

**HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE  
Dr. "Antonio Luaces Iraola"  
CIEGO DE AVILA**

**TÍTULO: Comportamiento de la Hernia Diafragmática Congénita en el niño menor de tres meses. (1988-2008).**

**Autor: Dr. Andrés Enrique Pina Rodríguez**  
Especialista de primer grado en M G I.  
Residente de Neonatología.

**Tutor: Dra. Marlene Pérez Randolpho.**  
Especialista de primer grado en Pediatría.  
Profesora Instructora.

**Asesores:**

**Dra. Blanca Rosa Rodríguez Núñez.**  
Especialista de segundo grado en Cirugía Pediátrica.  
Profesora Auxiliar.  
MSc. Urgencias Médicas.

**Dra. Mercedes Martínez Martínez.**  
Especialista de primer grado en Neonatología.  
Profesora instructora.  
MSc. Atención Integral al Niño.

**Trabajo de terminación de residencia para optar por el título de  
Especialista de primer grado en Neonatología.**

**- 2010 -**

## **PENSAMIENTO.**

Hay en el mundo un solo niño bello y lo tiene cada madre.

José Martí.

## **DEDICATORIA.**

A mis hijos: ISAAC Y OBED.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Doy gracias a DIOS por concederme la bendición de la vida, por haber puesto en mi corazón el servir a la humanidad a través de esta profesión, por permitirme la dicha de tratar a seres humanos tan importantes como lo son los niños para cada padre y madre, por haberme dado fuerzas, dedicación y amor para la realización de este trabajo.

A mis padres por sus constantes preocupaciones por mi bienestar.

A mis hijos por el tiempo que me concedieron para la realización de este trabajo.

A mi esposa por su apoyo constante y su comprensión.

A mis hermanos por sus preocupaciones, así como mi cuñado y mi cuñada.

A la doctora Mercedes por su valiosa ayuda y su apoyo constante.

A la doctora Marlene por sus precisos y valiosos consejos.

A la doctora Blanca por haberme concedido el honor de ser una de mis asesoras.

Al Dr. Fernando por su preocupación por nuestra superación.

A la doctora Midiala por sus enseñanzas, por su apoyo y por ser una excelente consejera.

A la doctora Glisbet por inspirarme a seguir adelante en todo momento.

A la doctora Ketty por ser de vital apoyo en momentos difíciles.

A la doctora Ana por trasmitirme experiencia y haberme permitido adquirir habilidades en esta especialidad.

A las doctoras Leticia y Malvis por constante apoyo y preocupaciones por mi desempeño profesional.

A mis compañeras de residencia las doctoras Yonaika, Yaqueline y Adriana por su apoyo.

A las enfermeras Acelia y Gertrudis por su dedicación y amor por el trabajo en esta sala y por sus sabios y oportunos consejos.

A mis hermanos en la fe de la primera Iglesia Bautista Ciego de Ávila por sus preocupaciones y sus oraciones constantes.

A todas las personas que de cualquier forma me ayudaron.

Para todos mis sinceros agradecimientos y que DIOS les bendiga mucho.

## **RESUMEN:**

La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) constituye uno de los diagnósticos más fascinantes y frustrantes en las etapas pre y postnatal, asociándose a una alta mortalidad, por lo que se decide realizar la presente investigación con el objetivo de describir el comportamiento de la misma en el niño menor de 3 meses en la provincia Ciego de Ávila (1988-2008). Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal. La muestra incluyó a la totalidad de los niños con el diagnóstico de HDC. Los datos recogidos de las historias clínicas hospitalarias se procesaron y los resultados se expresaron en tablas y gráficos. Todos los pacientes fueron de término, con peso adecuado y el 55,6% fue del sexo femenino. El síndrome de dificultad respiratoria constituyó el debut en el 72,2% de los casos. Las hernias más frecuentes fueron las del lado izquierdo, predominando el grado severo de hipertensión e hipoplasia pulmonar. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico, sólo 2 pacientes no se operaron por no lograrse su estabilización clínica. Más de la mitad egresaron vivos. Los principales factores asociados a la mortalidad fueron la hipoplasia pulmonar y la HTP severas. Se recomienda mejorar la pesquisa prenatal de esta patología para garantizar el adecuado seguimiento de estos pacientes.

Palabras claves: hernia diafragmática, neonato, hipoplasia pulmonar.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
MATERIAL Y MÉTODO.....	26
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	30
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	49
ANEXO.....	56

## **INTRODUCCIÓN:**

La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) es uno de los diagnósticos más fascinantes y frustrantes durante las etapas prenatal y postnatal, ya que a pesar de los avances en su manejo, ésta se asocia a una elevada morbilidad a corto y largo plazo. Constituye una de las patologías más complejas que el neonatólogo debe tratar. Representa alrededor del 8% de todas las malformaciones congénitas mayores y se considera una de las principales causas de distress respiratorio tributarias de tratamiento quirúrgico en neonatos. Su incidencia se estima entre 1 x 2 000 a 1 x 5 000 nacidos vivos (1).

La mortalidad es elevada, oscilando entre un 80% a un 40%, dependiendo si se estudian los casos desde el periodo prenatal o postnatal, respectivamente (2,3). Se trata en general de un recién nacido de término, que en más de un 60% no presenta otras malformaciones (4). La tasa de mortalidad supera el 30% y podría ser más alta aún, si se considera que en algunas oportunidades se produce la muerte fetal antes de llegar a los centros terciarios donde se registran estos casos (1, 3).

La primera reparación exitosa fue reportada en Alemania por Heidenhain en 1905 en un niño de 9 años. En 1925 Hedbolm reportó un 75% de mortalidad en infantes si el defecto no era reparado antes del primer mes de vida, estableciendo de esta manera la necesidad de realizar intervenciones quirúrgicas de urgencia en pacientes con Hernia Diafragmática, sin embargo los resultados eran desalentadores (2, 5).

En 1963, Areechon y Reid describieron hipoplasia pulmonar en HDC y la postularon como causa de muerte de los recién nacidos (6). No se prestó mayor atención a la vasculatura pulmonar de HDC hasta 1971, en que Murdock et al sugieren que la hipertensión pulmonar podría afectar la sobrevivencia de estos recién nacidos (7). Este hallazgo hizo poner mayor atención en la vasculatura pulmonar. A partir de entonces, varios autores demostraron que el poco desarrollo vascular del pulmón afectado era la causa de la hipoplasia pulmonar, principal afección que acompaña, en mayor o menor grado, a la HDC (8- 10).

En 1980, se señaló que la HDC representaba una emergencia fisiológica más que una quirúrgica. Estudios recientes han demostrado que la cirugía no resuelve las alteraciones fisiopatológicas propias de esta patología, la cual se asocia con un deterioro

de la elasticidad pulmonar, que puede mejorarse con estabilización preoperatoria, de ahí que actualmente se esté empleando una estrategia de demora durante un cierto período de tiempo antes de la corrección del defecto, para lograr un nivel mínimo de apoyo respiratorio, documentar la ausencia de hipertensión pulmonar, mostrar una mejoría de la elasticidad pulmonar o demostrar que el aspecto radiográfico del pulmón ha mejorado antes de la reparación (3, 7, 8).

También se han realizado varias intervenciones intraútero por fetoscopia con el objetivo de estimular el desarrollo pulmonar obstruyendo el orificio de la tráquea, pero como todo proceder, a pesar de considerarse poco invasivo tiene inconvenientes como el parto prematuro por lo que aún no se utiliza sistemáticamente, realizándose en muy pocos hospitales del mundo. Hoy sólo se ofrece oclusión traqueal *in útero* a recién nacidos con HDC muy severas (3).

En la actualidad, a pesar de los grandes avances en el manejo de las alteraciones fisiopatológicas producidas por la Hipertensión Pulmonar (principal manifestación asociada de esta patología), con el uso de nuevas modalidades ventilatorias como la Alta Frecuencia Oscilatoria así, como la utilización de la Oxigenación con Membrana Extracorpórea (ECMO), entre otras, la morbilidad y mortalidad continúa siendo elevada (1, 3).

Existen estudios a nivel internacional que reflejan el comportamiento de la Hernia Diafragmática, que según los resultados de los mismos, continúa estableciendo controversias acerca del manejo de los niños con esta patología (3, 6, 8).

Los resultados en el tratamiento de esta patología continúan siendo desfavorables, a pesar de que en los últimos años se han venido modificando las pautas en su manejo y se ha logrado cierta mejoría en los índices de sobrevivencia.

Considerando que este centro es referencia provincial de Cirugía Pediátrica y que a pesar de los avances en el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, aún nacen niños con esta afección, se hace necesario realizar un estudio acerca del comportamiento de la misma que permita identificar algunos factores determinantes en la morbilidad y mortalidad y de esa forma poder establecer nuevas estrategias que permitan seguir mejorando los resultados, contribuyendo al fortalecimiento del Programa Materno Infantil.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

Describir el comportamiento de la Hernia Diafragmática Congénita en el niño menor de tres meses en la Provincia de Ciego de Ávila. (1988 – 2008).

### **ESPECÍFICOS:**

1. Identificar algunas características clínicas de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita tales como:
  - ❖ Edad gestacional.
  - ❖ Sexo.
  - ❖ Peso al nacer.
  - ❖ Forma de presentación clínica.
  - ❖ Edad de diagnóstico.
  - ❖ Tipo de hernia.
  - ❖ Grado de hipoplasia pulmonar.
  - ❖ Grado de hipertensión pulmonar.
2. Describir el tipo de tratamiento utilizado según el grado de hipertensión pulmonar.
3. Determinar el resultado al egreso de los pacientes con HDC.
4. Identificar los principales factores asociados a la mortalidad de estos pacientes.

## **MARCO TEÓRICO:**

La Hernia Diafragmática Congénita constituye una afección frecuente en la infancia. A pesar de ser conocida desde el siglo XVI, no fue hasta comienzos del siglo XX en que se inició el interés clínico por dicha afección. Numerosos trabajos se han escrito al respecto, pudiendo decirse que ha sido en las últimas tres décadas cuando más ha aumentado la literatura médica sobre esta entidad clínica.

### **Definición:**

Podemos definir la hernia congénita del diafragma, como una entidad clínica caracterizada por el paso anormal de una o varias vísceras abdominales a la cavidad torácica, a través de una abertura o dehiscencia congénita del diafragma (1, 2, 12).

### **Historia:**

La primera descripción de hernia diafragmática traumática se atribuye a Sennertus, en 1541. Sin embargo, fue Ambroise Paré quien reportó el primer caso en 1579 (13,14). Riolfi tiene el crédito de ser el primero en reparar con éxito una hernia diafragmática traumática en un paciente con hernia del epiplón. Carter en 1951, Maurice Hood en 1971 y otros más recientemente han publicado revisiones completas sobre la hernia diafragmática traumática en la literatura médica (3, 14, 15).

El primer médico en describir una Hernia Diafragmática Congénita fue Lazarus Riverius. La describió en un examen post mortem de un hombre de 24 años; el caso sólo fue publicado después de su muerte en 1679. Posteriormente, en 1769, Giovanni Battista Morgagni describió el defecto congénito de la parte ventral y lateral derecha del diafragma, el cual lleva su nombre (13). En 1848, el anatomista checoslovaco, Vincent Alexander Bochdalek describió la hernia de contenido intestinal a través del espacio lumbo-dorsal del diafragma (16, 17).

El primer intento de reparación quirúrgica de la Hernia Diafragmática Congénita fue realizado por Nauman en Suecia (1888). En 1889, J. O'Dwyer, MD, llevó a cabo la primera reparación de una Hernia Diafragmática Congénita en un Recién Nacido. El primer éxito de la reparación se produjo en 1905, el paciente tenía 9 años y Heidenhain (Hospital Municipal de Worms, Alemania), redujo la Hernia y cerró el defecto

diafragmático a través de una incisión en la línea media del abdomen. Aproximadamente 20 años más tarde, Carl Hedbolm informó una tasa de mortalidad del 58% en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica de Hernia Diafragmática (5).

En 1921 aparecen las primeras publicaciones de diagnósticos en vida. En el Children Boston Hospital, Ladd y Gross, comunicaron 9 casos curados quirúrgicamente (15).

En 1940, William Ladd y Robert Bruto, basados en el diagnóstico de hernia diafragmática con la historia clínica, examen físico y conclusiones radiológicas con o sin trago de bario, abogaron por la intervención quirúrgica temprana (dentro de las primeras 48h). Bruto describe cierre en dos etapas de la pared abdominal en casos difíciles, con el cierre de la piel y la fascia subcutánea 5 a 6 días más tarde. En 1942, Potter halló una frecuencia de esta patología de un caso cada 2100 nacimientos (15). En 1950, C. Everett Koop y Julián Johnson sugirieron la intervención transtorácica para visualización directa del defecto (18, 19).

### **Embriología:**

En el embrión, durante las primeras semanas, las cavidades torácica y abdominal se comunican libremente. La parte ventral del diafragma tiene su origen en el septum transversum que separa el corazón de las vísceras abdominales. Este tabique se une por detrás con una proliferación de células mesodérmicas del extremo superior del mesenterio dorsal, formando una barrera transversal en la cavidad celómica, pero quedan unas aberturas posteroexternas que reciben la denominación de conductos pleuroperitoneales. Estos conductos se cierran posteriormente por medio de una membrana doble formada por el peritoneo y la pleura. Entre ambas serosas se desarrolla una capa muscular estriada que completa y refuerza la separación entre las cavidades pleural y peritoneal (2, 20).

La formación del diafragma ocurre entre la 4ta y 8va semanas de la vida del embrión cuando el crecimiento es mayor y los cambios de posición están ocurriendo en el corazón y el aparato intestinal. Las tres cavidades mayores, la pericardial, pleural y las bolsas peritoneales se están formando también en este período. La primera indicación de separación del órgano intraembrionario en cavidades separadas ocurre durante la cuarta semana de la vida embrionaria y cuando la parte posterior de las bolsas pericardiales se ensanchan para formar el septum transversum en el que se desarrolla el hígado, al

mismo tiempo el corazón rota posteriormente y dorsalmente para ocupar su futura posición embrionaria. La cavidad pericardial es larga y se comunica con la cavidad peritoneal en desarrollo. Mientras el embrión crece estos canales se estrechan y ocupan una posición dorsal y lateral en la cavidad pericardial. Los pulmones futuros comienzan a formarse y estos canales se convierten en las futuras cavidades pleurales (21).

El desarrollo completo del diafragma se deriva de distintos componentes: (22).

- Tendón central anterior derivado del Septum transversum de Hiss.
- Porción dorsolateral derivadas de las membranas pleuro-peritoneales de Brachet.
- Mesenterio dorsal del esófago primitivo.
- Parte muscular derivada de los grupos musculares torácicos e intercostales.

La falta de algunas de estas capas por cerrar deviene en un defecto mediante el cual el intestino se puede herniar en el regreso a la cavidad abdominal.

El cierre de los canales pleuro-peritoneales ocurre durante la 8ª semana de gestación. Hay varias teorías que lo explican: (23)

Desarrollo progresivo de las membranas pleuroperitoneales.

Las organogénesis hepáticas y adrenales concurrentes son cruciales en este proceso.

Se involucra el mesénquima prehepático. El intestino crece rápido hacia el cordón umbilical en la 5ª semana y retorna al abdomen en la 10ª semana.

Paralelamente ocurre el desarrollo pulmonar, que atraviesa las siguientes fases: (20, 23)

- Embriológico (3 - 6 semanas).
- Pseudoglandular (6 - 16 semanas). Coincide en la 8ª semana con el cierre de los canales pleuroperitoneales.
- Canalicular (16 - 24 semanas).
- Sacular (24 semanas - nacimiento).
- Alveolar (hasta 8 años).

Las teorías propuestas para la maduración pulmonar son las siguientes(23).

1. Integridad del eje (corteza - hipotálamo - hipófisis - suprarrenal).
2. Influencia de los corticoides en la producción del surfactante.
3. Adecuada función tiroidea (TSH, T3, T4).
4. Epinefrina y factor de crecimiento epidérmico.
5. La insulina disminuye la formación y liberación del surfactante

## 6. Factores físicos:

6.1. Espacio intratorácico adecuado.

6.2. Mantenimiento de la dinámica del líquido amniótico normal.

### **Parénquima pulmonar en HDC:**

Se habla de hipoplasia pulmonar cuando el peso del pulmón es inferior al 40% del peso esperado para la edad gestacional, en ausencia de malformaciones mayores. Para estimarlo se ha propuesto el índice pulmonar, que es el cociente entre el peso pulmonar y el peso corporal. En recién nacidos eutróficos, sin malformaciones, es de 0,026 (a las 28 semanas) a 0,021 (recién nacidos) con un límite bajo de 0,016 en prematuros y de 0,013 en niños de término. En mortinatos un índice menor de 0,013 es indicador seguro de hipoplasia. En casos límites tanto el peso absoluto del pulmón como el aspecto histológico son útiles para formular el diagnóstico definitivo. Histológicamente, pueden encontrarse tanto alteraciones en la cantidad de bronquios y alvéolos como en el estado de maduración de los mismos. (24,25). Así se reconocen dos grandes grupos:

a) Hipoplasia con bronquios y alveolos bien conformados, pero con disminución del número.

b) Hipoplasia pulmonar con alteración cuantitativa y cualitativa de bronquios y alveolos; en esta forma el pulmón presenta un aspecto similar al del pulmón de 16 a 20 semanas de gestación. Se asocia de regla a otras malformaciones como defectos del diafragma, malformaciones renales y disrafias. La hipoplasia puede interpretarse en estos casos como consecuencia de los siguientes mecanismos. (26)

1. Disminución del espacio para el desarrollo del órgano, como sucede característicamente en defectos diafragmáticos con prolapso de vísceras abdominales. También en cardiomegalia, defectos de la caja torácica, hidrotórax, ascitis y quistes intratorácicos. Hay casos con hipoplasia bilateral, de tal manera que el factor mecánico no es tan decisivo.

2. Hipoplasia sincrónica con malformaciones orgánicas graves, como anencefalia y raquisquisis y disrafias ventrales. En estos casos hay alteración de la maduración pulmonar.

3. Hipoplasia en oligohidroamnios con o sin malformaciones renales. La relación de estas condiciones no está aclarada. Se ha descrito un defecto en la producción de prolina por el riñón fetal.

4. Hipoplasia con aplasia de la arteria pulmonar o estenosis bronquial congénita. En estos casos se afecta un lóbulo o segmento aislado.

La hipoplasia parece originarse alrededor de las 10 a 12 semanas de gestación, pero también habría casos con alteraciones alrededor de las 20 semanas, especialmente los casos con defectos del diafragma. La mayoría de los pacientes fallece antes del año de vida (24).

La experiencia clínica y los estudios en animales han demostrado que el crecimiento del pulmón fetal es controlado primariamente por fuerzas mecánicas. Si dichas fuerzas se alteran, provocan un crecimiento pulmonar anormal. La fuerza más importante es la distensión o estiramiento. Esta ocurre como estiramiento tónico, en los periodos sin movimientos respiratorios fetales, o como estiramiento repetitivo intermitente durante los movimientos respiratorios fetales (26,27). Además, como factores físicos, son de especial importancia el volumen de líquido pulmonar, el tamaño del espacio intratorácico y el volumen de líquido amniótico (28). Esta fuerza de distensión o estiramiento estaría alterada en HDC, traduciéndose en cambios en la expresión de señales moleculares, las que disminuirían el crecimiento pulmonar. Gracias a estudios in vitro y en animales con HDC-N, se han demostrado algunos cambios en la expresión de señales moleculares en el pulmón, dentro de las que destacan:

- a) Factores de crecimiento, como PDGF-B, IGF-I, IGF-II, bFGF, VEGF y TGF- $\beta$ 1.
- b) Receptores, como EGFR, receptores de glucocorticoides, de hormona tiroidea y de ácido retinoico.
- c) Factores humorales, como PTHRP.
- d) Factores de transcripción, como TTF-1.
- e) Señales intracelulares, como proteína kinasa C (27, 29, 30).

Dentro de todas estas señales moleculares, se ha demostrado que la familia de factores de crecimiento FGF juega un rol destacado en el desarrollo del parénquima pulmonar, factores que están alterados en ratas con hipoplasia pulmonar inducida por nitrofén (31).

Acosta et al demostraron recientemente in vitro que al aportar FGF-10 se pudo rescatar la hipoplasia pulmonar de HDC-N (32).

A través de variaciones en estas señales se produce hipoplasia global con ambos pulmones afectados, pero de mayor severidad en el pulmón ipsilateral a la herniación. Esto produce una disminución en el número de divisiones bronquiales y en el número y madurez de los alveolos. Los neumocitos son disfuncionales provocando una disminución cualitativa y cuantitativa de surfactante (33). En HDC-N se ha evidenciado una distribución anormal de surfactante y una disminución de la proteína de surfactante A (SP-A) y esfingomielina (34 -36).

En este mismo modelo animal de HDC-N, se ha comprobado en los últimos años que el uso de dexametasona prenatal incrementa el crecimiento pulmonar fetal, evidenciado por una mayor síntesis de ADN, surfactante y proteínas de surfactante, mayor contenido de ARN y proteína, y mayor expresión génica de factores de crecimiento como bFGF, TGF- $\beta$ 1 y PDGF en el pulmón hipoplásico (34,37). En este y otros modelos experimentales, el uso de cofactores prenatales como vitamina A y E ha demostrado una disminución en la incidencia y severidad de HDC, y un mayor crecimiento y madurez pulmonar (34, 38,39).

#### **Vasculatura pulmonar en HDC:**

En 1963, Areechon y Reid describieron hipoplasia pulmonar en HDC y la postularon como causa de muerte de los recién nacidos (39). No se prestó mayor atención a la vasculatura pulmonar de HDC hasta 1971, en que Murdock sugiere que la hipertensión pulmonar podría afectar la sobrevivencia de estos recién nacidos (40). Este hallazgo hizo poner mayor atención en la vasculatura pulmonar. En 1971 Kitagawa y colaboradores demostraron que el número de ramificaciones arteriales estaba dramáticamente disminuido y que las paredes de los vasos estaban engrosadas, sugiriendo una hiperplasia de sus células musculares lisas (41). Levin confirmó más tarde que el área vascular total de pulmones con HDC estaba disminuida (42). Luego, Coleman y colaboradores describen en HDC un menor número de arteriolas, arterias engrosadas, menos capilares periféricos, aumento del grosor de la adventicia y una mayor interfase alveolo/capilar (43). Contrariamente a lo esperado, se ha demostrado que pese al mayor grosor de las arterias pulmonares en HDC, éstas no presentan vasoconstricción exagerada e incluso presentan vasoconstricción disminuida (44,45). Hasta ahora, no se

ha estudiado en detalle cómo se desarrollan los vasos pulmonares en HDC, ni tampoco las señales moleculares que regulan su desarrollo.

En los últimos años se ha comenzado a investigar el rol de algunas señales vasculogénicas y angiogénicas en la vasculatura pulmonar de HDC. Se ha descrito un aumento de VEGF en la capa muscular media de arterias pulmonares pequeñas de recién nacidos que fallecen de HDC (35). Recientemente, se ha demostrado in vitro que el estiramiento de células pulmonares fetales, provenientes de animales sometidos a oclusión traqueal, aumenta la expresión de VEGF (36). Que demostró que los niveles de ARN mensajero de bFGF, TGF- $\beta$ 1 y PDGF están disminuidos en pulmones de ratas con HDC-N, pero que estos factores de crecimiento aumentan con el uso de corticoides prenatales (46).

Recientemente, Chinoy y colaboradores reportaron que el receptor EGFR está disminuido en HDC-N, sugiriendo que están comprometidos los mecanismos de transformación mesénquimo-epitelial, mecanismo importante en el reclutamiento de células para la pared de la vasculatura (37).

El importante rol que tienen los factores de crecimiento, sus receptores y algunos factores de transcripción en los procesos de vasculogénesis y angiogénesis, junto con la evidencia inicial que algunos de ellos están alterados en la vasculatura pulmonar de HDC, hace imprescindible una mayor, más profunda y detallada investigación de estas señales en el desarrollo vascular pulmonar de esta patología.

Por la fuerte asociación entre hipertensión pulmonar y HDC se ha estudiado el rol del óxido nítrico (NO) y sus mediadores. En HDC-N se ha descrito una disminución de eNOS, aumento de endotelina-1 y de su receptor ETA, pero sin cambios en su receptor ETB. Debido a que endotelina-1 es un mitógeno de células musculares lisas vasculares, endotelina-1 y su receptor ETA pueden contribuir a la muscularización de arterias pulmonares en HDC. En consecuencia, estos podrían ser bloqueados y utilizados para remodelar la hiperplasia vascular pulmonar en HDC y así revertir la hipertensión pulmonar (32,47). El uso de corticoides prenatales, en HDC-N, favorecería la expresión del receptor ETB y del péptido natriurético, lo que beneficiaría a la vasculatura pulmonar (3, 35, 46).

Probablemente, la vasculatura pulmonar en la HDC está poco desarrollada porque la expresión de señales moleculares como factores de crecimiento, receptores y factores de

transcripción está alterada respecto al pulmón normal. Como consecuencia, se produce una vasculatura poco desarrollada, pero hiperplásica en su capa muscular media y adventicia. La activación o supresión de estas señales son las responsables del mal desarrollo vascular, y por ende, éste es un punto susceptible de ser modificado mediante agonistas y antagonistas del desarrollo vascular pulmonar en HDC, incluyendo el uso de terapia génica (26, 28, 33).

### **Etiología:**

En humanos, la causa de las hernias diafragmáticas congénitas no se conoce. Al parecer, existen algunos factores genéticos no del todo dilucidados. Se han encontrado alteraciones cromosómicas estructurales en 10% a 34% de los diagnósticos prenatales de Hernia Diafragmática Congénita (3). Éstas se han asociado más frecuentemente con duplicaciones y supresiones cromosómicas, como el síndrome de Turner, el síndrome de Down, la trisomía 18 (síndrome de Edward), la trisomía 13 (síndrome de Patau) y la tetrasomía 12p (síndrome de Pallister-Killian) (23, 47). Sin embargo, la mayoría de las hernias diafragmáticas congénitas ocurren de manera aislada sin síndromes asociados. Se han implicado algunos factores como agentes farmacológicos, entre ellos: Insecticidas, Thalidonina, Phenmetrazina, Quinina y Nitrophen. (23). Harrison y colaboradores demostraron que la compresión pulmonar por largo periodo de tiempo durante el desarrollo fetal por la herniación del contenido abdominal resulta en una hipoplasia pulmonar. (16). Iritane propone que la hipoplasia pulmonar es el trastorno primario y la hernia diafragmática es un trastorno secundario (22).

Las anomalías en la formación anatómica normal del diafragma explican la aparición de defectos congénitos. Si la detención del desarrollo diafragmático se produce precozmente en útero, el recién nacido presenta una amplia comunicación entre tórax y abdomen.

Si la detención de la formación se produce después de formado el tabique membranoso pero antes de formarse la caja muscular, el niño presenta un saco herniario que contiene los órganos desplazados hacia arriba. En síntesis es la etiología del padecimiento (12).

### **Clasificación:**

Son numerosas las clasificaciones emitidas por los diversos autores en relación con este padecimiento, pues cada uno lo clasifica a su manera y según la naturaleza de las hernias diafragmáticas, que se presenten.

La de mayor uso en el mundo es la de Harrington. En Cuba, la establecida por las Normas Cubanas de Cirugía: (23)

#### 1. Congénitas.

1.1. Ausencia total o parcial de un hemidiafragma.

1.2. Persistencia del hiato de Hiss-Bochdalek.

1.3. Persistencia del hiato de Larrey-Morgagni.

1.4. Distales

1.5. Mixtas

#### 2. Adquiridas.

2.1. Hiatales.

2.1.1. Parahiatales.

2.1.2. Paraesofágicas.

2.1.3. Por deslizamiento.

2.2. Mixtas.

2.2.1. Traumáticas.

2.2.2. Por necrosis inflamatoria.

2.2.3. A través de orificios o puntos débiles.

Tratándose de hernias congénitas del diafragma, la clasificación más adecuada desde el punto de vista práctico es la siguiente: (12)

1. - Hernia Posteroexterna de Bochdalek izquierda.

2. - Hernia Posteroexterna de Bochdalek derecha.

3. - Hernia del hiato esofágico.

4. - Hernia retroesternal de Morgagni.

La HDC llamada de Hiss-Bochdalek es la más frecuente. Se forma por no ocurrir el cierre de los hiatos de Hiss- Bochdalek y se produce mayormente en el lado izquierdo entre un 80 y un 94 %, aunque puede ser bilateral (1, 12, 48-52).

Muchos autores informan que se presenta con más frecuencia sin saco herniario (90 %), llamadas embrionarios, y un 10 % con sacos, denominadas fetales (1, 4, 14, 18). La hernia subcostal de Larrey-Morgagni representa el 3 % de todas las HDC. Es más frecuente en el lado derecho y a veces bilateral. El saco herniario es una de sus características (23)

### **Diagnóstico:**

#### *- Diagnóstico prenatal:*

El diagnóstico de HDC puede establecerse prenatalmente por ultrasonido, los diagnósticos más precoces se han realizado de 15 a 16 semanas de gestación (23, 48, 49).

#### *- Diagnóstico clínico:*

Generalmente el diagnóstico se realiza en periodo post natal inmediato en un recién nacido con grado variable de insuficiencia respiratoria, que presenta disminución o ausencia del murmullo pulmonar, desplazamiento de los ruidos cardíacos al lado contralateral y auscultación de ruidos hidroaéreos en tórax. Después del nacimiento la mayoría de los recién nacidos con HDC padecen un colapso respiratorio grave en las primeras 24 horas, se realiza el diagnóstico de un 10 a un 20 % de los casos. Presentan frecuentemente grados variables de HTP secundaria a la hipoplasia pulmonar que suele acompañar a estos casos (1,23, 47, 49).

Raramente puede presentarse en forma asintomática o con escasa sintomatología haciéndose el diagnóstico en periodos posteriores (50, 53). Aproximadamente entre 5 a 25% de las HDC aparecen después del periodo neonatal, y se descubren entre la edad de un mes y la edad adulta, el tamaño es generalmente entre 3 y 5 centímetros de forma triangular, aunque en raras ocasiones puede faltar por completo el diafragma, siendo bilateral (53 - 56).

Los síntomas varían desde vagas molestias hasta síndromes tan graves que ponen en peligro la vida del niño, son variados y en general están en relación con el árbol respiratorio, circulatorio o digestivo (54).

La presencia o no de saco herniario juega un papel fundamental en la gravedad del cuadro. Generalmente las hernias pequeñas y las que tienen saco debutan más tardíamente, con sintomatología insidiosa y menos graves, también las hernias derechas

pueden tener debut demorado. Finalmente mientras la mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas en las primeras horas de vida en otros el diagnóstico puede ser hecho, días, semanas y hasta meses después (55). Algunos autores reportan mayor mortalidad en las hernias derechas (14, 16, 18, 20, 23).

Las Hernias Diafragmáticas izquierdas o hernias de Bochdaleck, generalmente son grandes, no tienen saco y producen síntomas precoces y graves, por lo que la conducta será definida en las primeras horas de vida (1, 48, 50).

Los pacientes en que tarda meses o años en descubrirse la hernia de Bochdaleck, presentan síntomas como dolor abdominal recurrente y neumonías a repetición sin llegar a distress respiratorio severo (55).

### **Diagnóstico radiológico**

Exámenes complementarios: (23,47)

#### 1. Prenatal

- 1.1. Ecografía (UTS): diagnóstica en el 88-94 % de los casos.
- 1.2. UTS con Doppler: para medir volumen tidal.
- 1.3. Amniocentesis: disminución de la concentración de lecitina y esfingomielina.

#### 2. Postnatal

- 2.1. Radiografía de tórax anteroposterior vertical:
  - 2.1.1. Hemidiafragma no nítido.
  - 2.1.2. Hemidiafragma elevado.
  - 2.1.3. Patrón de gas anormal o intestino por encima del diafragma.
  - 2.1.4. Punta de la sonda nasogástrica (levine) en tórax.
  - 2.1.5. Angulación del mediastino, y desviación de la silueta cardiaca hacia el hemitórax contralateral.
  - 2.1.6. Neumotórax atípico.
  - 2.1.7. Atelectasia en forma de plato junto al diafragma.
- 2.2. Buscar anomalías asociadas con UTS, radiografías, ecocardiografía y tomografía axial computarizada (TAC), fundamentalmente renal y craneal.
- 2.3. Después del nacimiento son indispensables los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma, gasometría, ionograma, glucemia y bilirrubina.
- 2.4. Radiografía de estómago baritado si dudas.

**Diagnóstico diferencial: (23)**

1. Eventración diafragmática.
2. Hernia diafragmática de Morgagni.
3. Hernia hiatal congénita.
4. Enfermedad congénita quística del parénquima pulmonar.
5. Agenesia primaria del pulmón.

**Anomalías asociadas:** (1, 3, 23, 53, 54)

Aparecen entre el 25 y el 55 % de los pacientes (hipoplasia pulmonar, persistencia del conducto arterioso y malrotación intestinal, que son parte del cuadro clínico) (23).

1. Las malformaciones cardiovasculares son las más comunes en estos pacientes (63 %): síndrome del corazón hipoplásico (más común), defectos del tabique ventricular, anillos vasculares, coartación aórtica.

2. Otras anomalías:

2.1. Aparato gastrointestinal (atresia esofágica, estenosis duodenal, onfalocele y paladar hendido).

2.2. Sistema Nervioso Central (mielomeningocele, anencefalia, hidrocefalia).

2.3. Genitourinario (hidronefrosis, enfermedad quística renal).

2.4. Cromosómicas:

2.5. Síndrome de Pallister- Killian (mosaico): HDC, facia tosca, alteración de pigmentación de la piel, alopecia localizada, alteraciones cardiovasculares, pezones supernumerarios, retraso mental severo.

3. Otros síndromes genéticos en los que puede asociarse HDC:

3.1. Trisomía 13 (Síndrome de Patau). Incidencia 1/20 000. Labio leporino, dedos de las manos en flexión, polidactilia, hemangioma del rostro, nariz ancha y aplanada, orejas de implantación baja, cráneo pequeño, malformación cerebral, microftalmía, malformaciones cardíacas, costillas hipoplásicas, alteraciones viscerales y genitales.

3.2. Trisomía 18 (Síndrome de Edwards). Incidencia 1/8 000. Bajo peso al nacer, puño cerrado con el dedo índice sobre el tercer dedo y el quinto sobre el cuarto, caderas estrechas con limitación de la abducción, pies arqueados, microcefalia, malformaciones cardíacas y renales, retraso mental.

3.3. Trisomía 21 (Síndrome de Down). Incidencia 1/600-800. Hipotonía, cara aplanada, hendiduras palpebrales, epicanto, iris moteado, retraso mental, displasia de la pelvis, malformaciones cardíacas, pliegue simiesco, manos cortas y anchas, atresia intestinal, paladar ojival.

## **Tratamiento:**

El problema fundamental de los niños que nacen con Hernia Diafragmática Congénita, es fisiológico, secundario a la hipoplasia pulmonar y a la hipertensión pulmonar. Los esfuerzos terapéuticos están orientados básicamente hacia estos dos aspectos.

En 1940, Ladd y Gross demostraron que la reparación podría emprenderse con éxito en un lactante. Sus primeros informes eran prometedores, ya que demostraban un mejoramiento marcado en la supervivencia en comparación con el abordaje anterior de conducta expectante. La primera reparación en un niño de menos de 24 horas de nacido fue hecha por Gross en 1946. Estos autores justificaron la cirugía de urgencia y resaltaron que estos niños tenían una gran cantidad de gas en intestino y tórax, que se suponía era el responsable de la compresión pulmonar y la dificultad respiratoria, y que hacía necesaria la corrección urgente (15, 20).

Surgió así una política de intervención temprana de manera que para 1970, la HDC se considerara una de las urgencias quirúrgicas más importantes en el recién nacido (15, 22).

Sin embargo, se ha demostrado que la cirugía está asociada con un deterioro de la elasticidad pulmonar, que puede mejorarse con estabilización preoperatoria. Varios informes publicados en la década de 1980 sugirieron que la supervivencia no era diferente con reparación retardada y recomendaron un período de estabilización anterior a la operación (11, 13, 15, 22). Muchos cirujanos pediátricos están empleando actualmente una estrategia de demora durante un cierto período de tiempo antes de la corrección del defecto, para lograr un nivel mínimo de apoyo respiratorio, documentar la ausencia de hipertensión pulmonar, mostrar una mejoría de la elasticidad pulmonar o demostrar que el aspecto radiográfico del pulmón ha mejorado antes de la reparación (57).

El tratamiento clínico preoperatorio está encaminado a la estabilización del paciente tratando adecuadamente la hipertensión pulmonar persistente que acompaña, en mayor o menor grado a estos pacientes (20, 21, 23).

Se han utilizado estrategias de ventilación alternativas como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), la administración de óxido nítrico y la ventilación líquido para estabilizar a estos neonatos antes de la intervención quirúrgica (1, 20, 21).

En los últimos años, se ha impuesto el manejo postnatal de la Hernia Diafragmática Congénita. Al igual que con la cirugía prenatal, hubo grandes esperanzas con el uso de la oxigenación de membrana extracorpórea (20), con la cirugía tardía ( 43, 58, 59 ), con el uso del surfactante pulmonar (34, 38), con el uso del óxido nítrico (1, 43) e, incluso, con el uso del sildenafil (60), pero los reportes posteriores no han logrado demostrar de manera clara y contundente los beneficios de estos tratamientos en el manejo de este tipo de hernia (23).

Debido a la supervivencia tan baja en las décadas de los 80 y 90, que oscilaba entre 20% y 42%, Harrison y colaboradores propusieron que las hernias diafragmáticas congénitas fueran tratadas dentro del útero, para así promover el crecimiento pulmonar (16,19). Sin embargo, al asignar aleatoriamente 24 fetos a cuidado normal o a cirugía (oclusión traqueal con balón), no se observaron diferencias en la supervivencia; por el contrario, se observó mayor número de partos prematuros, a una edad menor de gestación media (30 vs. 37 semanas) y con menores pesos al nacer. Las complicaciones técnicas y los partos prematuros con mal pronóstico en la mayoría, condujeron a abandonar el tratamiento quirúrgico *in útero* (55).

La ciencia sobrepasa sus propios límites. Lo que ayer parecía imposible, hoy suena y se acepta con naturalidad. Si en su momento fue asombroso conocer que podía detectarse cuándo los bebés nacerían con malformaciones congénitas, hoy se anuncia como una posibilidad en ciernes corregirlas en mitad de la gestación.

Mediante la cirugía prenatal se han salvado a bebés con obstrucciones en el tracto urinario, tumores poco frecuentes en los pulmones y hernias diafragmáticas congénitas (56).

Se habla con mucha fuerza de la corrección intraútero de la HDC, aunque no se ha establecido como pauta a seguir en todos los casos, realizándose solamente en algunos centros del mundo y en casos aislados (48, 55).

Aunque se aseguran resultados prometedores con dichas cirugías, éstas todavía sólo son recomendadas en casos muy extremos en instituciones del mundo que han iniciado su investigación y ensayo, aquellos en los que de no hacerlas el recién nacido transitaría hacia la muerte. Tal es el caso de la hernia diafragmática, una anomalía que impide el cierre del diafragma y provoca que los intestinos, durante su formación, suban y opriman

a los pulmones, impidiéndoles crecer. De los casos más graves únicamente sobrevive el cinco por ciento si no se les interviene (3, 20, 56, 57).

### **Oclusión traqueal in útero y HDC:**

El espectro clínico en HDC varía desde recién nacidos mínimamente afectados que evolucionan bien con el manejo neonatal moderno hasta recién nacidos severamente afectados que mueren a pesar de toda intervención. Los fetos con HDC pueden ser hoy estratificados en grupos de bajo y alto riesgo, basados en la edad gestacional al minuto del diagnóstico, presencia o ausencia de herniación del hígado y estimación del tamaño pulmonar mediante la relación pulmón-cabeza (LHR o lung-to-head ratio)(23). Así, los fetos de alto riesgo, con diagnóstico antes de las 24 semanas de gestación, herniación hepática y  $LHR < 1,0$ , tienen extremadamente mal pronóstico (90% mortalidad) pese a conocer su condición meses antes del parto. Estos largos meses de espera y frustración, observando cómo se producía hipoplasia pulmonar, llevó a un intenso esfuerzo de experimentación in útero en corderos y luego a la reparación completa de fetos humanos con HDC severa (25). La primera cirugía fetal para corregir una HDC in útero fue realizada en el año 1989, por el Dr. Michael Harrison y equipo, en la Universidad de California San Francisco. Su reparación completa in útero fracasaba cuando el hígado estaba herniado en el tórax, dado que al reducir el hígado de vuelta hacia el abdomen se producía una obstrucción aguda del retorno venoso umbilical (3, 20). Esto produjo el abandono de técnicas que intentaran reparar en forma completa una HDC in útero, pero la investigación en esta área continuó.

Como se mencionó previamente, estudios en animales habían demostrado que el crecimiento del pulmón fetal es controlado primariamente por fuerzas mecánicas, en especial distensión o estiramiento (30, 31). Un caso descrito varias décadas atrás dio la clave para el siguiente paso y así iniciar la investigación en oclusión traqueal (6). Según Kattan, Potter en 1941 notó en la autopsia de un recién nacido con HDC, que uno de sus lóbulos pulmonares estaba desconectado del resto de su vía aérea y que este lóbulo estaba sobredistendido y lleno de líquido, a diferencia del resto del pulmón que estaba hipoplásico (3). Otros casos de atresia laríngea confirmaron esta observación y dieron luz para plantear que el mantener el líquido pulmonar fetal y por consiguiente la expansión

pulmonar, podría prevenir o revertir la hipoplasia pulmonar asociada a HDC. Más tarde, experimentos en corderos mostraron que la oclusión traqueal in útero podía corregir la hipoplasia pulmonar asociada a HDC, empujando las vísceras de vuelta a la cavidad abdominal y desarrollando pulmones que al nacer son de mayor tamaño y mejor función (6, 8, 10, 25).

El dramático crecimiento del parénquima pulmonar posterior a la oclusión traqueal in útero se produce por proliferación celular, con aumento del contenido total de proteínas y ADN, manteniendo una relación ADN-proteína normal.(7-10) A pesar de acelerar el crecimiento pulmonar, la oclusión traqueal retarda la madurez pulmonar en corderos, evidenciada por una menor producción de fosfolípidos de surfactante, SP-A, SP-B y menor número de neumocitos tipo II(17, 22). Esto puede revertirse con el uso de corticoides prenatales (35, 46).

Respecto a su vasculatura, se demostró que luego de la oclusión traqueal los pulmones desarrollan una mayor área vascular, con menor muscularización de vasos pequeños, llevándola a niveles normales, y una capa adventicia que se reduce también al grosor normal (39, 40, 45).

Aún existe escasa información acerca de las señales que son gatilladas como consecuencia de la oclusión traqueal, pero varios laboratorios están abocados actualmente a su estudio. Como ejemplo, existen estudios en corderos que demuestran que la oclusión traqueal aumenta la expresión pulmonar de factores de crecimiento como TGF- $\beta$ 2, VEGF y KGF (keratinocyte growth factor (22, 25, 31).

Gracias a la reciente creación del modelo de oclusión traqueal en ratas con HDC-N, se han comenzado a investigar más a fondo los mecanismos celulares y moleculares responsables del crecimiento pulmonar inducido por oclusión traqueal. Jesudason et al presentaron en el último congreso de la Sociedad para Investigación Pediátrica de EE.UU., evidencia de que la oclusión traqueal en ratas con HDC-N estimula el crecimiento pulmonar fetal a través de un aumento de ciclina D1, y ciclina A y S, estas últimas precursoras de mitosis (31).

Para aplicar esta estrategia de oclusión traqueal in útero a HDC humanas, se desarrollaron técnicas que permitieran una oclusión temporal, pero que no dañaran la tráquea y que pudiera ser fácilmente retirada al nacer. Previamente experimentado en

corderos, se han desarrollado y probado varias técnicas de oclusión como; 1) un dispositivo oclusivo traqueal o "plug"(por el acrónimo "plug the lung until it grows"), hecho de un polímero permeable y expansible que se coloca a través de la laringe, 2) un dispositivo de oclusión externa, clips metálicos, colocado por fuera de la tráquea, 3) y un balón traqueal despegable, que es colocado en la tráquea a través de una broncoscopia fetal (3, 25). El primer dispositivo utilizado, ("plug"), se desechó dado que provocaba traqueomalacia. Más tarde, los clips traqueales demostraron ser efectivos en ocluir la tráquea y aumentar el crecimiento pulmonar in útero (29). Flake and Harrison publicaron en 1998 el resultado de los primeros 19 casos de oclusión traqueal in útero con clips metálicos en pacientes con herniación hepática y relación pulmón-cabeza baja (LHR < 1,4), comparados con el manejo postnatal habitual en un centro con ECMO (19). La sobrevivencia del grupo tratado con oclusión traqueal por vía endoscópica (fetoscopia) fue de un 75%, comparado con un 38% de sobrevivencia en el grupo con tratamiento postnatal. Contrariamente, cuando se realizó oclusión traqueal con cirugía intrauterina abierta la sobrevivencia fue de sólo un 15%, aun menor que en el grupo de manejo postnatal, debido a que la oclusión traqueal fue menos efectiva (3, 29). Este estudio no fue caso-control o aleatorio, pero sentó las bases para el próximo estudio clínico. Sin embargo, a pesar de estos buenos resultados iniciales, se evidenció que los clips traqueales producían alteraciones en la tráquea, como estenosis residual. Debido a esto, se decidió cambiar el dispositivo de oclusión en el siguiente estudio clínico, reemplazando los clips por balones despegables intratraqueales (3).

El año 1999 se comenzó en la Universidad de California San Francisco, patrocinado por el NIH, un estudio clínico prospectivo, controlado y aleatorio, que compara el uso del balón traqueal despegable colocado mediante broncoscopia fetal y fetoscopia versus el manejo postnatal habitual incluyendo ECMO (28). Este estudio era para pacientes con HDC severas con herniación hepática y relación pulmón-cabeza baja (LHR < 1,4). Luego de reclutar 22 recién nacidos no se encontró diferencia en la sobrevivencia entre ambos grupos. Debido a esto, actualmente se está replanteando el estudio para recién nacidos con HDC e hipoplasia pulmonar extremadamente severa (LHR < 0,9). Hoy sólo se ofrece oclusión traqueal in útero a recién nacidos con HDC muy severas, dadas por herniación

hepática y LHR < 0,9 (comunicación personal Dr. Joseph Kitterman, UCSF, según Kattan) (3).

**Momento de la cirugía correctiva:** (23)

1. Ante todo buscar estabilidad del paciente.
2. Presión arteria pulmonar de 25 a 50 mm Hg.  
Ecocardiografía Döppler: el shunt D-I se hace bidireccional o desaparece.
3. Mejoría en los índices ventilatorios.
4. Suele ser entre los 3 a 20 días (media de 8 días).
5. Si se logran esos criterios antes de las 48 horas: buen pronóstico.

**Secuelas:** (23)

1. Insuficiencia respiratoria crónica con necesidad de oxigenoterapia domiciliaria.
2. Defecto ponderal (peso < P5) en el 39 % de los casos.
3. Retraso del crecimiento (45 %); generalmente se compensa posteriormente.
4. Trastornos sensoriales: hipoacusia (21%), alteración de potenciales evocados (21%).
5. Reflujo gastro-esofágico, suele ceder en dos años.
6. A los 8 años la capacidad vital es de un 89 % de lo normal. La perfusión está disminuida en el pulmón más hipoplásico.

**Morbimortalidad:**

Los resultados en torno a la HDC permanecen pobres a pesar de los recientes avances en el cuidado neonatal con una cifra de mortalidad variable, entre 40% a 70% (8, 20, 23). Sin embargo, recientemente el grupo de estudio multicéntrico de HDC reportó una tasa de supervivencia del 63% en un estudio con 442 pacientes (5). Se ha observado una correlación entre la sobrevida y el volumen pulmonar encontrando que un mínimo de 45% del volumen pulmonar esperado para la edad gestacional es necesario para la supervivencia (12, 16). En un estudio analítico de seguimiento a embarazos con HDC se observó que un 35% de estos se perdieron tempranamente, 22,6% presentaron muerte perinatal, 12 9% muerte tardía y 29% sobrevivieron. De estos últimos el 44% presentaron recuperación total y el 55% quedaron con morbilidad persistente. El 50% fueron HDC simples, un 25% se asoció con anomalías cardíacas (defectos septoventriculares, septoauriculares, ductus arterioso persistente y dilatación ventricular), y el 25% restante

se relacionó con anomalías severas (trisomías 18 y 13, Pentalogía de Cantrell, higroma quístico y tetralogía de Fallot) (18).

El pronóstico también guarda una relación estrecha con la presencia de malformaciones asociadas, el volumen del contenido intestinal herniado y el momento de la herniación; por lo tanto las hernias más grandes y las que se producen durante las primeras semanas de gestación son de peor pronóstico (1, 4, 23, 54).

Dependiendo de los hallazgos ultrasonográficos se puede predecir la supervivencia fetal comenzando por la edad gestacional temprana (< 25 semanas) y la presencia de polihidramnios que fueron relacionados con alta mortalidad (23, 48, 54).

Algunos índices han sido utilizados para determinar la respuesta y el pronóstico al tratamiento quirúrgico como son el índice de McGoon que relaciona el tamaño de la arteria pulmonar con el tamaño de la aorta descendente, y el índice de Nakata que relaciona estos mismos parámetros con el área de superficie corporal (43, 45).

Otro es el índice de McGoon modificado:  $(RPA+LPA)/DA$ , donde RPA y LPA son los diámetros de las arterias pulmonares derecha e izquierda los cuales son medidos en la bifurcación de las mismas durante la sístole, y DA es el diámetro de la aorta descendente medido a nivel del diafragma. Índices mayores de 1,7 han sido correlacionados con aumento de la supervivencia mientras que índices menores de 1,3 representados en hipoplasia pulmonar severa, disminuyen considerablemente las posibilidades de vida en estos pacientes (sensibilidad 85% y especificidad 100%) (25, 29, 43).

El índice de la relación del área del pulmón derecho sobre la circunferencia cefálica parece ser el mejor factor para predecir la supervivencia.

Fetos con índice menor o igual a 1,0 tienen una mortalidad mayor del 90%, e índices iguales o mayores a 1,4, la supervivencia es cercana al 100% (16).

Otros signos ecográficos asociados con mal pronóstico son la presencia de dilatación persistente del estómago en el tórax y el subdesarrollo cardiaco izquierdo (1, 16, 23).

La hernia hepática hacia el tórax tampoco predice bien la supervivencia en HDC (18).

Tortajada, et al. afirman que se puede predecir el pronóstico fetal determinando la herniación del hígado y el volumen del hígado dentro del pulmón por resonancia nuclear magnética (25).

Otros sugieren que la ausencia de flujo de líquido nasal relacionado con la respiración y medido por Doppler puede ser usada como marcadora de mal pronóstico perinatal, porque está relacionado directamente con hipoplasia pulmonar (26-29). Desde el punto de vista ecográfico la HDC puede ser confundida con otras anomalías fetales intratorácicas como la malformación adenoquística congénita, los quistes broncogénicos y el secuestro extralobular (1, 48).

### **Pronóstico:**

Las Hernias Diafragmáticas Congénitas presentan un mal pronóstico en las formas diagnosticadas por Insuficiencia Respiratoria, llegando a una alta tasa de mortalidad que varía de un 50% a 80% (1, 3, 12, 23). En el recién nacido, la muerte es causada por asfixia u obstrucción intestinal (58, 61). Actualmente, la gammagrafía hepática ayuda en los casos de hernias diafragmáticas derechas cuando el diagnóstico parece dudoso, ya que las hernias de Bochdalek o los grandes defectos agenésicos del lado derecho deben ser diagnosticados y tratados oportunamente, puesto que los casos en que no se operan presentan una mortalidad próxima al 100% (1, 21, 41, 59, 62,63).

Es una patología muy poco frecuente, que debe ser tomada en cuenta, dada su alta tasa de mortalidad.

### **Factores relacionados con el pronóstico y por tanto con la mortalidad: (23)**

#### *1. Parámetros fisiológicos*

1.1. Grupos pronósticos de Boix-Ochoa basados en PO<sub>2</sub> y PCO<sub>2</sub> durante ventilación con oxígeno al 100 %:

1.1.1. Pacientes con PO<sub>2</sub> normal y PCO<sub>2</sub> baja (sobreviven).

1.1.2. Pacientes con PCO<sub>2</sub> alta que puede disminuirse.

1.1.3. Pacientes con PO<sub>2</sub> baja que puede aumentarse.

1.1.4. Pacientes con PO<sub>2</sub> baja y PCO<sub>2</sub> alta que no se solucionan (fallecen).

1.2. Gradiente alveolo-arterial de oxígeno:  $AaDO_2 = [(713 \times FiO_2) - PaCO_2/0.8] - PaO_2$ .  
Gradientes superiores a 500 durante 8 a 12 horas con FiO<sub>2</sub> de 100 %: criterio de ECMO.

1.3. Índice ventilatorio de Bohn (IV):  $IV = FR \times MAP$ . Cuando PaCO<sub>2</sub> puede ser reducida por debajo de 40 mmHg con un IV menor de 1000, la supervivencia es buena.

1.4. Índice ventilatorio modificado (IVm):  $IVm = (FR \times PIP \times PaCO_2) / 1000$ .

1.4.1. IVm < 40: 96 % de supervivencia.

- 1.4.2.  $IVm > 80$ : todos fallecen.
- 1.5. Índice de oxigenación (IO):  $IO = (MAP \times FiO_2 / PaO_2 \text{ postductal})$ .
- 1.5.1.  $IO < 0,06$ : 98 % de supervivencia.
- 1.5.2.  $IO > 0.175$  todos fallecen.
- 1.6. Índice pulmonar (IP):  $IP = \text{peso pulmonar} / \text{peso corporal}$ .
- 1.7. Pruebas funcionales respiratorias. Son índice de buen pronóstico:
  - 1.7.1. Compliance pulmonar preoperatoria mayor de 0.25 ml / cm / kg.
  - 1.7.2. Volumen Tidal inicial mayor de 3.5 ml / Kg.
  - 1.7.3. Volumen Tidal luego de la reparación mayor de 4 ml / Kg.
- 2. *Otros factores.*
  - 2.1. Tipo y severidad de la hernia (grado de hipoplasia pulmonar).
  - 2.2. Transporte y manejo del niño.
  - 2.3. Precocidad del tratamiento.
  - 2.4. Tratamiento postoperatorio.
  - 2.5. Presencia de neumotórax ipso o contra lateral.
  - 2.6. Presencia de enfisema intersticial, sobre todo perivascular.
  - 2.7. Anomalías asociadas, fundamentalmente las cardiovasculares.
  - 2.8. Desarrollo del síndrome de circulación fetal persistente.
  - 2.9. Precocidad de expansión pulmonar.

## **MÉTODO:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, con el interés de describir el comportamiento de la Hernia Diafragmática Congénita en el niño menor de tres meses en la Provincia de Ciego de Ávila. (1988 - 2008).

### Universo y muestra:

La muestra incluyó la totalidad de los pacientes con diagnóstico de Hernia Diafragmática Congénita (18) nacidos en la provincia Ciego de Ávila en el período 1988-2008.

### Técnica y procedimiento:

Para la recogida de la información se utilizó una ficha recolectora de datos, que aparece en los anexos, provenientes de las historias clínicas hospitalarias de cada paciente y se utilizó una computadora PENTIUM 4. Se analizaron e interpretaron los resultados mediante el programa Excel 2007.

Los resultados se expusieron en tablas y gráficos.

Las medidas estadísticas fueron el promedio y los porcentos.

El informe final se realizó según la metodología orientada por el departamento de postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

### Operacionalización de las variables:

Para el cumplimiento del objetivo específico 1: Identificar algunas características clínicas de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita, se utilizaron las siguientes variables:

- **edad gestacional:** Se dividió en menores de 37 semanas y mayores de 37 semanas, es decir pretérminos y a términos. Para eso se tuvo en cuenta la edad gestacional según fecha de última menstruación y Método de Capurro, este último incluye parámetros clínicos y neurológicos.
- **sexo:** masculino y femenino.
- **peso al nacer:** Se dividió en: <2500 gramos (se considera bajo peso al nacer independientemente de la edad gestacional), igual o >2500 gramos (se considera normopeso de 2500-4000 gramos independientemente de su edad gestacional).
- **clínica forma de presentación:** Síndrome de dificultad respiratoria (SDR): estado clínico de causa variada en el cual existe una respiración anormal con alteraciones del

intercambio gaseoso, la oxigenación y la eliminación del anhídrido carbónico, a veces con el aparato respiratorio normal. Para describir la severidad del mismo se utiliza el test de Silverman-Andersen que incluye: tiraje subcostal e intercostal, bamboleo toraco-abdominal, retracción esternal, quejido espiratorio y aleteo nasal. Según sea la intensidad de los mismos se le dará un valor, considerándose ligero de 0-3 puntos, 4-6 SDR moderado, >6 SDR severo.

- *Cianosis*: es la coloración azulada de la piel, la misma obedece a múltiples causas pero las de origen cardiovascular y respiratorio, son las más frecuentes en el neonato.
  - *Depresión al nacer*: para ello se emplea la puntuación de APGAR al minuto y a los cinco minutos de vida, este puntaje incluye: esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, tono muscular, respuesta al catéter nasal y la coloración de piel. Todo paciente con puntuación de 6 ó menos al 5to minuto se considera deprimido al nacer.
  - *Manifestaciones tardías*: Pueden existir pacientes con contenido herniario pequeño en el tórax que no presentan ningún síntoma en la etapa neonatal, haciéndose el diagnóstico por un hallazgo radiológico en la búsqueda de otras patologías, sobre todo las infecciones pulmonares.
- **edad de diagnóstico**: La dividimos en los siguientes intervalos de tiempo: 1ra hora, de 1-24 horas y >24 horas.
- **tipo de hernia**: Tratándose de hernias congénitas del diafragma, la clasificación más adecuada desde el punto de vista práctico es la siguiente: Hernia de Bochdalek izquierda y derecha, hernia de Morgagni y hernias del Hiato esofágico. En nuestro estudio todas fueron de tipo Bochdalek, por eso se dividieron en derechas e izquierdas.
- **grado de hipoplasia pulmonar**: En este caso se refiere al grado de desarrollo del parénquima pulmonar, (leve, moderado y severo), el diagnóstico se realiza por la clínica del paciente, la radiografía y la visualización directa realizada por el cirujano en el momento de la cirugía o en la necropsia.
- **grado de hipertensión pulmonar**: Se debe a la persistencia de la circulación fetal, producto de la vasoconstricción pulmonar e incremento de la resistencia vascular pulmonar, dando por resultado la desviación del flujo sanguíneo de derecha a izquierda

a través del conducto arterioso y/o foramen oval, con acidosis e hipoxemia; la misma puede ser leve, moderada y severa. Nuestro diagnóstico se realizó por la clínica del paciente, el uso de ecocardiograma (sin Doppler), saturación transcutánea y por el resultado de la gasometría (grado de hipoxemia).

Para el cumplimiento del objetivo específico 2: Describir el tipo de tratamiento utilizado según el grado de hipertensión pulmonar, se utilizaron las siguientes variables:

- **tipo de tratamiento:** Ventilación preoperatoria: constituye el pilar fundamental en la estabilización clínica del paciente antes de la cirugía. Tratamiento quirúrgico: es la corrección quirúrgica del defecto anatómico. Se realiza una vez lograda la estabilización clínica. Ventilación postoperatoria: al igual que la ventilación preoperatoria constituye un pilar fundamental para la estabilización clínica del paciente después de haberse corregido el defecto anatómico mediante la cirugía.

Para el cumplimiento del objetivo específico 3: Determinar el resultado al egreso de los pacientes con HDC, se utilizaron las siguientes variables:

- **resultado al egreso:** Se tuvo en cuenta el estado del niño en el momento del alta hospitalaria (fallecido o vivo).

Para el cumplimiento el objetivo específico 4: Identificar los principales factores asociados a la mortalidad de los pacientes, se utilizaron las siguientes variables:

- **hipoplasia pulmonar severa:** Es sinónimo de escaso desarrollo del parénquima pulmonar lo cual empeora el pronóstico de la sobrevida del paciente.
- **hipertensión pulmonar severa:** La misma interfiere en la estabilización clínica del paciente y también guarda relación con la sobrevida del paciente.
- **edad de diagnóstico:** Ésta guarda relación con la severidad del cuadro, de manera general se observa estrecha relación entre el momento de aparición de los síntomas y el tamaño de la hernia, las formas leves a veces se diagnostican tardíamente y por tanto tienen mejor pronóstico.
- **presencia de sepsis:** Es un factor importante pues la presencia de la misma influye en la estabilización del paciente y puede empeorar su pronóstico. Las infecciones aparecen con relativa frecuencia en pacientes operados, sobre todo si además reciben ventilación mecánica.

- **tipo de hernia:** La hernia izquierda tiene mejor pronóstico debido a que en la misma pasa a la cavidad torácica sólo el contenido intestinal o parte del mismo, mientras que en la derecha puede pasar a la cavidad torácica además del contenido intestinal, el hígado; por tanto se obtendrá un escaso desarrollo del parénquima pulmonar lo cual empeora la sobrevida de estos pacientes.

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

La Hernia Diafrágica Congénita constituye una afección de baja incidencia pero de alta mortalidad, siendo una de las enfermedades más difíciles de tratar para los neonatólogos.

En el período analizado ingresaron en el Hospital Provincial Docente Dr. "Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila 18 niños con diagnóstico de HDC.

**Tabla 1: Comportamiento de la Hernia Diafrágica Congénita en el niño menor de tres meses en la provincia Ciego de Ávila (1988-2008).**

**Representación de los pacientes según edad gestacional, sexo y peso al nacer. N = 18.**

<b>CARACTERÍSTICA CLÍNICA</b>		
<b>Edad gestacional</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
< 37 semanas	-	-
> 37 semanas	18	100
<b>Sexo</b>		
Masculino	8	44,4
Femenino	10	55,6
<b>Peso al nacer</b>		
< 2500 gramos	-	-
> 2500 gramos	18	100,0

Fuente: Ficha recolectora de datos.

### **Edad gestacional:**

El 100% de los niños estudiados tiene una edad gestacional por encima de 37 semanas (a término).

Al revisar la literatura encontramos que no existe relación importante entre la edad gestacional en el momento de nacer y la HDC, encontrando varios resultados al respecto (48, 50, 59, 60).

Resultados similares a los señalados en este trabajo obtuvo Montealegre quien reportó 93,4 %de recién nacidos con edad gestacional superior a 37 semanas (5). Por su parte Almuna en su estudio reporta 77,8% de recién nacidos de término (52).

En el periodo de 12 años analizado por Quintero y Bancalari, se diagnosticaron 38 casos de HDC. La edad gestacional fluctuó entre 29 y 42 semanas. El 55% fueron de los RN con HDC fueron de término (48).

En la revisión bibliográfica realizada por Strunk encontró que la mediana (rango) de edad gestacional fue de 37 semanas (59).

Parra revisó 279 casos clínicos ingresados en el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) en Chile durante el período 2003-2005, encontrando 13 casos con HDC, cuya edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 30 semanas (25-40 semanas) (60).

#### **Sexo:**

En la muestra analizada observamos que el sexo se comportó de manera similar para ambos grupos con ligero predominio del sexo femenino (55,5%).

En la bibliografía revisada encontramos resultados similares al nuestro en el estudio realizado por Quinteros quien reporta un predominio ligero del sexo femenino (57,9%). (48). Por su parte Almuna reporta una relación 1:1 en ambos sexos (52).

Algunos estudios demuestran una ligera preponderancia en el sexo masculino (relación varón –mujer de 1,52); sin embargo este dato varía según reportes analizados (1).

Algunos autores reportan resultados diferentes al nuestro:

Muñiz señala que la relación por sexos oscila entre 1:1 a 2:1 con predominio masculino (23).

Montealegre, en un estudio realizado en Nicaragua durante 12 años encontró que el 77% de sus pacientes fueron del sexo masculino, mientras que sólo el 33% correspondió al sexo femenino (5).

Strunk y colaboradores en una revisión reciente encontraron que el cociente masculino: femenino era 2.5:1 con 71.4% de los casos en niños varones (59).

En la revisión realizada por Mario Medal en el Hospital Infantil de México durante 13

años este reporta que de los 134 casos estudiados 85 (63,4%) correspondió al sexo masculino y 49 (36,6%) al femenino (12).

### **Peso al nacer:**

Al analizar esta tabla podemos observar que el 100% de los casos analizados correspondió a recién nacidos con peso superior a los 2500 gramos (normopesos).

Estos resultados coinciden con los trabajos revisados, ya que en la mayoría hubo predominio de los niños con peso normal al nacimiento. (1,2, 12, 23, 24, 45, 48, 55).

Quintero y Bancalari encontraron que el peso promedio y desviación estándar (DE) en el grupo estudiado por ellos en Chile en el año 2001 fue de  $2\,739 \pm 723$  gramos (48).

Montealegre en su trabajo reporta que el peso fue adecuado en la mayoría de los casos ya que el 90%, es decir, 27 casos presentaron peso que oscilaba 2500 a 3999 gramos, sólo 3 casos fueron con peso bajo que oscilaban 1500 a 2499 gr. para un 10% (5).

Por su parte, en el estudio realizado por Almuna, en el estado de Talca, se reporta un 55,6% de recién nacidos con peso acorde a la edad gestacional, 22,2% de recién nacidos con bajo peso e igual porcentaje con peso elevado (52).

**Tabla 2: Distribución de los pacientes atendiendo a la forma clínica de presentación de la HDC.**

<b>Forma de presentación clínica</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
SDR* severo al nacer	13	72,2
Cianosis	1	5,6
Depresión al nacer	2	11,1
Manifestaciones tardías	2	11,1
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

**\*Síndrome de Dificultad Respiratoria.**

Observamos en esta tabla que el mayor número de casos debutó con un Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa (72,2%). El 11,1% de los casos se presentó como depresión al nacer, el 5,6% debutó con cianosis generalizada como único síntoma y 2 pacientes se mostraron asintomáticos en el momento del nacimiento, correspondiendo estos últimos a diagnósticos tardíos cuya presentación fueron cuadros ligeros de dificultad respiratoria en el curso de infecciones respiratorias haciéndose el diagnóstico por la radiografía realizada en ese momento.

Estos resultados coinciden con la literatura médica donde se señala que la mayoría de los recién nacidos portadores de HDC presentan distress respiratorio severo en el periodo neonatal, sobretodo en las primeras 24 horas acompañándose además de ausencia del murmullo vesicular y el desplazamiento de los tonos cardíacos con un abdomen escafoide (1,2,23), sin embargo, un porcentaje menor de hernias posterolaterales y la mayoría de las paraesternales permanecen asintomáticas más allá del periodo de recién nacido y muchas de ellas serán pesquisadas como un hallazgo radiológico, incluso a edades más avanzadas (47).

La hernia diafragmática siempre va a producir alteraciones pulmonares restrictivas, ya sea por falta de movilidad del diafragma comprometido, por compresión pulmonar en el espacio pleural del contenido abdominal herniado o por hipoplasia pulmonar, lo cual reduce los volúmenes pulmonares y conduce a alteraciones de la ventilación y de la perfusión (20, 27).

En el estudio realizado por Medal, en México la sintomatología de la hernia posteroexterna estuvo constituida por manifestaciones de insuficiencia respiratoria y en ocasiones se presentaron manifestaciones circulatorias; los síntomas variaron en relación con el número de vísceras herniadas. Fue siempre más marcada en los lactantes y recién nacidos. En todos los casos existió cianosis de intensidad variable que se exacerbaba con la ingestión de alimento, el llanto y el esfuerzo. También fue manifestada la polipnea y la disnea. Los vómitos se presentaron en forma ocasional (12). Montealegre encontró que el 93% de sus pacientes presentaron dificultad respiratoria al nacer, el 87% cianosis y el 73% taquipnea como principales manifestaciones clínicas (5).

**Tabla 3: Distribución de los pacientes atendiendo a la edad de diagnóstico. N=18**

<b>Edad del diagnóstico</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Primera hora	13	72,2
1 - 24 horas	3	16,7
> 24 horas	2	11,1
Total	18	100

En esta tabla podemos observar que el 72,2% de los casos debutó en la primera hora de nacido, seguido de aquellos que se diagnosticaron entre 1 y 24 horas. Por último vemos que dos casos fueron diagnosticados tardíamente.

La mayoría de los recién nacidos portadores de HDC presentan distress respiratorio severo en el periodo neonatal, sin embargo, un porcentaje menor de hernias posterolaterales y la mayoría de las paraesternales permanecen asintomáticas más allá del periodo de recién nacido y muchas de ellas serán pesquisadas como un hallazgo radiológico, incluso a edades más avanzadas. La incidencia de la HDC posterolateral de presentación tardía es de alrededor del 5% (47).

La HDC no es frecuente considerarla como diagnóstico después del período neonatal. Su presentación tardía puede generar errores diagnósticos y la demora en su detección aumenta la morbimortalidad de estos pacientes. En la edad pediátrica sus formas de presentación incluyen: hallazgos radiográficos, signos y síntomas inespecíficos o cuadros agudos de compromiso intestinal o respiratorio (13, 24, 48).

Marffort reportó un caso tardío diagnosticado a los 11 meses el cual presentó vómitos a los tres meses y algunos episodios de bronquiolitis. El diagnóstico fue fortuito por radiografía (51).

En el estudio realizado en Nicaragua por Montealegre la edad de presentación más frecuente fue de 0 a 1 día de nacido en 13 casos para un 43%, seguido de 2 a 5 días de nacido en 10 casos para un 33%, los mayores de 10 días fueron 5 casos que representaron un 17% (5).

Rodríguez y Dalmau reportan un caso de HDC izquierda a los tres meses el cual acude a consulta por presentar dificultad respiratoria durante la alimentación (50).

Polo reporta un caso de 11 meses que acude por vómitos y fiebre (49).

Conde reporta un caso que acude a los 15 días de nacido con dificultad respiratoria brusca y severa que fallece a las pocas horas por hipoxia severa sin poderse realizar el tratamiento quirúrgico. En la necropsia se informa una HDC de Bochdaleck izquierda (55). Se reporta en la literatura que la presentación tardía, si bien puede ser expresión de menor gravedad, a veces puede ser causa de muerte súbita en un recién nacido o lactante (20, 55).

Serrano reportó un caso de una mujer de 29 años con antecedentes de ser tratada por asma bronquial desde pequeña que es ingresada por una neumonía y se le diagnostica por rayos x una hernia izquierda de Bochdaleck. (54).

La doctora Pérez Cruz reporta un caso de un niño de 8 años que acude por un proceso respiratorio y se encuentra como hallazgo radiológico una HDC izquierda (53).

**Tabla 4: Distribución de los pacientes atendiendo al tipo de hernia.**

<b>Tipo de hernia</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Derecha	6	33,3
Izquierda	12	66,7
Total	18	100

En el estudio todas las hernias fueron de Bochdaleck (izquierda y derecha), el 66,7% correspondió a hernias izquierdas y el 33,3% a hernias derechas. La literatura revisada plantea que el defecto es posterolateral (Bochdaleck) en la gran mayoría de los casos y más del 80% son del lado izquierdo. Las hernias paraesternales (de Morgagni) y la agenesia de diafragma son poco frecuentes (1, 2, 12, 23, 48). Estos defectos ocurren en el lado izquierdo entre el 85 a 90 % de los casos, lo cual se podría justificar por un cierre del espacio pleuroperitoneal derecho, previo al izquierdo, o a que el hígado ejerza algún grado de protección. Sólo el 3% de los niños afectados tienen hernias de Bochdalek bilaterales (16, 54).

En el Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera, Montealegre reportó que el 93% de los casos estudiados eran izquierdas y sólo el 7% derechas (5).

Medal, al revisar 134 casos ingresados por HDC en el Hospital Infantil de México encontró 16 casos de HDC de Bochdaleck izquierdas y 1 derecha, 1 de Morgagni y 116 del hiato esofágico (12).

Almuna, en la Unidad de Neonatología de Talca reportó el 77,8% de hernias izquierdas y el 22,2% derechas (52).

**Tabla 5: Distribución de los pacientes atendiendo al grado de hipoplasia pulmonar.**

<b>Grado de hipoplasia pulmonar</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Leve	4	22,2
Moderado	4	22,2
Severo	7	38,9
Sin hipoplasia	3	16,7
Total	18	100

} 83,3

La hipoplasia pulmonar fue diagnosticada en el 83,3% de los casos, predominando la forma severa (38,9%), seguido de las formas moderada y leve, ambas con 22,2%. En tres casos no se diagnosticó esta entidad correspondiéndose con los casos que mejor evolucionaron. Dos de los pacientes que no tuvieron hipoplasia pulmonar correspondió a los casos de hernias pequeñas que fueron diagnosticados tardíamente.

En la HDC la anomalía que se asocia con mayor frecuencia es la hipoplasia pulmonar bilateral pero con mayor compromiso ipsilateral. Esto se explica por un número disminuido de divisiones bronquiales y descenso en la cantidad y madurez alveolar de los neumocitos; éstos a su vez son disfuncionales cualitativa y cuantitativamente reduciendo la cantidad de surfactante y la actividad enzimática antioxidante. En general existe una disminución del área efectiva para el intercambio gaseoso, con niveles elevados de mediadores vasoactivos circulantes y el desarrollo de hipertensión pulmonar, cuya persistencia está dada no solamente porque en el pulmón hipoplásico el área vascular es menor, sino porque la muscular de las arterias está hipertrofiada y se extiende periféricamente más allá de lo normal, los vasos pulmonares son más lábiles y más sensibles al estímulo de la vasoconstricción, y la inmadurez e insuficiencia de surfactante predispone a barotrauma y a atelectasias con hipoxemia alveolar (1,3, 25). Según Solas, siempre va a existir algún grado de hipoplasia pulmonar, desde mínimo o casi inexistente hasta tan severo que es incompatible con la vida. Se presenta generalmente de forma bilateral, con cambios más severos en el lado ipsilateral (1).

En un estudio realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital Guillermo Grant Benavente de Chile, donde fueron hospitalizados 38 recién nacidos portadores de HDC, sus autores reportan que el 63,1% de los casos presentó hipoplasia pulmonar asociada y en el 36,8% de las HDC se asociaron otras malformaciones (48).

Muñíz y colaboradores señalan que entre el 25 y el 55 % de los pacientes presentan anomalías asociadas siendo la hipoplasia pulmonar, persistencia del conducto arterioso y la malrotación intestinal, las más frecuentes considerándose parte del cuadro clínico (23).

Montealegre y Almuna reportan un 55% y 63% respectivamente de pacientes que tuvieron hipoplasia pulmonar asociada a la HDC (5, 52).

**Tabla 6. Distribución de los pacientes atendiendo al grado de Hipertensión pulmonar (HTP).**

<b>Grado de HTP</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Leve	2	11,1
Moderado	3	16,7
Severo	8	44,4
Sin HTP	5	27,8
Total	18	100

La HTP estuvo presente en 13 pacientes (72,2%), correspondiendo el mayor número a la forma severa (44,4%), un número menor se presentó como forma moderada y leve. En 5 casos no se diagnosticó esta entidad, tres de ellos no tuvieron hipoplasia pulmonar y en dos de los casos ésta fue ligera. Se conoce que la HTP es directamente proporcional al grado de hipoplasia pulmonar. Al revisar la literatura encontramos que en recién nacidos con HDC son comunes la HTP persistente y la Circulación Fetal Persistente. (CFP), una combinación de factores, entre ellos hipoxia, acidosis, hipercapnia e hipotermia, contribuyen a la HTP, que da como resultado la continuación del patrón de circulación fetal con cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso y el agujero oval (1, 15, 23). En nuestro estudio los 7 casos que tuvieron hipoplasia pulmonar severa presentaron HTP severa y se sumó un caso que tenía hipoplasia pulmonar moderada pero presentó bronconeumonía que agravó la HTP.

En un estudio realizado en Nicaragua por Montealegre, el mismo reporta que el 25 % de sus casos presentó HTP (5). Por su parte Almuna reporta un 55% de casos con esta afección, de los cuales el 80% falleció (52).

Quinteros reporta que se presentaron complicaciones en 30 RN, correspondientes al 78,9%. La más importante fue la hipertensión pulmonar persistente que se presentó en 25 casos (65,7%) (48).

**Tabla 7: Distribución de los pacientes atendiendo al tipo de tratamiento según grado de HTP.**

Tipo de tto Grado de HTP	No pacientes	Ventilación preoperatoria			Tratamiento quirúrgico		Ventilación post-operatoria (promedio días)
		No	%	Promedio (días)	No	%	
Leve	2	2	100	3	2	100	8
Moderada	3	3	100	1,6	3	100	6
Severa	8	8	100	2,7	6	75	7
Sin HTP	5	3	60	1	5	100	7
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>88,8</b>	<b>2,1</b>	<b>16</b>	<b>88,8</b>	<b>7,4</b>

Al analizar esta tabla podemos observar que el 100% de los pacientes que desarrollaron HTP recibieron ventilación preoperatoria. De los que no tuvieron signos de HTP se ventiló el 60 %. En este último grupo están incluidos los dos casos que se diagnosticaron tardíamente. El promedio de días de ventilación fue de 2,1.

El tratamiento clínico preoperatorio está encaminado a la estabilización del paciente tratando adecuadamente la hipertensión pulmonar persistente que acompaña, en mayor o menor grado a estos pacientes (20, 21, 23).

El tratamiento quirúrgico se realizó en 16 de los 18 niños, lo que representa el 88,8%. Los 2 niños que no se operaron tenían severa hipoplasia pulmonar y por tanto severa HTP, falleciendo antes de ser operados ya que nunca se logró su estabilización clínica.

El tratamiento postoperatorio incluyó la ventilación mecánica en el 100% de los casos. El promedio de días de ventilación fue de 7,4. Además de la ventilación mecánica el tratamiento postoperatorio incluyó los medicamentos establecidos para la hipertensión pulmonar en aquellos casos que presentaron esta entidad patológica.

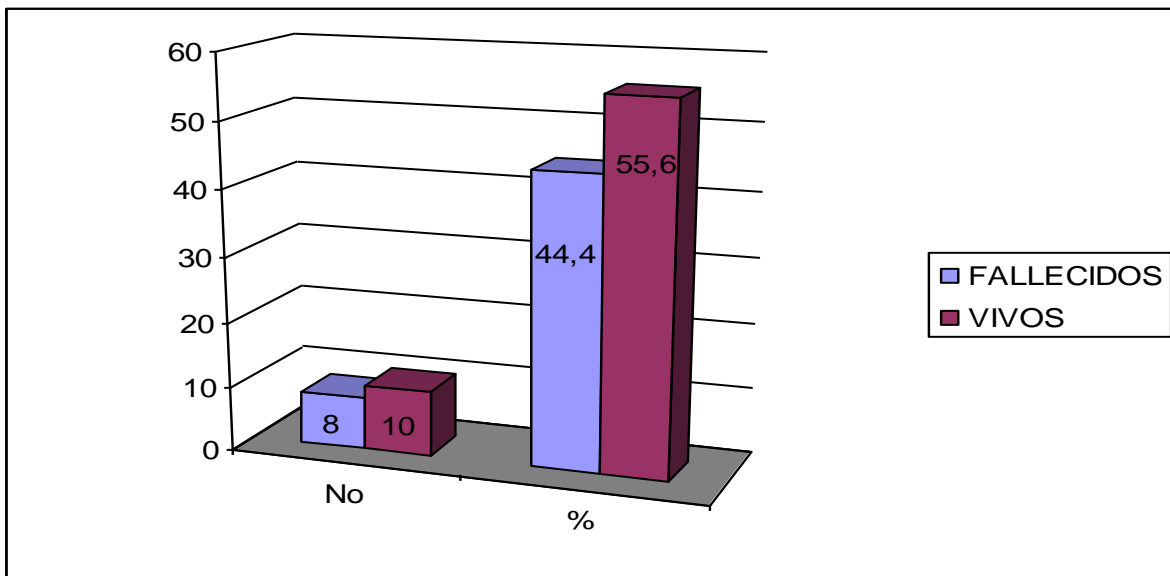
Se han utilizado estrategias de ventilación alternativas como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), la administración de óxido nítrico y la ventilación líquida para estabilizar a estos neonatos antes de la intervención quirúrgica (1, 20, 21). Se utilizó en todos los casos la ventilación mecánica convencional.

La cirugía en los neonatos se debe realizar, una vez que sea estabilizada su función respiratoria. La presión arterial pulmonar debe estar entre 25 a 50 mm Hg. En la Ecocardiografía Doppler: el shunt D-I debe hacerse bidireccional o desaparecer, debe haber mejoría en los índices ventilatorios. Si se logran esos criterios antes de las 48 horas el pronóstico es favorable (23).

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) ha producido resultados alentadores pero requiere corregir previamente las alteraciones de la coagulación (31); otros métodos terapéuticos como la terapia con surfactante y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, están siendo empleados, pero los costos de manejo se incrementan dramáticamente y requieren mejor evaluación de sus resultados porque a pesar de todos los esfuerzos, la mortalidad continúa siendo elevada.(1, 32, 33).

Quintero y Bancalari en el estudio realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital Guillermo Grant Benavente de Chile reportaron que del total de niños analizados, en 30 se logró realizar la intervención quirúrgica (78,9%), sin embargo en los 8 restantes no fue posible debido a su fallecimiento precoz (48). Almuna reportó 3 casos que fallecieron antes de operarse porque no pudieron estabilizarse siendo considerados como hipoplasias severas (52).

**Gráfico 1. Representación del resultado al egreso de los pacientes.**



De los 18 casos diagnosticados como HDC fallecieron 8 representando un índice de mortalidad de un 44,4% y una supervivencia de 55,6%, lo cual coincide con la literatura que reporta una mortalidad elevada.

Quinteros y Bancalari en un estudio realizado en Chile durante diez años reportaron una baja supervivencia de sólo 39,5%. De los 38 niños analizados en su estudio, en 30 se logró realizar la intervención quirúrgica (78,9%), sin embargo en los 8 restantes no fue posible debido a su fallecimiento precoz. De los treinta neonatos operados, en 13 se realizó la cirugía antes de las 24 horas de vida; de ellos 8 (61,5%) fallecieron. Los 17 RN restantes se operaron después de las 24 horas, previa estabilización respiratoria y hemodinámica, falleciendo solo 7 (41,2%). De los 38 RN portadores de HDC fallecieron 23 correspondiendo a una letalidad de 60,5% (48).

Cerca del 30% de los fetos con este padecimiento nacen muertos y cerca del 50% sufren de complicaciones antes de poder realizar un manejo adecuado y corrección del defecto (1,12, 24, 60), otros evolucionan desfavorablemente después de operados como consecuencia de la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoplasia pulmonar que acompaña a muchos de estos pacientes (1, 2, 25, 39, 53, 55). Solas señala que existe una “mortalidad oculta” originada en los casos que se diagnostican a través de la

ecografía obstétrica, y que mueren en útero o en sala de partos. Si se contabilizan estos casos la mortalidad puede elevarse hasta un 60-80% (1).

Flake y Harrison estimaron que su mortalidad *in útero* o "mortalidad oculta" fue de un 34% (19).

En EE UU el rango de supervivencia varía de 39 a 95 %, con una media de 69 % (23).

Esos resultados concuerdan con estudios recientes que abogan por demorar la cirugía hasta estabilizar al paciente y desechan el antiguo criterio de operar inmediatamente después del nacimiento. (48,58) En estudio más reciente realizado por Montealegre en el Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera, durante los años 2000 – 2008 éste reporta una mortalidad de 24%, sin embargo en su revisión encontró una mortalidad variable, entre 40% a 70% (5).

Recientemente el grupo de estudio multicéntrico de HDC señala un índice global de supervivencia de alrededor de un 63 %; alcanzando casi el 100 % en los pacientes que debutan después de las 24 horas de vida (51, 55).

Almuna reporta una mortalidad de un 44,4%, igual a nuestro resultado, de ellos falleció el 30% antes de recibir tratamiento quirúrgico (52).

La HDC a pesar del diagnóstico prenatal mediante ecografía y de las nuevas medidas terapéuticas utilizadas, tales como ventilación de alta frecuencia, uso de óxido nítrico inhalado, oxigenación con membrana extracorpórea y cirugía diferida, continúa teniendo una elevada letalidad que oscila entre 40-70%. (1,2,25,29,56). Para el futuro se auguran mejores resultados con el tratamiento intraútero. (3,20, 23, 48,55).

**Tabla 8: Distribución de los pacientes atendiendo a los factores asociados a la mortalidad.**

<b>Factores</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>Fallecidos</b>	<b>%</b>
<b>Hipoplasia pulmonar severa</b>	7	7	100
<b>Hipertensión Pulmonar severa</b>	8	8	100
<b>Edad de diagnóstico:</b>			
< 1 hora	13	7	53,8
1-24 horas	3	1	33,3
>24 horas	2	-	-
<b>Presencia de sepsis</b>	5	2	40
<b>Tipo de hernia:</b>			
derecha	6	4	66,7
izquierda	12	4	33,3

Al analizar esta tabla podemos observar que el 100,0% de los pacientes con hipoplasia pulmonar severa e HTP severa fallecieron, siendo estos los principales factores asociados a la muerte en este grupo. Según el momento de aparición de los síntomas vemos como el 53,8% de los niños que debutaron en el momento del nacimiento fallecieron, cifra esta que fue disminuyendo a medida que demoró el diagnóstico. Aquellos que fueron diagnosticados tardíamente sobrevivieron. Esto nos habla a favor de la estrecha relación que existe entre el momento de aparición de los síntomas y la gravedad de la afección (41, 51, 53, 54), aunque debemos recordar que un diagnóstico tardío en la etapa neonatal también puede ser causa de muerte súbita (54).

En niños que debutan después de las 24 horas la mortalidad es menor del 10 %. En los que se les inicia por un distress respiratorio neonatal grave es mayor del 80 %, grupo precisamente al que corresponde la mayoría de los pacientes (23).

Según varios autores la hipoplasia y la hipertensión pulmonar persistente son la principal causa de la alta morbimortalidad de esta malformación (1, 2, 23, 47, 53).

Según el resultado de la doctora Serrano la sobrevida, en su estudio, fue significativamente más alta en los niños diagnosticados en el período neonatal que en el postnatal; la mortalidad temprana ascendió al 50% por la asociación con hipoplasia e hipertensión pulmonar (54).

Las sepsis constituyen una causa frecuente de mortalidad en recién nacidos por sus características propias, más aun cuando existen factores condicionantes como lo es la HDC que conlleva a una estancia prolongada en sala de cuidados intensivos, ventilación mecánica, abordajes venosos y la propia herida quirúrgica que son factores condicionantes de las infecciones (3, 12, 17).

En el grupo estudiado podemos observar que el 40% de los niños que presentaron infecciones fallecieron, en este caso por neumonía y sepsis generalizada.

Flake y Harrison reportaron una mortalidad por sepsis adquirida de un 32 % en neonatos operado de Hernia Diafragmática Congénita relacionándola directamente a los días de ventilación y a las reintervenciones quirúrgicas en 2 de sus pacientes (19).

En cuanto al tipo de hernia (derecha o izquierda) vemos que las derechas tuvieron una mayor mortalidad (66,7%), mientras que de las izquierdas falleció sólo el 33,3%, lo cual se corresponde con lo reportado en la literatura. Las hernias derechas, si son pequeñas generalmente tienen un buen pronóstico ya que la presencia del hígado frena, en cierta medida, el paso de las vísceras a la cavidad torácica y el pulmón puede desarrollarse adecuadamente, por el contrario cuando el defecto del diafragma es grande el paso del hígado hacia el tórax impide el desarrollo pulmonar provocando hipoplasia pulmonar severa (11, 23, 25, 28, 29).

Delgado reporta el fallecimiento de un recién nacido de 48 horas con Hernia Diafragmática Congénita derecha el cual presentó herniación completa del hígado con hipoplasia pulmonar severa (61).

## **CONCLUSIONES:**

Todos los pacientes con diagnóstico de HDC fueron de término y con peso adecuado, existiendo un ligero predominio del sexo femenino. La mayoría debutó con un síndrome de dificultad respiratorio severo al nacer.

El tipo de hernia más frecuente fue la izquierda y predominó el grado severo tanto de hipoplasia como de hipertensión pulmonar.

La totalidad de los pacientes con hipertensión pulmonar recibió ventilación preoperatoria y postoperatoria.

La mayoría de los casos recibió tratamiento quirúrgico, diferido en dos pacientes por no poder estabilizarlos clínicamente.

Más de la mitad de los niños egresaron vivos.

La totalidad de los pacientes fallecidos tuvo hipoplasia e hipertensión pulmonar.

## **RECOMENDACIONES**

- Mejorar la pesquisa para el diagnóstico prenatal de la HDC, con el objetivo de interrumpir el embarazo o crear las condiciones necesarias para su manejo postnatal en aquellos casos que no se interrumpan.
- Capacitación del personal médico y paramédico que permita utilizar adecuadamente las nuevas técnicas de ventilación que se están practicando actualmente y que mejoran el pronóstico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y recién nacido. Madrid: Interamericana; 2001.
2. Welch Kenneth J, Randolph Judson G, Ravitch Mark M. Pediatric Surgery. Ath ed. Philadelphia: Years Book Medical Publishers;1986.
3. Kattan SJ. Hernia Diafragmática Congénita: Frontera entre Ciencia Básica y Clínica. Rev Chil Pediatr [serie en Internet]. 2002[citado]73(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062002000300003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000300003&lng=es). doi: 10.4067/S0370-41062002000300003.
4. Witters I, Legius E, Moerman P. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. Am J Med Genet.2001; 103(4): 278-82.
5. Montealegre Valle M. Comportamiento Quirúrgico de la Hernia Diafragmática Congénita en Recién Nacidos en el Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera, 2000 – 2008[Monografía en Internet]. Managua:Hospital Infantil de Nicaragua Manuel de Jesús Rivera;2009. Disponible en: [www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full\\_text/Pediatria/Comportamiento%20Quirurgico%20de%20Hernia%20Diafragmatica%20Congenita.pdf](http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/Pediatria/Comportamiento%20Quirurgico%20de%20Hernia%20Diafragmatica%20Congenita.pdf).
6. Odd DE, Battin MR, Hallam L, Knight DB. Primary pulmonary hypoplasia: A case report and review of the literature. J Paediatr Child Health. 2003;39:467-9.
7. Murdock AI, Burrington JB, Swyer PR. Alveolar to arterial oxygen tension difference and venous admixture in newly born infants with congenital diaphragmatic herniation through the foramen of Bochdalek. Biol Neonate. 1971; 17(3): 161-172.
8. Colman N, Muller N, Paré PD. Enfermedades pulmonares congénitas y metabólicas. Fundamentos de las enfermedades del tórax. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
9. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2003; 32(11): 1634-6.

10. Coleman C, Zhao J, Gupta M. Inhibition of vascular and epithelial differentiation in murine nitrofen-induced diaphragmatic hernia. *Am J Physiol.* 1998; 274(4 Pt 1): 636-646.
11. Connors Robert H., Tracy T., Patrick V. Congenital Diafragmatic Hernia Repair on ECMO. *J Pediatr Surg.* 1990; 25(10):1043-1047.
12. Medal M. Hernia Diafragmática Congénita revisión de 134 casos en el hospital infantil de México. *RMH.* 1958; 26(3):123-126.
13. Abel RM, Bush A, Chitty LS, Hartcourt J, Nicholson A. Congenital lung diseases. En: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, editores. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006.p. 280-316.
14. Ehrlich PF, Coran AG. Diaphragmatic hernia. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editores. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: chapter 101.
15. Irish MS, Holm BA, Glick PL. Congenital diaphragmatic hernia. A historical review. *Clin Perinatol.* 1996; 23(4): 609-624.
16. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg.* 1978; 13(3): 227-230.
17. Wilcox DT, Irish MS, Holm BA and Glick PL. Animal models in congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 1996; 23(4): 813-822.
18. Oldham K, Colombani P. *Principles and Practice of Pediatric Surgery: Congenital diaphragmatic Hernia.* 4th ed; 2005.
19. Flake AW, Harrison MR. Fetal Therapy: Medical and surgical approaches. En: Creasy RK, Resnik R, editores. *Maternal Fetal Medicine principles and practice.* 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002.p. 376-377.
20. Tapias L. Hernias diafragmáticas: desafío clínico y quirúrgico. *Rev Colomb Cir[serie en Internet].* 2009[citado 16 Mar 2010]; 24(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/Cirugia242009/Herniasdiafragmaticas.htm>.
21. Rodríguez S, Martínez F. Hernia Diafragmática Congénita. *Cuidados Esp Feto Recién Nacido.* 2000; 6: 1545-1553.

22. Iritani I. Experimental study of the embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat Embryol.* 1984; 169:1234-1238.
23. Muñiz Escarpanter J, Veitía Collazo L. Guías de buenas prácticas clínicas. Hernia Diafragmática Congénita. *Rev Elec Cienc Méd Cienf*[serie en Internet]. 2005 [citado 10 Mar 2010]; 3(5):[aprox.8p.] .Disponible en: [www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/156/3498](http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/156/3498).
24. González S. Aparato respiratorio: Malformaciones del Pulmón. En: Benedicto Ch, editor. *Lecciones de Anatomía Patológica* [monografía en Internet]. 2005 [citado 20 may 2010]. Disponible en: [http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/02respiratorio/2malf\\_pulmon.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/02respiratorio/2malf_pulmon.html).
25. Tortajada Girbés M, Clement Paredes A, García Muñoz E, Gracia Antequera M, Delgado Cordón F, Hernández Marco R. Hipoplasia pulmonar infantil. *An Pediatric* [serie en Internet]. 2007[citado 12 Feb 2010]; 67:[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7064&articuloid=13108088](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&articuloid=13108088).
26. Effmann EL. Anomalies of the lung. En: Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO, editors. *Caffey's pediatric diagnostic imaging*. 10th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2004.p. 898-929.
27. Kitterman JA. The effects of mechanical forces on fetal lung growth. *Clin Perinatol.* 2006; 23(4): 727-740.
28. Liu M, Post M. Invited review: mechanochemical signal transduction in the fetal lung. *J Appl Physiol.* 2000; 89(5): 2078-2084.
29. Nobuhara KK, Wilson JM. The effect of mechanical forces on in utero lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 2006; 23(4): 741-752.
30. Miyazaki E, Ohshiro K, Taira Y, Puri P. Altered insulin-like growth factor I mRNA expression in human hypoplastic lung in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2008; 33(10): 1476-1479.
31. Jesudason, EC, Connell MG, Fernig DG, Lloyd DA, Losty PD. In vitro effects of growth factors on lung hypoplasia in a model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2000; 35(6): 914-922.

32. Acosta JM, Thebaud B, Castillo C. Novel mechanisms in murine nitrofen-induced pulmonary hypoplasia: FGF- 10 rescue in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281(1): 250-7.
33. Wilcox DT, Irish MS, Holm BA, Glick PL. Pulmonary parenchymal abnormalities in congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 2006; 23(4): 771-779.
34. Utsuki T, Hashizume K, Iwamori M. Impaired spreading of surfactant phospholipids in the lungs of newborn rats with pulmonary hypoplasia as a model of congenital diaphragmatic hernia induced by nitrofen. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1531 (1-2): 90-98.
35. Oue T, Shima H, Guarino N, Puri P. Antenatal dexamethasone administration increases fetal lung DNA synthesis and RNA and protein content in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Res.* 2000; 48(6): 789-793.
36. Islam S, Narra V, Cote GM, Manganaro TF, Donahoe PK, Schnitzer JJ. Prenatal vitamin E treatment improves lung growth in fetal rats with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2009; 34(1): 172-176.
37. Chinoy MR, Chi X, Cilley RE. Down-regulation of regulatory proteins for differentiation and proliferation in murine fetal hypoplastic lungs: altered mesenchymal- epithelial interactions. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32(2): 129-141.
38. Thebaud B, Barlier-Mur AM, Chailley-Heu B. Restoring effects of vitamin A on surfactant synthesis in nitrofen- induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(6): 1083-1089.
39. Areechon W. Hypoplasia of the lung with congenital diaphragmatic hernia. *Br Med.* 1963; 1: 230-3.
40. Murdock AI, Burrington JB, Swyer PR. Alveolar to arterial oxygen tension difference and venous admixture in newly born infants with congenital diaphragmatic herniation through the foramen of Bochdalek. *Biol Neonate.* 1971; 17(3): 161-72.
41. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 1971; 58(5): 342-6.

42. Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 1978; 92(5): 805-9.
43. Coleman C, Zhao J, Gupta M. Inhibition of vascular and epithelial differentiation in murine nitrofen-induced diaphragmatic hernia. *Am J Physiol*. 1998; 274(4 Pt 1): 636-46.
44. Newell MA, Au-Fliegner M, Coppola CP, Gosche JR. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is impaired in rats with nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1998; 33(9): 1358-62.
45. Au-Fliegner M, Salami S, Gosche JR. Pulmonary arterioles from rats with congenital diaphragmatic hernias are hypoplastic but not hyperresponsive. *J Pediatr Surg*. 1998; 33(9): 1366-70.
46. Oue T, Shima H, Taira Y, Puri P. Administration of antenatal glucocorticoids upregulates peptide growth factor gene expression in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg*. 2000; 35(1): 109-12.
47. [Álvarez JA](#). La Hernia Diafragmática Congénita: Reporte de un caso de presentación tardía. *Rev Chil Pediatr* [serie en Internet]. 2004[citado 8 Feb 2010]; 75(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062004000400008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062004000400008&script=sci_arttext).
48. Quinteros Sch A, Bancalari MA. Hernia Diafragmática Congénita en recién Nacidos. *Rev Chil Pediatr* [serie en Internet]. 2001[citado 12 Ene 2010]; 72(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000100004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000100004&script=sci_arttext).
49. Polo Pérez IP. Presentación de un paciente con Hernia Diafragmática Congénita. 16 de Abril [serie en Internet]. 2008[citado 18 Mar 2010];233:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/233/06.html>.
50. Rodríguez Núñez BR, González Dalmau LP, Núñez Gómez C. A propósito de un Lactante de 3 meses con Hernia Diafragmática Congénita. *MediCiego*[serie en Internet]. 2000[citado 18 Mar 2010]; 16(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol6\\_02\\_00/casos/c2\\_v6\\_0200.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol6_02_00/casos/c2_v6_0200.htm).
51. Marfortt D. Hernia diafragmática posterolateral de presentación tardía. *Arch Argent Pediatr* [serie en Internet]. 2005[citado 2010 Jul 29];103(4): [aprox. 3p.].

Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752005000400009&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752005000400009&lng=es).

52. Almuna FN. Hernia Diafragmática Congénita 2000-2006. Hospital Regional Talca [página en Internet]. 2007[citado 12 Feb 2010].[aprox. 6 pantallas]. Disponible en: [www.prematuros.cl/weboctubre06/herniadiafragmaticaTalca.pdf](http://www.prematuros.cl/weboctubre06/herniadiafragmaticaTalca.pdf).
53. Norma Pérez Cruz I, Rodríguez Núñez BR, Betancourt Companioni P. Hernia diafragmática de Morgagni. Reporte de un caso. Rev. MediCiego[serie en Internet]. 2007[citado 17 Mar 2010]; 13(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13\\_01\\_07/casos/c6\\_v13\\_0107.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_01_07/casos/c6_v13_0107.htm)
54. Serrano M. Hernia Diafragmática Congénita de Bochdalek en el Adulto. Rev Colombiana Cir [serie en Internet]. 2009[aprox. 7 p.]. Disponible en: [www.encolombia.com/cirugia14299\\_hernia29.htm](http://www.encolombia.com/cirugia14299_hernia29.htm).
55. Conde Ramírez A, Galeano Peña N, Quintana Marrero JJ, Quintana Proenza A, Sánchez Rojas T. Hernia de bochdalek. A propósito de un caso. Archivo Médico de Camagüey [serie en Internet]. 2003[citado 15 Feb 2010];7(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2003/v7n3/675.htm>.
56. Lombana R. Fetología:Defectos Congénitos[página en Internet]. 2005[citado 20 May 2010]. Servicio de Medicina Materno Fetal [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://dyprenatal.sld.cu/index.php/category/fetologia/page/2/>.
57. La cirugía fetal: Corregir malformaciones congénitas en mitad de la gestación augura resultados prometedores [página en Internet]. Rev Bohemia[serie en Internet].2006[citado 7 Jun 2010];4(28): [aprox. 2 pantallas.]. Disponible en: [www.bohemia.cu/2006/04/28/cienciatecnologia/cirugia-fetal.html](http://www.bohemia.cu/2006/04/28/cienciatecnologia/cirugia-fetal.html).
58. Correía DG. Anomalías congénitas corregibles quirúrgicamente, diagnóstico y manejo. Rev Chil Pediatr. 2001; 72(3):256-262.
59. Strunk T, Simmer K, Kikiros C, Patote S. Hernia diafragmática lateral derecha de inicio tardío en neonatos - reporte de caso y revisión de la literatura. Eur J Pediatr. 2007; 166:521–526.
60. Parra P. Hernia diafragmática, diagnóstico prenatal y seguimiento. Rev Chil Ultrasonog. 2006; 9:15-20.

61. Delgado Delgado AL. Cirugía Neonatal en la primera semana de vida. Hospital Académico “Nelson Mandela”. Mthatha, Sudáfrica. Cienc Holguín [serie en Internet]. 2009[citado 20 May 2010]; 4:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ciencias.holguin.cu/2010/Enero/articulos/ARTI13.htm>.
62. Medline Plus. Org. Reparación de Hernia Diafragmática Congénita [página en Internet]. EEUU; 2009[citado 7 May 2010]. Biblioteca Nacional Medicina [aprox. 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002936.htm>.
63. Gratacós E. Hernia Diafragmática Congénita:¿Cuáles son las opciones para el tratamiento?[página en Internet]. 2008[citado 20 May 2010]. Medicina Fetal: Clínica Barcelona [aprox. 7 pantallas]. Disponible en: [http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/cirugia-fetal/enfermedades-fetales/hernia-diafragmatica-congenita\\_es.html](http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/cirugia-fetal/enfermedades-fetales/hernia-diafragmatica-congenita_es.html).

