

ORIGINAL

Hernia diafragmática congénita: relación entre el tamaño del defecto y evolución. Experiencia en un centro de referencia

Jesica Cecilia Otaño^a, Victoria Murua^a, Julieta Rugilo^a, Aixa Reussmann^b, Camila Gonzalez Rührnschopf^b, Diana Fariña^a y Gisela Lujan Salas^{a,*}

^a Área de cuidados Intensivos neonatales, Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Cirugía general, Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 1 de febrero de 2024; aceptado el 29 de abril de 2024

PALABRAS CLAVE

Hernia diafragmática congénita;
Tamaño del defecto;
Evolución

Resumen

Introducción: La hernia diafragmática congénita (HDC) continúa siendo un desafío terapéutico en el periodo neonatal. La clasificación quirúrgica según el tamaño del defecto, recomendado por el *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group* (CDHSG), se utiliza para estadificar en los centros de referencia; los defectos de mayor tamaño se asocian con peores resultados. El objetivo de este estudio es describir y comparar la morbilidad al egreso hospitalario de recién nacidos operados de HDC, según la estadificación quirúrgica del defecto propuesta por el CDHSG. **Material y métodos:** Se seleccionó una población de pacientes con HDC que ingresaron al Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan entre el año 2012 y 2020, analizándose la distribución, morbilidad y mortalidad asociadas al tamaño del defecto. Se realizó un análisis descriptivo, con medidas de tendencia central y dispersión, análisis bivariado y multivariado. **Resultados:** Ingresaron 230 pacientes con diagnóstico de HDC, 158 pacientes fueron operados. Se evidenció que los defectos clasificados como C y D presentaron mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica (EPC) (OR 5,3 [IC 95% 2,2-13,4] $p < 0,0000$), mayor requerimiento de ECMO (OR 3,9 [IC 95% 1,3-12,8] $p < 0,005$) y aumento en la incidencia de quilotórax (OR 2,1 [IC 95% 0,8-6,4] $p < 0,10$), con respecto a los defectos de menor tamaño, A y B. En el análisis multivariado se observó que los defectos de mayor tamaño (C-D), se asocian con EPC de forma independiente y estadísticamente significativa (OR 4,19 [IC 95% 1,76-9,95]).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsalassenator@gmail.com (G.L. Salas).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.04.014>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Congenital diaphragmatic hernia;
Defect size;
Outcomes

Conclusiones: Estadificar el tamaño del defecto según la clasificación del CDHSG en el acto quirúrgico, unifica criterios de atención y predice la evolución y complicaciones de estos pacientes durante la internación.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Congenital diaphragmatic hernia: relationship between defect size and outcome. Experience in a reference centre

Abstract

Introduction: Congenital diaphragmatic hernia (CDH) remains a therapeutic challenge. The surgical classification recommended by the Congenital Diaphragmatic Hernia study group (CDHSG), based on the size of the defect, is used for staging in reference centres. Larger defects are associated with poorer outcomes. Our aim was to describe and compare the morbidity at hospital discharge of newborns who underwent surgical correction of CDH at the Juan P. Garrahan, according to the surgical staging of the defect proposed by the CDHSG.

Material and methods: The study included patients with CDH admitted to the Juan P. Garrahan Hospital between 2012 and 2020, and we analysed the distribution, morbidity and mortality associated with the size of the defect. We carried out a descriptive analysis, calculating measures of central tendency and dispersion, and bivariate and multivariate analyses.

Results: A total of 230 patients with CDH were admitted and 158 underwent surgery. We found that defect sizes C and D sizes were associated with an increased risk of chronic pulmonary disease (CPD) (OR, 5.3; 95% CI, 2.2-13.4; $P < .0000$), need of extracorporeal membrane oxygenation (OR 3.9; 95% CI, 1.3-12.8; $P < .005$) and chylothorax (OR, 2.1; 95% CI, 0.8- 6.4; $P < .10$). The multivariate analysis revealed that a large defect size (C-D) was independently and significantly associated with CPD (OR 4.19; 95% CI, 1.76-9.95).

Conclusion: Staging the defect according to de CDHSG classification during surgery allows the application of uniform management criteria and the prediction of patient outcomes and complications during the hospital stay.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hernia diafragmática congénita (HDC) es un defecto caracterizado por la ausencia del cierre diafragmático, la presencia de órganos abdominales en el tórax e hipoplasia pulmonar. La incidencia aproximada es de 1 en 3.000 recién nacidos (RN) vivos. En el 85% de los casos el defecto diafragmático se produce del lado posterolateral izquierdo, 13% del lado derecho, y solo el 2% bilateral. El ascenso de órganos abdominales a la cavidad torácica produce compresión pulmonar y cardíaca, lo que complica el normal desarrollo de estos órganos. La presencia de hipertensión pulmonar, secundaria a la disminución del lecho vascular pulmonar que acompaña a la hipoplasia pulmonar, produce severas complicaciones hemodinámicas con elevada morbimortalidad¹⁻⁶.

La sobrevida es variable y depende de factores propios del paciente, como el grado de hipoplasia pulmonar, la presencia de malformaciones asociadas, prematuridad, Apgar bajo o síndromes genéticos⁷⁻¹⁰. Entre los factores que influyen con la evolución de estos pacientes se describen el correcto manejo perinatal, en un centro con la complejidad necesaria y la experiencia profesional para asegurar una calidad de atención adecuada^{9,11}.

Los defectos de mayor tamaño se asocian con mayor mortalidad al compararse con los defectos más pequeños. Las morbilidades específicas en los pacientes que sobreviven al acto quirúrgico y sus complicaciones son diversas. La relación de estas con el tamaño del defecto continúa siendo un área de interés en esta compleja enfermedad^{12,13}.

El objetivo de este estudio es describir y comparar la morbilidad al egreso hospitalario de RN operados de HDC en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, según la estadiificación quirúrgica del defecto propuesta por el *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group* (CDHSG).

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se incluyeron todos los pacientes operados de HDC, admitidos en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2020.

El Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan es un centro de referencia para recién nacidos con HDC, nivel IIIb. Desde el año 2012

reporta sus datos al CDHSG. Ingresan anualmente entre 25 a 30 pacientes, algunos de ellos derivados de otros centros¹⁴.

Se excluyeron los pacientes no operados, los pacientes operados que fallecieron previo al egreso y los pacientes operados que no fueron clasificados según la estadificación del CDHSG.

El CDHSG es un registro colaborativo, multicéntrico, de pacientes con HDC¹⁵. Este grupo propone la clasificación quirúrgica según el tamaño del defecto observado por el cirujano durante el acto quirúrgico, clasificándose en defectos A, B, C y D, según la observación directa del defecto en orden progresivo. Los defectos de tipo A son los más pequeños, con presencia de más del 90% del hemidiafragma y compromete menos del 10% de la pared costal. Los defectos de tipo B presentan entre un 50-75% del hemidiafragma y comprometen a menos del 50% de la pared costal. Los defectos tipo C presentan menos del 50% del hemidiafragma y comprometen a más del 50% de la pared costal. Los defectos de tipo D son los más grandes, presentan menos de 10% del hemidiafragma y comprometen a más del 90% de la pared costal¹⁶.

Se definieron como variables descriptivas, el peso al nacer (PN), la edad gestacional (EG), sexo, lateralidad del defecto (derecha-izquierda), presencia de diagnóstico prenatal, derivación desde otra institución, presencia de síndrome genético o malformaciones asociadas.

Como variables de resultado se analizaron la presencia de enfermedad pulmonar crónica (EPC), definida como necesidad de soporte respiratorio por más de 30 días, días de nutrición parenteral (NP), los días de internación y el requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Se analizó la presencia de complicaciones, entre ellas, trombosis venosa profunda (TVP), diagnosticada por ecografía doppler, reflujo gastroesofágico (RGE) por diagnóstico clínico y/o radiológico, neumotórax (NTX) diagnosticado por radiología, quilotórax (QTX), diagnosticado por la presencia de líquido pleural de características quílosas, que requiere colocación de tubo de drenaje y tratamiento médico dietético y la presencia de lesiones patológicas en la ecografía cerebral. Se realizó seguimiento de la evolución de los pacientes hasta el egreso hospitalario.

Para el análisis estadístico de las variables numéricas se reportan medidas de tendencia central y su dispersión y porcentaje para variables categóricas. Se utilizó test de Wilcoxon para la comparación de variables numéricas, Kruskal Wallis para análisis de múltiples variables y test de Chi² para variables categóricas. La población se dicotomizó en dos grupos: menor tamaño del defecto (A-B) y mayor tamaño del defecto (C-D). Se realizó análisis bivariado y multivariado, con regresión logística múltiple ajustada por el test de Hosmer Lemeshow. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA SE 12 (StataCorp LP, EE. UU.). El estudio fue aprobado por la Dirección de docencia e investigación y por el Comité de Ética del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Resultados

Durante el periodo de estudio, ingresaron al Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, 230 pacientes con diagnóstico de HDC. Fueron

excluidos 72 pacientes; de estos, 40 fallecieron previo a la cirugía, 25 fallecieron posterior a la reparación quirúrgica, y siete pacientes operados que no fueron clasificados según la estadificación del CDHSG. Se sometieron a análisis a 158 pacientes (Fig. 1).

Las características demográficas de los pacientes se presentan en la tabla 1.

De acuerdo a la estadificación quirúrgica del CDHSG, se observó que los defectos más frecuentemente observados fueron B y C, siendo ambos extremos del tamaño A y D, menos del 10% (Fig. 2).

En la tabla 2 se describen las variables de estudio según el tamaño del defecto.

La mortalidad según el tamaño del defecto pudo evaluarse sólo en 25 pacientes que fallecieron posterior a la reparación quirúrgica. De ellos, el 95% eran defectos C y D.

Se analizaron las morbilidades que aparecieron durante la internación, en relación con el tamaño del defecto. Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño del defecto y la presencia de EPC, QTX, requerimiento de ECMO (Fig. 3).

También se observó una asociación entre tamaño del defecto con días de internación y días de NP (Figs. 4 y 5).

El resto de las variables (RGE, TVP, NTX y ecografía cerebral patológica), no mostraron una asociación estadísticamente significativa.

En el análisis bivariado se evidenció que los defectos C y D presentaron mayor riesgo de EPC (OR 5,3 [IC 95% 2,2-13,4] $p < 0,0000$), requerimiento de ECMO (OR 3,9 [IC 95% 1,3-12,8] $p < 0,005$) y quilotórax (OR 2,1 [IC 95% 0,8-6,4] $p < 0,10$).

En el análisis multivariado, introduciendo las variables EPC, ECMO y quilotórax, se observó que los defectos de mayor tamaño (C y D), se asocian con EPC de forma independiente y estadísticamente significativa (OR 4,19 [IC 95% 1,76-9,95]). El modelo demostró un adecuado ajuste y discriminación, test de Hosmer Lemeshow $p = 0,1$.

Discusión

La HDC continúa siendo un desafío terapéutico. En los últimos años el aumento de la sobrevida en esta patología trajo aparejado un aumento de la morbilidad a largo plazo, entre ellas desnutrición, enfermedad pulmonar crónica y alteraciones del neurodesarrollo, condiciones que afectan la calidad de vida de estos pacientes¹⁷. Este estudio muestra una relación entre tamaño del defecto y morbilidad a corto y mediano plazo. A mayor tamaño del defecto, mayor incidencia de quilotórax, requerimiento de ECMO y EPC. Esta relación se observó tanto en HDC izquierdas como derechas. Esto coincide con reportes de otros autores, donde observan que la morbilidad asociada a defectos grandes, no se ve afectada por la lateralidad¹⁸.

La estadificación propuesta por el CDHSG es una clasificación anatómica que permite unificar los criterios quirúrgicos de gravedad y establece una fuerte asociación con la mortalidad¹². Lally et al., reportaron que esta estadificación en cuatro niveles (A, B, C y D), divididos cada uno según la presencia o no de cardiopatía congénita, se relacionan con una sobrevida del 99 al 39%, en orden decreciente, y una sobrevida del 0% para aquellos pacientes no opera-

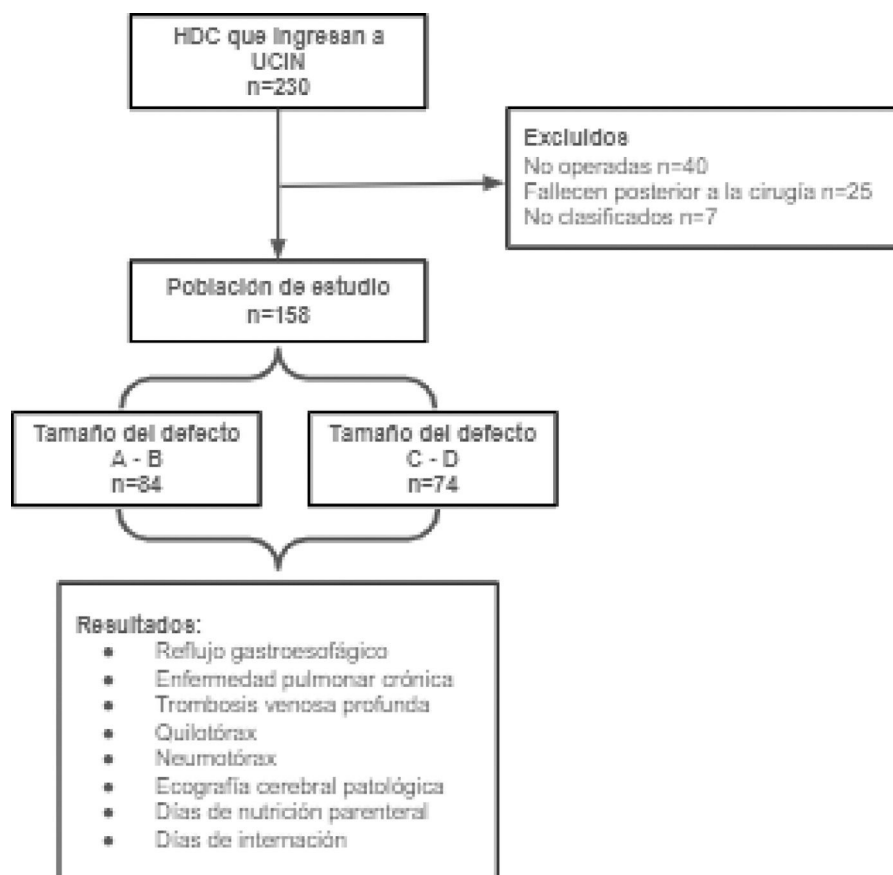


Figura 1 Flujograma de estudio.

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes con HDC

	HDC n = 158
Peso al nacimiento (g)	2.952 (DE +/- 490)
Edad gestacional (semanas)	37,3 (DE +/- 1,6)
Sexo masculino (%)	57
Lado izquierdo (%)	85
Diagnóstico prenatal (%)	64
Pacientes derivados (%)	54
Requerimiento ECMO (%)	22
Síndrome genético (%)	6

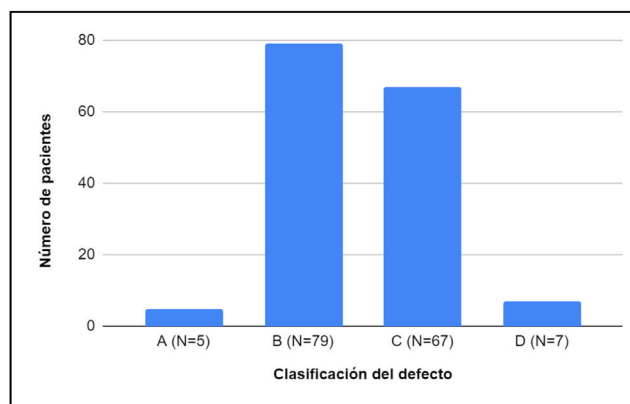


Figura 2 Distribución de los pacientes según el tamaño del defecto observado, expresado como número total de pacientes.

dos. En este mismo estudio concluyen que la estadificación del tamaño tiene el simple objetivo de unificar el reporte y no de ser utilizada como factor predictor de resultado¹⁶. En nuestro estudio, la presencia de cardiopatía congénita es infrecuente, solo dos pacientes presentaron cardiopatía congénita con indicación quirúrgica, ambos casos fallecieron previo al egreso hospitalario, por lo cual fueron excluidos del análisis.

Morini et al., observaron que el tamaño del defecto se relaciona con el grado de alteración del desarrollo, como la presencia de hígado en tórax, las malformaciones cardiacas y otras malformaciones asociadas, concluyendo que el tamaño del defecto podría ser un marcador de la alteración

del desarrollo y, por lo tanto, podría explicar su relación con el resultado¹⁹.

En una revisión sistemática, se observó que las complicaciones pulmonares fueron más comunes en pacientes que se sometieron a reparación de la hernia con parche o que habían ingresado en ECMO. Los pacientes reparados con parche son a menudo los pacientes con los defectos más grandes, razón por la cual la reparación con parche podría ser utilizada como un marcador de gravedad²⁰. El tamaño de defecto se asoció fuertemente con morbilidades específicas.

Tabla 2 Comparación de resultados según tamaño del defecto

	Tipo A	Tipo B	Tipo C	Tipo D	p
RGE (%)	40	77	73	86	0,27
EPC (%)	0	11,5	38,8	714	0,000
TVP (%)	0	10,1	13,6	33,3	0,3
Quilotórax (%)	0	7,6	14,9	57,1	0,002
Neumotórax (%)	0	8,6	4,4	14,3	0,28
Ecografía cerebral patológica (%)	0	5,2	9	14,2	0,62
ECMO (%)	0	7,4	22,4	14,3	0,005
Días de NP*	17 (14-18)	17 (12-29)	27 (19-36)	54 (23-56)	0,0001
Días de internación*	26 (21-45)	45 (27-67)	79 (47-104)	82 (52-147)	0,0000

* Los resultados se expresan como mediana con rango intercuartilo.

RGE: reflujo gastroesofágico; EPC: enfermedad pulmonar crónica; TVP: trombosis venosa profunda; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; NP: nutrición parenteral.

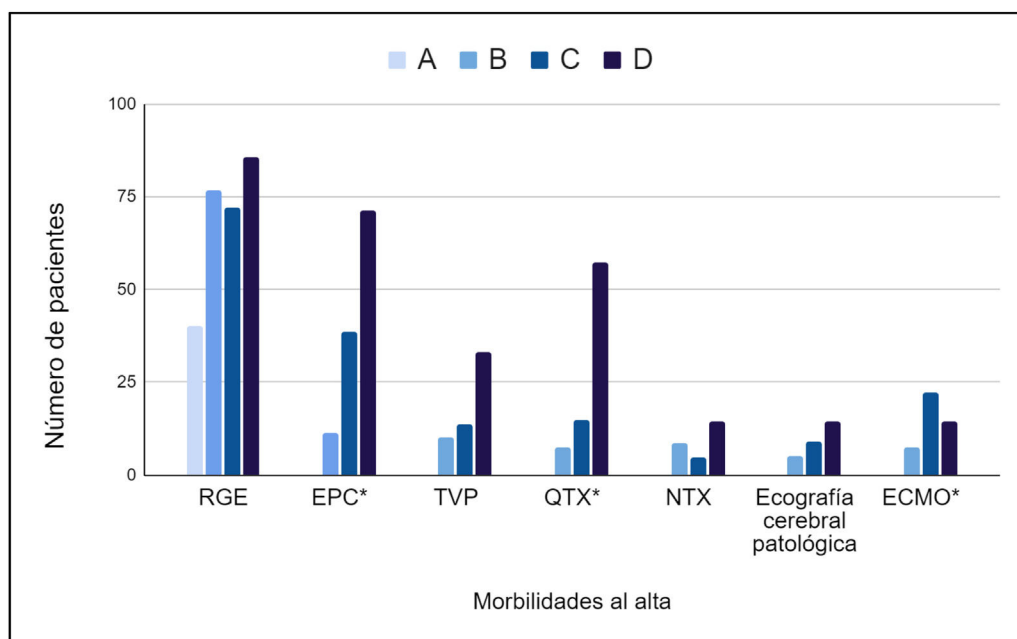


Figura 3 Morbilidad, complicaciones y requerimientos de ECMO, según tamaño del defecto.

RGE: reflujo gastroesofágico; EPC: enfermedad pulmonar crónica; TVP: trombosis venosa profunda; QTX: quilotórax; NTX: neumotórax; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

* $P < 0,05$.

Guglielmetti et al., describieron que el tamaño del defecto es el mayor predictor de requerimiento de funduplicatura esofágica (cirugía de Nissen), por reflujo gastroesofágico grave en el análisis multivariado (OR 6,93 [IC 95% 3,17-17,07] $p < 0,0001$). Esto no se ha observado en nuestro estudio. Si bien la incidencia de RGE es similar a la reportada en este estudio, no se realizó en nuestro centro ninguna funduplicatura en el periodo de estudio y los pacientes recibieron tratamiento farmacológico²¹. Putnam et al., describen en una población de 3.665 pacientes de la base de datos del CDHSG, una asociación entre el tamaño del defecto y la estancia hospitalaria (defecto tipo A, 22 días vs. defecto tipo D, 89 días) así como también mayor morbilidad respiratoria, gastrointestinal y neurológica. En el análisis multivariado mostraron que el tamaño del defecto fue el predictor más importante de la morbilidad al egreso hospitalario.

También realizaron un análisis temporal entre los años 2007 y 2014, describiendo que la morbilidad disminuye en defectos pequeños y se mantiene estable en defectos mayores. Este estudio presenta algunas similitudes con nuestros hallazgos, la morbilidad respiratoria al egreso fue la variable que más fuertemente se asoció al tamaño del defecto en el análisis multivariado. El resto de las variables en nuestro estudio no han llegado a mostrar una asociación estadísticamente significativa, probablemente por el tamaño de la muestra¹³.

En el análisis de la distribución del tamaño del defecto encontrada en nuestro centro, observamos algunas diferencias en comparación con el reporte de CDHSG. Por ejemplo, en nuestro centro los defectos tipo D representan un 5%, mientras que en el CDHSG representan un 13%. Esto también ocurre con los defectos de tipo C, que en nuestro centro

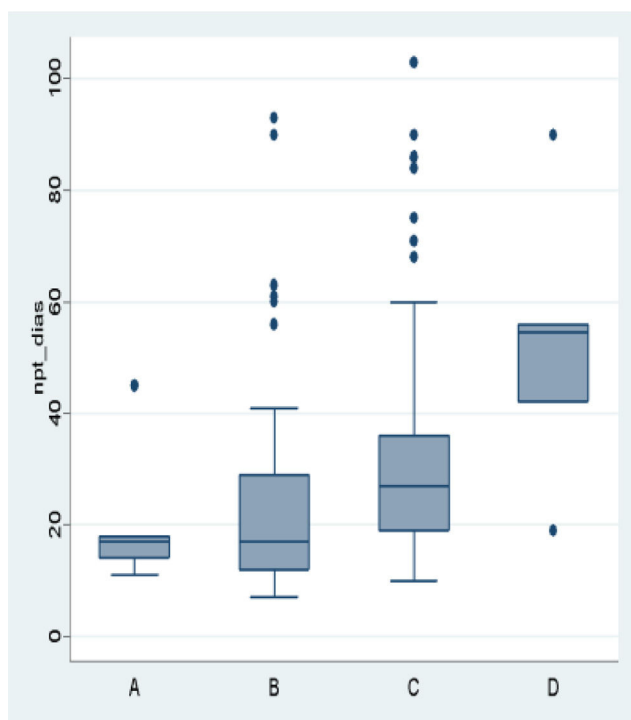


Figura 4 Días de NP (nutrición parenteral) según el tamaño del defecto.

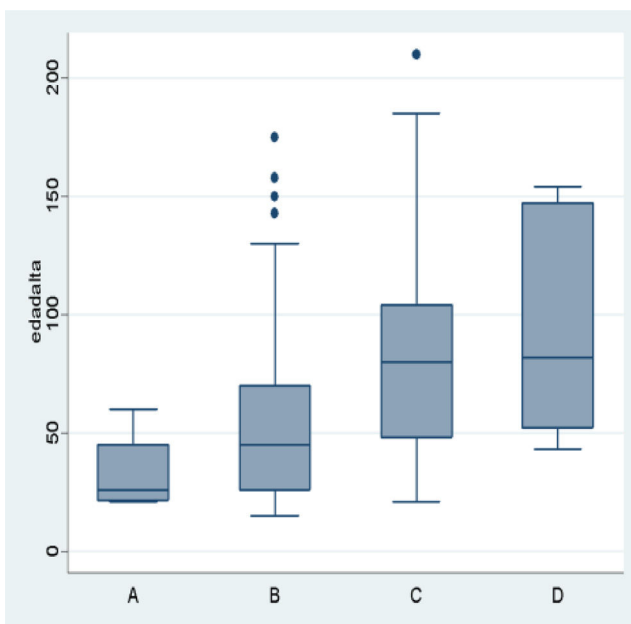


Figura 5 Días de internación según tamaño del defecto.

representan un 37% vs. el 30% del CDHSG. Esto podría explicarse debido a la subjetividad del observador, ya que en nuestro centro solo se considera de tipo D a las agencias diafragmáticas completas^{16,22}.

Entre las fortalezas de este estudio podemos destacar que, por ser un reporte de único centro, se mantiene la homogeneidad en los tratamientos; se cumple con el mismo protocolo en todos los casos y un solo equipo quirúrgico clasificó el tamaño del defecto.

Entre las limitaciones, podemos mencionar que el análisis de la morbilidad se realizó solamente al egreso hospitalario, sin tomar en cuenta la aparición de nuevas morbilidades en el seguimiento a largo plazo. Cabe aclarar que todos estos pacientes son evaluados en la edad pediátrica por el equipo de seguimiento de la institución.

Conclusiones

En este estudio el tamaño del defecto demostró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de EPC, requerimiento de ECMO, quilotorax, días de internación y días de NP.

Estadificar el tamaño del defecto, según la clasificación del CDHSG, unifica criterios de atención y predice la evolución de estos pacientes durante la internación. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes y sus resultados darán cuenta de la capacidad predictiva del tamaño del defecto.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Doung J, Stolar CJH, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr*. 2013;163:114–9.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.036>.
2. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:6, <http://dx.doi.org/10.1186/s40748-017-0045-1>.
3. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout LJ, Vijfhuizen S, Greenough A, et al. Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a randomized clinical trial (The VICI-trial). *Ann Surg*. 2016;263:867–74.
4. Patel M, Bell C, Lally K, Lally P, Katakam LI. Lowest PaCO₂ on the first day of life predicts mortality and morbidity among infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol*. 2019;39:229–36.
5. Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*. 2020;36:415–29, <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-020-04625-z>.
6. Zani A, Chung WK, Deprest J, Harting MT, Jancelewicz T, Kunisaki SM, et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:37, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-022-00362-w>.
7. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*. 2014;134:e413–9.
8. Jancelewicz T, Paton EA, Jones J, Weems MF, Lally PA, Langham MR Jr. Risk-stratification enables accurate single center outcomes assessment in congenital diaphragmatic hernia (CDH). *J Pediatr Surg*. 2019;54:932–6.

9. Jancelewicz T, Langham MR Jr, Brindle ME, Stiles ZE, Lally PA, Dong L, et al. Survival Benefit Associated With the Use of Extracorporeal Life Support for Neonates With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg.* 2022;275:e256-63.
10. Reed-McCullough S, Jnah AJ. Congenital Diaphragmatic Hernia: Core Review and Novel Updates. *Neonatal Netw.* 2021;40:305-12.
11. Luco M, Salas G, Zavala A, Otaño J, Toso A, Reusmann A, et al. Risk-stratified Results among Congenital Diaphragmatic Hernia Patients in Two Large Extracorporeal Membrane Oxygenation Centers in South America. *J Pediatr Surg.* 2023;58:1230-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2023.01.058>.
12. Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2007;120:e651-7, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-3040>.
13. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics.* 2016;138:e20162043.
14. Salas GL, Otaño JC, Cannizzaro CM, Mazzucchelli MT, Goldsmit GS. Hernia diafragmática congénita: predictores posnatales de mortalidad. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118:173-9.
15. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:370-5.
16. Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, et al. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia: an international consensus. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2408-15.
17. Koziarkiewicz M, Taczalska A, Piaseczna-Piotrowska A. Long-term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia-observations from a single institution. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24:500-7.
18. Chock VY, Danzer E, Chung S, Noh CY, Ebanks AH, vvvvvvHarting M.T., et al. In-Hospital Morbidities for Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: The Impact of Defect Size and Laterality. *J Pediatr.* 2022;240:94-101.e6.
19. Morini F, Valfrè L, Capolupo I, Lally KP, Lally PA, Bagolan P. Congenital diaphragmatic hernia: defect size correlates with developmental defect. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1177-82.
20. Heiwegen K, de Blaauw I, Botden SMBI. A systematic review and meta-analysis of surgical morbidity of primary versus patch repaired congenital diaphragmatic hernia patients. *Sci Rep.* 2021;11:12661.
21. Guglielmetti LC, Estrada AE, Phillips R, Staerkle RF, Gien J, Kinsella JP, et al. Congenital diaphragmatic hernias: Severe defect grade predicts the need for fundoplication. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e23383, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023383>.
22. Hunter CE, Saenz ZM, Nunez D, Timsina L, Gray BW. Inter- and Intra-rater Reliability of A Grading System for Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size. *J Surg Res.* 2019;233:82-7.