placenta como soporte hemodinámico y respiratorio, hasta que la vía aérea ha sido liberada y asegurada. El grupo europeo impulsor de la cirugía fetal^(26,27), ha reportado la necesidad de una segunda fetoscopia para retirar el balón en vez de hacerlo por un procedimiento EXIT.

En el EC aleatorizado realizado en la Universidad de California⁽²³⁾ para comparar la evolución, en RN diagnosticados de HDC entre la semana 22ª y 27ª de gestación, con tratamiento con oclusión traqueal (FETENDO-EXIT) o cuidados estándar postnatales, se comprobó que el grupo tratado con oclusión traqueal no mejoró la supervivencia (8/11; 73%) ni la morbilidad, respecto al grupo que se trató tras el nacimiento (10/13; 77%). Si bien en este trabajo de Harrison et al⁽²³⁾ no se trataron los casos más graves con LHR<1 (sino que la mayoría estaban entre 1 y 1,4), y la técnica fetoscópica se hizo con exposición uterina y puertos de 5 mm (obteniendo rotura prematura de membranas en el 100 % de los casos tratados y gran prematuridad, que sesga la supervivencia); por el contrario, el grupo europeo realiza la técnica en casos con LHR<1, de forma percutánea y entrada de 3 mm, con buenos resultados^(26,27).

Así pues, hoy en día la cirugía fetal *in utero* no ofrece claras ventajas sobre la cirugía neonatal en la práctica habitual (grado de recomendación: B, basado en EC aleatorizado de pequeño tamaño y series clínicas).

¿Ventilación suave o agresiva?

Kays et al⁽³¹⁾ publican en 1999 su experiencia en la Universidad de Florida, comparando dos grupos de RN con HDC en estudio retrospectivo (grupo 1, años 1983-1988, y grupo 2, años 1988-1992) y un tercer grupo en estudio prospectivo (años 1992-1999) con el objetivo de evaluar el impacto de una estrategia ventilatoria nueva sobre la supervivencia de los RN con HDC, comparándola con los casos previos a 1992. En el grupo 1 revisa a 13 RN, en los que se realizó parálisis muscular e hiperventilación como tratamiento de la HPPN y cirugía en las primeras 24 horas de vida (no se contaba entonces con la posibilidad de usar ECMO): se logró una supervivencia del 15%. En el grupo 2 revisa a 16 RN en los que igualmente se realiza parálisis muscular e hiperventilación, pero cuidando los picos de presión para evitar el barotrauma, cirugía diferida (entre el primer y el tercer día de vida) y ya se contaba con ECMO: se logró una supervivencia del 44%. En el grupo 3 se enroló, de forma prospectiva entre 1992 y 1999, a 60 RN a los que trató con manejo ventilatorio en el que se evitaba la hiperventilación y la alcalosis, usando picos de presión entre 20-24 cm H₂O, PEEP de 4-6 cm H₂O y ventilación mecánica convencional sincronizada, sedación suave (con perfusión continua de midazolán), hipercapnia permisiva (paCO₂ 50-60 mm Hg), y reparación quirúrgica diferida hasta estabilización del RN: se logró una supervivencia del 78%.

De forma similar, Boloker et al⁽³²⁾ publican en 2002 su experiencia en Nueva York, tratando con la misma estrategia a 120 RN (es decir, con hipercapnia permisiva, preservación de la respiración espontánea y reparación quirúrgica electiva) y comunicando una supervivencia del 84,5%.

El estudio de Bagolan et al⁽⁴⁶⁾ estudia la evolución de tres grupos históricos en el manejo de la HDC (grupo 1, años

1996-1997, n=19; grupo 2, años 1998-1999, n= 22, y grupo 3, años 2000-2001, n=29). En los dos primeros grupos se usa un protocolo con ONi y VAFO, y en el tercer grupo ventilación «suave» e hipercapnia permisiva, apreciándose en este último grupo un significativo incremento en la supervivencia, con menor tasa de complicaciones (como neumotórax).

En este punto se encuentra, probablemente, la principal revolución del manejo actual de la HDC, ya que la mayoría de los autores^(5,31,32,46) comunican un aumento notable de la supervivencia en RN afectados de HDC (entre 60-80%), ligado a una menor morbilidad respiratoria, al evitar el uso de parámetros ventilatorios agresivos (picos de presión, frecuencia respiratoria, etc.) para lograr hipocapnia que produzca alcalosis respiratoria y ésta, vasodilatación pulmonar. Dicha morbilidad respiratoria está relacionada con daño pulmonar directo en el pulmón hipoplásico y posibilidad de escape aéreo en el contralateral, además de los efectos hemodinámicos derivados de la ventilación con presión positiva intermitente con parámetros agresivos. Entendemos por ventilación «suave» a la ventilación mecánica convencional en la que se usa pico de presión nunca superior a 25 cm H₂O y una PEEP entre 4-6 cm H₂O, para lograr una SatO₂ preductal entre 85-90%, un pH ≥ 7,30 y una paCO₂ entre 55-65 mm Hg. En los casos en los que nos veamos obligados a usar picos mayores de presión, pasaremos a VAFO (grado de recomendación: B, basado en estudios de cohorte).

¿Ventilación mecánica convencional o VAFO?

En este punto se plantea la controversia del uso electivo de VAFO en los RN afectados de HDC, en base a que ésta usa volúmenes tidal pequeños con lo que se produce menor volutrauma, logra un mejor reclutamiento alveolar (punto de partida ideal para mejorar la eficacia del tratamiento con ONi cuando éste se plantee) y mejora la ventilación. Pero Paranka et al⁽²⁹⁾ y Van Meurs et al⁽⁴⁾ comunicaron que, dentro del grupo de RN con fallo hipoxémico por enfermedad respiratoria, los RN afectados de HDC, al pasar de ventilación convencional a VAFO (y tras 6 horas en ella) eran los que peor respondían en cuanto a recuperación de la hipoxemia. El estudio, previamente referido, de Bagolan et al⁽⁴⁶⁾ tampoco apoya el uso de VAFO.

Hoy día se prefiere iniciar el tratamiento ventilatorio con ventilación mecánica convencional sincronizada con los parámetros citados anteriormente, y que se agrupaban bajo la denominación de ventilación «suave» y, cuando ésta fracasa, pasar a VAFO (grado de recomendación: C, basado en series clínicas y opinión de expertos).

¿Son útiles otras medidas de soporte respiratorio: ONi, ECMO, surfactante, ventilación líquida?

- *Uso de ONi.* A pesar de que el ONi ayuda a estabilizar al RN con HDC y a vencer la hipoxemia secundaria a HPPN, y de que su uso sigue estando indicado en el tratamiento de la misma, en un EC aleatorizado y multicéntrico realizado en 13 Unidades de Cuidados Intensivos Neonata-

les de Canadá y EE.UU. por el Grupo de Estudio Neonatal de Oxido Nitríco Inhalado⁽¹⁰⁾ no se ha encontrado reducción en la mortalidad o en la necesidad de ECMO con el uso de ONi en RN con HDC. En la RS de la Cochrane Neonatal Group sobre el uso del ONi en la insuficiencia respiratoria en RN a término o casi a término (> 34 semanas)⁽¹¹⁾ se encontró que el subgrupo de pacientes con HDC es el que peores resultados presenta, incluso peores que en los controles. Al igual que ocurre cuando comentamos del paso de ventilación convencional a VAFO para el tratamiento de la hipoxemia, los RN con HDC son los que peor responden al tratamiento con ONi (grado de recomendación: A, basado en RS).

- *Uso de ECMO.* La supervivencia global de los RN con HDC que pasan por ECMO es, aproximadamente, del 53% (según datos de ELSO-Extracorporeal Life Support Organization- entre los años 1986-2003), siendo el grupo de enfermos con menor supervivencia dentro de los distintos cuadros neonatales con fallo hipoxémico agudo, candidatos a dicha técnica. En la RS de la Cochrane Neonatal Group sobre el uso de ECMO en la insuficiencia respiratoria grave en RN a término o casi a término (>34 semanas)⁽¹²⁾ se encontró que el subgrupo de pacientes con HDC es el que presenta unos resultados favorables menos claros, con ciertos beneficios sólo a corto plazo.

Así pues, hoy en día, el uso de ECMO no se considera la panacea para los casos «perdidos» y tiene sus indicaciones precisas: descompensación con hipoxemia preductal grave y shunt derecho-izquierdo secundario a HPPN, no lograr SatO₂ > 85%, fracaso del ONi, fallo del soporte inotrópico, fallo de la apertura del ductus con prostaglandina E1 (grado de recomendación: A, basado en RS).

- *Uso de surfactante.* En la actualidad, la mayoría de los estudios sobre el uso de surfactante en el tratamiento de la HDC están realizados en modelos de HDC en animales por el grupo del Buffalo Institute of Fetal Therapy^(36,38,39,41), quienes comunican buenos resultados cuando se asocian surfactante y ONi⁽³⁶⁾.

El estudio realizado por Van Meurs et al⁽⁴⁷⁾ comparó los resultados en dos cohortes de RN a término con HDC, uno tratado con surfactante (n=192) y otro no (n=330): la cohorte tratada con surfactante precisó menos necesidad de ECMO y presentación de enfermedad pulmonar crónica, pero también una menor supervivencia.

Estamos a la espera de que vea la luz, como RS, el actual protocolo sobre el uso de surfactante en la HDC, pero los resultados actuales no apoyan el uso de surfactante en RN con HDC (grado de recomendación: B, basado en estudios de cohortes y experimentación animal).

- *Uso de ventilación líquida parcial.* De momento, los resultados con esta terapéutica en la HDC proceden de estudios de experimentación animal^(37,40) o de EC en neonatos con pequeño tamaño muestral (13 pacientes) y resultados no concluyentes⁽⁴⁵⁾, por lo que no se pueden extra-

er conclusiones. Actualmente, se realiza distensión pulmonar con perfluorocarbono (ventilación líquida) y ECMO durante los primeros días, lo cual permite el desarrollo del pulmón y luego pasar a ventilación mecánica. Los resultados actuales no apoyan el uso de ventilación líquida parcial en RN con HDC (grado de recomendación: B, basado en EC de pequeño tamaño y experimentación animal).

Para realizar una atención sanitaria basada en pruebas se necesita cumplir cuatro etapas en la «evidencia» científica (generación, síntesis, implementación y evaluación)⁽⁷⁶⁾, en la que es necesario tener en cuenta que la práctica clínica no es un fenómeno exacto y reproducible. En la toma de decisiones existe gran variabilidad entre médicos ante un mismo proceso y de un mismo médico ante pacientes diferentes aquejados del mismo proceso: esta incertidumbre en observaciones, percepciones, razonamientos, intervenciones y estilos de práctica se conoce como variabilidad de la práctica clínica. La variabilidad en la práctica clínica es inapropiada cuando existe importante evidencia científica, pero la variabilidad es esperable, e incluso deseable, cuando existe débil evidencia científica. Nos interesa buscar EC y RS (de ahí la importancia de la Colaboración Cochrane), pero también otras fuentes de información secundaria (GPC, informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, etc.), así como estudios comparativos (*benchmarking*) que analicen variaciones en los resultados de unidades asistenciales que aplican distintas pautas de actuación^(77,78). En Neonatología se dispone de una organización que permite realizar *benchmarking* y mejora de la calidad: el Vermont-Oxford Network⁽⁷⁷⁾. Mejorar la calidad de los cuidados neonatales y el pronóstico de los recién nacidos (en nuestro caso, a los RN con HDC) son objetivos que apoyan todos los neonatólogos y cirujanos pediátricos, para lo cual es preciso realizar la toma de decisiones en la práctica clínica basándose en las mejores pruebas científicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinhorn RH, Hollands CM. Congenital diaphragmatic hernia. e-Medicine [en línea] [fecha de consulta: 4-V-2005]. URL disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2603.htm>
2. Dos Santos LR, Maksoud-Filho JG, Tannuri U, Andrade WC, Maksoud JG. Prognostic factors and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* (Rio J) 2003;**79**:81-6.
3. Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:911-5.
4. Van Meurs K, Short BL. Congenital diaphragmatic hernia: The neonatologist's perspective. *Pediatr in Review* 1999;**20**:e79-e87.
5. Bancalari E. *Estado actual de la hernia diafragmática*. Conferencia en el IX Curso Internacional de Cardiología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 2003.
6. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003;**59**:259-73.

7. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. *Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants*. In The Cochrane Library 2005, Issue 1.
8. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000;**35**:1187-97. DARE abstract 20001786 [en línea] [fecha de consulta: 4-V-2005]. URL disponible en: <http://agatha.york.ac.uk/online/dare/20001786.htm>.
9. Poley MJ, Stolk EA, Tibboel D, Molenaar JC, Busschbach JJV. The cost-effectiveness of treatment for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:1245-52. NSH EED abstract 20021631 [en línea] [fecha de consulta: 4-V-2005]. URL disponible en: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/nhseed/20021631.htm>
10. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;**99**:838-45. The PedsCCM Evidence-Based Journal Club [en línea] [fecha de consulta: 4-V-2005]. URL disponible en: http://pedscm.wustl.edu/EBJ/THERAPY/Neonatal-DH_nitric.html
11. Finner NN, Barrington KJ. *Óxido nítrico para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1.
12. Elbourne D, Field D, Mugford M. *Oxigenación con membrana extracorpórea para el fallo respiratorio severo en niños recién nacidos* (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1.
13. Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomised trial of delayed vs immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:618-21.
14. Wung JT, Shani R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration and no chest tube. *J Pediatr* 1995;**30**:406-9.
15. De la Hunt MN, Madden N, Scout JE, Matthews JN, Beck J, Sadler C, et al. Is delayed surgery really better for congenital diaphragmatic hernia?: a prospective randomized clinical trial. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:1554-6.
16. O'Toole SJ, Sharma A, Karamanoukian HL, Holm B, Azizkhan RG, Glick PL. Tracheal ligation does not correct the surfactant deficiency associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:546-50.
17. Karamanoukian HL, O'Toole SJ, Glick PL. «State-of-the-art» management strategies for the fetus and neonate with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol* 1996;**16**(2 Pt 2 Supl):S40-7.
18. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia-a tale of two cities: The Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:395-400.
19. O'Toole SJ, Karamanoukian HL, Irish MS, Sharma A, Holm BA, Glick PL. Tracheal ligation: the dark side of in utero congenital diaphragmatic hernia treatment. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:407-10.
20. Langer JC, Filler RM, Bohn DJ, Shandling B, Ein SH, Wesson DE, et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? *J Pediatr Surg* 1988;**23**:731-4.
21. Clark RH, Hardin WD Jr, Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR Jr, et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:1004-9.
22. Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA, Kitterman JA, Filly RA, Albanese CT. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:1012-20.
23. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;**349**:1916-24.
24. Niramis R. Technology assessment for management of congenital diaphragmatic hernia: immediate versus delayed surgery. *J Med Assoc Thai* 2003;**86**(Suppl 3):S727-33.
25. Keller RL, Hawgood S, Neuhaus JM, Farmer DL, Lee H, Albanese CT, et al. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2004;**56**:818-25.
26. Peiró-Ibáñez JL, Gratacós E, Carreras E, Lloret J, Torán N, Salcedo S, et al. Tratamiento intrauterino de la hernia diafragmática congénita grave. Protocolo europeo de colaboración. *Cir Pediatr* 2004;**17**:1-2.
27. Deprest J, Gratacós E, Nikolaidis KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**:121-126. [Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**:594].
28. Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:36-46.
29. Paranka MS, Clark RH, Yoder BA, Null DM Jr. Predictors of failure of high frequency ventilation in term infants with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1995;**95**:400-4.
30. Kamata S, Usui N, Ishikawa S, Okuyama H, Kitayama Y, Sawai T, et al. Prolonged preoperative stabilization using high frequency oscillatory ventilation does not improve the outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998;**13**: 542-6.
31. Kays DW, Langham MR Jr, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann Surg* 1999;**230**:340-8.
32. Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:357-66.
33. Hirschl RB, Philip WF, Glick L, Grenspan J, Smith K, Thompson A, et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:283-9.
34. Chess PR. The effect of gentle ventilation on survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2004;**113**:917.
35. Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:407-12.
36. Karamanoukian HL, Glick PL, Wilcox DT, Rossman JE, Holm BA, Morin FC 3rd. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. VIII: inhaled nitric oxide requires exogenous surfactant therapy in the lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:1-4.

37. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Leach C, Morin FC 3rd, Fuhrman BP. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allows nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med* 1995;**23**:1858-63.
38. O'Toole SJ, Karamanoukian HL, Morin FC 3rd, Holm BA, Egan EA, Azizkhan RG, et al. Surfactant decreases pulmonary vascular resistance and increases pulmonary blood flow in the fetal lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:507-11.
39. O'Toole SJ, Karamanoukian HL, Sharma A, Morin FC 3rd, Holm BA, Azizkhan RG, et al. Surfactant rescue in the fetal lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:1105-8.
40. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Morin FC 3rd, Fuhrman BP, Leach C. Partial liquid ventilation and nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:1211-5.
41. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Holm BA. Contributions by individual lungs to the surfactant status in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 1997;**41**:686-91.
42. Al-Hathal M, Crankson SJ, Al-Harbi F, Ahmed G, Tawil K. Congenital diaphragmatic hernia: experience with preoperative stabilization and delayed surgery without ECMO and inhaled nitric oxide. *Am J Perinatol* 1998;**15**:487-90.
43. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 1999;**34**: 720-5.
44. Harrington KP, Goldman AP. The role of extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 2005;**14**:72-6.
45. Hirschl RB, Philip WF, Glick L, Greenspan J, Smith K, Thompson A, et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborn with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:283-9.
46. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giordano C. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:313-8.
47. Van Meurs K; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004;**145**:312-6.
48. 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**:141-5.
49. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S, Canadian Neonatal Network. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:657-60.
50. Ontario Congenital Anomalies Study Group. Apparent truth about congenital diaphragmatic hernia: a population-based database is needed to establish benchmarking for clinical outcomes for CDH. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:661-5.
51. Heling KS, Wauer RR, Hammer H, Bollman R, Chaoui R. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome of neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;**25**:112-8.
52. Lloret J, Boix Ochoa J, Marhuenda C, Vera J. Análisis de factores pronósticos en la hernia diafragmática congénita: ¿pueden modificar nuestra actitud terapéutica? *Cir Pediatr* 1993;108-10.
53. Salas Hernández S, Díaz González C, Baquero Cano M, López Gutiérrez JC, Lassaleta Carballo L, Pérez Rodríguez J, et al. Hernia diafragmática congénita (HDC): ¿qué medidas terapéuticas son necesarias? *An Esp Pediatr* 1994;**40**:19-23.
54. Gibert Agullo A, Moreno Hernández J, Balagué Galito E, Iriondo Sanz M, Lizarraga Vidaurreta I, Riverola de Veciana A, et al. Hernia diafragmática congénita: análisis de dos formas de tratamiento. *An Esp Pediatr* 1997;**46**:477-82.
55. Doyle NM, Rally KP. The CHD Study Group and advances in clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2004;**28**:174-84.
56. Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;**105**:740-3.
57. Day RW, Lynch JM, White KS, Ward RM. Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1996;**98**:698-705.
58. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock De, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;**131**: 55-62.
59. Clark RH, Keuser TJ, Walker MW, Southgate MS, Huckaby JL, Perez JA, et al, for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension on the newborn. *N Engl J Med* 2000;**342**:469-74.
60. Barlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics* 1985;**76**:479-87.
61. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK Collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996;**348**:75-82.
62. González de Dios J. Lectura crítica de documentos científicos. *An Pediatr Contin* 2003;**1**:51-5.
63. Barsky AJ. The paradox of health. *N Engl J Med* 1988;**318**:414-8.
64. Ambalavanan N, Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. *Clin Perinatol* 2003;**30**:305-31.
65. Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare. *How to make Health Policy and Management Decisions*. Ed Churchill Livingstone (2nd edition) 2003.
66. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): «infoxicación» e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003;**59**:246-58.
67. López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. La Colaboración Cochrane. *Med Clin (Barc)* 1996;**107**:581-55.
68. González de Dios J. Fuentes de información en Pediatría: ¿dónde encontrar las mejores evidencias de la bibliografía? (III) Colaboración Cochrane y revistas con resúmenes estructurados. *Pediatr Integral* 2000;**5**:657-62.

69. Sinclair JC, Haughton DE, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Cochrane neonatal systematic reviews: a survey of the evidence for neonatal therapies. *Clin Perinatol* 2003;**30**:285-304.
70. González de Dios J. Análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane Neonatal: importancia en la toma de decisiones basada en pruebas en Neonatología. *An Pediatr (Barc)* 2004;**60**:417-27.
71. González de Dios J. Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal. *Rev Esp Pediatr* 2004;**60**:194-210.
72. González de Dios J. Toma de decisiones en Neurología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Neurol (Barc)* 2005;**40**:453-9.
73. González de Dios J. Toma de decisiones en Cardiología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Act Pediatr Esp* (aceptado).
74. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized trials. *J Pediatr* 2001;**138**:76-80.
75. González de Dios J. Toma de decisiones en la práctica clínica: del modelo tradicional al nuevo modelo basado en pruebas. *Pediatr Integral* 2003;**Nº especial 6**:19-26.
76. Henderson-Smart DJ, Osborn D, Evans N, Beeby P, Jeffery H. Do we practice evidence-based care in our neonatal intensive care units? *Clin Perinatol* 2003;**30**:333-42.
77. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: Evidence-Based Quality Improvement for Neonatology. *Pediatrics* 1999;**103**:350-9.
78. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;**106**:1070-9.