

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON HERNIA DIAFRAGMÁTICA

Freddy E Gamboa H (1), Moraima Rojas (2), Isabel C Gamboa P (3)

Recibido: 10/11/2020

Aceptado: 15/04/2021

Resumen

El propósito de este trabajo es aportar conocimientos actualizados con relación al manejo pre y post natal de los pacientes con hernia diafragmática. Para ello se realizó revisión de artículos publicados en revistas indexadas y relacionadas con el tema. Además se recopiló datos estadísticos de dos centros de atención de salud, público y privado.

Palabras Clave: Hernia diafragmática, Hipoplasia pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Vasodilatadores, oxigenación extracorpórea.

Update in the management of children with diaphragmatic hernia

Summary

The object of this study is to provide updated knowledge on the pre and post natal management of patients with diaphragmatic hernia. For this, a review of the articles published, published in indexed journals and related to the subject was undertaken. In addition, statistical data were collected from two health centers, public and private.

Key words: Diaphragmatic Hernia, Pulmonary Hypoplasia, Pulmonary Hypertension, Vasodilators, Extracorporeal oxygenation.

INTRODUCCIÓN

Las hernias diafragmáticas se pueden definir como el desplazamiento de órganos abdominales a la caja torácica, a través de un defecto del diafragma por una falta de cierre de los pliegues pleuro-peritoneales (1,2).

La prevalencia a nivel mundial es de 1:2000-5000 nacidos vivos (2,3) con una mortalidad entre el 50-80 % a pesar de los avances tecnológicos (4), en otros trabajos publicados reportan mortalidad del 35 % - 45 %. La relación masculino: femenino es de 65,7 %: 34,3 % (5). En los registros propios de la Unidad de Cirugía Neonatal del Hospital Universitario de Caracas entre los años 2013-2017 ingresaron 30 neonatos con hernia diafragmática y mortalidad de 70 %. En la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Centro Médico Docente la Trinidad en el periodo 2008-2017 ingresaron 6 recién nacidos con hernia diafragmática y con una mortalidad de 70 %.

La clasificación tradicional se hace en base a la localización y a la edad gestacional. Según su localización se clasifican en; Hernia de Morgagni defecto congénito en la parte ventral y lateral, Hernia de Bochdalek defecto congénito del espacio lumbo-dorsal del diafragma con desplazamiento del

contenido abdominal hacia el tórax (6,7).

Wiseman y McPherson en 1977 (7), publicaron los problemas respiratorios asociados a las hernias diafragmáticas según el momento en el cual se produce el defecto o trastorno del desarrollo. El valor pronóstico radica en que el desarrollo normal del pulmón tiene sus etapas y en caso de haber alguna alteración tendrá consecuencias irreversibles para su funcionamiento en el período post-natal. Mientras más temprano suceda el fenómeno será peor el pronóstico (8).

En la fase canalicular (16-25 semana de gestación) se inicia la movilización del ion cloro a partir del espacio intersticial al alveolo en desarrollo, se inicia el transporte pasivo de agua y la producción de líquido pulmonar fetal (9). Este líquido pulmonar fetal que se secreta en forma activa expande los pulmones fetales. La producción del líquido pulmonar fetal aumenta cerca del término de la gestación y disminuye bajo la acción de las hormonas del trabajo de parto, la glotis parece regular el volumen y la presión dentro de límites estrechos (10).

Sí el fenómeno ocurre entre la 4ta y la 5ta semana durante la ramificación bronquial, se produce hipoxia y muerte. En la semana 17ma durante la ramificación bronquial distal, provoca hipoplasia pulmonar. En el período fetal, los pulmones están desarrollados produce insuficiencia respiratoria restrictiva por distensión del tracto digestivo contenido en el hemitórax correspondiente. En el periodo postnatal no se produce patología pulmonar primaria (8).

Teorías de la embriogénesis:

Varias teorías soportan la embriogénesis de la hernia diafragmática. La alteración de los primordios diafragmáticos

- (1) Adjunto Docente Hospital Universitario de Caracas
ORCID 0000-0003-2453-1079 fgamboa28@gmail.com
- (2) Adjunto Docente Hospital Universitario de Caracas
ORCID 0000-0002-7006-1971 rojasmoraima@gmail.com
- (3) Médico Cirujano Escuela Vargas U.C.V
ORCID 0000-0001-9881-7059 ic.gamboaperez@gmail.com

Autor correspondiente:

Freddy E Gamboa H / correo electrónico: fgamboa28@gmail.com

puede conllevar desde un pequeño orificio en el diafragma hasta la agenesia del mismo (11) (Fig.1). Isao Iritani en 1984 publico un trabajo experimental en ratones, le suministró Nitrofen® a las ratas preñadas para evaluar la formación del tejido pulmonar y del nervio frénico, además observo que la migración de las fibras musculares de la placa mesenquimal posthepática no se dio y por lo tanto no hubo formación del diafragma ni de la yema pulmonar (12).

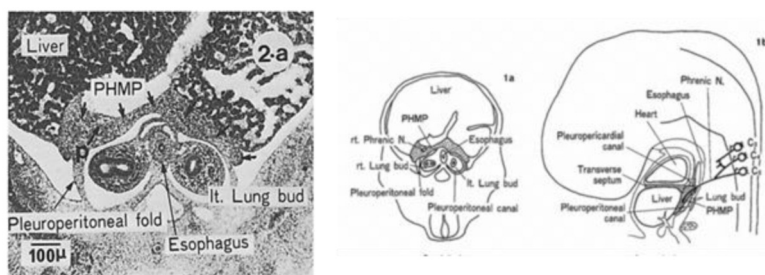


Figura 1: Embriogénesis de la hernia diafrágica.

En estudio experimental en ratones se concluyó que la administración de Nitrofen® bloquea la producción e induce la deficiencia de Vitamina A y ácido retinoico (13,14), otros trabajos describen que además se altera el desarrollo de los alveolos pulmonares y del parénquima por acción del Nitrofen® (15,16). Este modelo es uno de los más utilizados para el estudio del desarrollo de la hernia inguinal y todo su complejo formativo (17).

Algunas teorías descartan el trabajo de Iritani reconociendo que un defecto intrínseco pulmonar es quien origina la hipoplasia del pulmón y no la migración de las fibras musculares de la placa mesenquimal posthepática (18).

Contrario a las teorías expuestas (19), otro estudio considera que la hipoplasia pulmonar es consecuencia de la compresión en el ambiente uterino durante el desarrollo embrionario o a factores genéticos.

La mayoría de los trabajos publicados generalmente describen el desarrollo embriológico de la formación del diafragma, su alteración en las primeras semanas de gestación y las consecuencias en el pulmón por la compresión de las vísceras abdominales (20,21).

En un artículo publicado por Hashim et al, en el «Journal of pediatric surgery, 1995 August; 30(8): p. 1172 - 1177.», da cuenta que en fetos de oveja con atresia de tráquea presentaron hiperplasia pulmonar y a los que se le realizó igualmente ligadura de la tráquea, esto debido al aumento de la cantidad de líquido pulmonar y al aumento de la presión intratraqueal. Basados en esto, experimentaron colocando balón intratraqueal in útero por fetoscopia (22).

Protocolo de estudio:

En los últimos 30 años ha aumentado el diagnóstico pre natal gracias a los adelantos tecnológicos en la evaluación ecográfica, permitiendo la valoración sistemática fetal, la cual

incluye la visualización de los diafragmas, la ecogenicidad de los pulmones y la posición del corazón, permitiendo detectar el defecto y la presencia de contenido abdominal en el tórax.

Al hacer el diagnóstico se debe seguir el protocolo de estudio el cual consiste en considerar si se trata de hernia diafrágica aislada o con anomalías asociadas, establecer la severidad y el pronóstico, y considerar si es candidato a tratamiento prenatal para mejorar el pronóstico postnatal (3). El

pronóstico en los pacientes a quienes se les diagnostica, en el período pre natal, hernia diafrágica aislada tienen mejor pronóstico. De acuerdo a la evaluación pre-natal ya se puede considerar la posibilidad de aplicar tratamiento y mejorar el pronóstico de sobrevivida (23)

Diagnóstico pre-natal

El diagnóstico prenatal es posible en el 50 % de los caso a partir del tercer trimestre de gestación, evaluándose las características de los hemidiafragmas, presencia o no de vísceras huecas o macizas, dirección de la vena umbilical, arquitectura del parénquima pulmonar y diámetro cefálico, estos dos últimos para calcular la proporción céfalo-pulmonar (3, 24, 25). El área pulmonar contralateral se calcula midiendo dos diámetros ortogonales, la suma de estas dos dimensiones se divide entre la circunferencia de la cabeza. El resultado se interpreta; si es mayor a 1,4 la supervivencia es del 100% y si es menor a 1,4 la supervivencia es del 38% y se podría beneficiar con tratamiento prenatal (26).

Pronóstico:

Depende de varios factores. Las malformaciones asociadas juegan papel importante en el pronóstico de sobrevivida, dentro de los cuales se menciona (7):

- 1) Mal rotación intestinal (40%).
- 2) Cardiopatía congénita (15% CIV, CIA, PCA, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, tetralogía de Fallot). El pronóstico en estos pacientes con asociación a hernia diafrágica congénita es menos favorable (27).
- 3) Anomalías renales y genitourinarias (hipospadias).
- 4) Pentalogía de Cantrell: Defecto en los músculos rectos anteriores por arriba del ombligo, Agenesia de esternón, Defecto pericárdico y de diafragma, Cardiopatía congénita (CIV, defectos valvulares) Insuficiencia respiratoria.
- 5) Deficiencia en el metabolismo de la Vitamina "A" (28).
- 6) Hidrocefalia y mielo meningocele.

Otros factores, son el momento en el cual se detiene en proceso de desarrollo del diafragma, la hipoplasia pulmonar y la hipertensión arterial también marcan el pronóstico de estos pacientes (8,20).

Tratamiento pre-natal:

Los objetivos principales para los cuidados de la hernia congénita del diafragma han cambiado en los últimos años.

No se enfatiza en el tratamiento quirúrgico post-natal dando mayor importancia a la terapéutica pre-natal. La hipertensión pulmonar y la hipoplasia pulmonar son la principal causa de mortalidad. La oclusión endoluminal traqueal por fetoscopia (FETO), ha tenido mayor auge en los cuidados pre-natal de los pacientes con hernia diafrágica congénita. (29). Este se realizará según el momento cuando se produzca la hernia diafrágica.

Si sucede en las primeras semanas de gestación (4ta-5ta, etapa de ramificación bronquial proximal) el pronóstico es extremadamente grave, donde la sobrevida es menor al 5 %, se debe interrumpir el embarazo, previo consentimiento, sino sucede el aborto espontaneo (8).

En la fase de la ramificación bronquial distal, puede haber hipoplasia pulmonar unilateral, estaría indicada la técnica prenatal de «Oclusión Traqueal Endoscópica» (30-32).

En trabajo experimental en ovejas se realizó oclusión endotraqueal con balón inflable demostrando el aumento de parénquima pulmonar (33). Esta técnica consiste en introducir el fibro-endoscopio de dos 2 mm de diámetro y 25 cm de longitud a través de cavidad abdominal materna hasta la cavidad amniótica e introduciéndolo en la boca del feto hasta la tráquea, se infla el balón obstruyendo totalmente la luz de la tráquea, tomando en cuenta el diámetro interno de la tráquea según la edad gestacional y así evitar isquemia o daño mecánico (Fig.2). La presión sobre la pared de la tráquea podría mantenerse sobre los 7 a 8 mmHg para poder tener el adecuado sello intraluminal. Este método permite el crecimiento y desarrollo del pulmón hipoplásico, evitando la fuga de líquido pulmonar (31,34).

Algunos trabajos aseguran que la administración pre-natal de Sildenafil® podría mejorar la arquitectura pulmonar y atenuar la hipertensión arterial pulmonar (35).

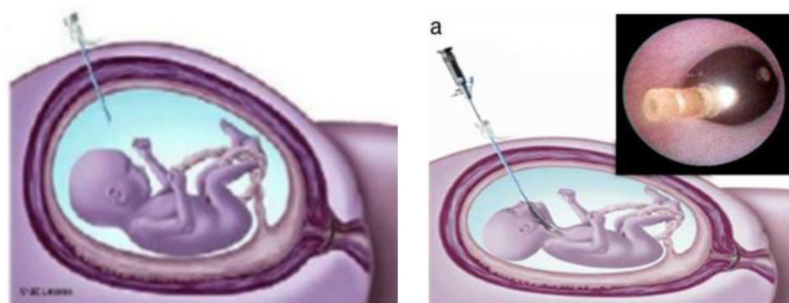


Figura 2: Oclusión Traqueal Endoscópica.

Tratamiento inicial post natal:

La hernia diafrágica congénita se consideró, hasta los años 80, una emergencia quirúrgica de tratamiento en las primeras 24 horas de nacido. Con los avances tecnológicos y los adelantos en los cuidados intensivos neonatales se ha reducido la tasa de mortalidad en los pacientes con hernia diafrágica (36).

La presión arterial pulmonar normal se encuentra entre

entre 18-25 mmHg para la sistólica y 6-10 mmHg para la diastólica y de 12-16 mmHg para la presión media. Se habla de hipertensión arterial pulmonar a la elevación de las cifras de presión por arriba de 30 mmHg para la sistólica y de 20 mmHg para la presión media (37). La presión arterial pulmonar persistente es la principal causa de muerte en los pacientes en su primer año de vida, si no es tratada adecuadamente (38,39).

La circulación pulmonar fetal se caracteriza por la presión arterial pulmonar mayor a 25 mmHg con bajo flujo sanguíneo porque los pulmones tienen contenido líquido, baja producción y contenido de Óxido Nítrico (ON) y mayor presión extraluminal, ya que la oxigenación de la sangre se da a través de la placenta (40).

La hipertensión pulmonar persistente, como consecuencia del fallo de la embriogénesis, se caracteriza por el desvío de la sangre de derecha-izquierda a través del agujero oval o del conducto arterial permeable, causando persistencia de la circulación fetal, hipoxia, hipercapnia y acidosis. (41). Desde el punto de vista histopatológico se encuentra la hipertrofia de la túnica media, fibrosis excéntricas y concéntricas de la íntima de las arteriolas pulmonares (42).

La mayoría de los pacientes recién nacido con hernia diafrágica congénita resuelven la hipertensión arterial congénita entre una y 3 semanas de vida. A las dos semanas de edad si persiste la hipertensión arterial pulmonar el pronóstico es sombrío y puede conllevar a la muerte (43).

En la actualidad la cirugía se difiere hasta tanto se haya estabilizado el paciente desde el punto de vista hemodinámico. Para el momento del nacimiento, por cesárea programada a las 37 semanas de gestación, se aplica el IPC «Cuidados inmediatos planeados» el cual consiste en intubación endotraqueal en el primer minuto, se administra surfactante a través del tubo endotraqueal y se conecta a ventilación de alta frecuencia (100-150 / minuto) y baja presión, con el propósito de reducir el CO₂ y mantener al paciente en alcalosis controlada, además evitar barotrauma, se coloca en ambiente cálido, se inicia la inhalación de Óxido Nítrico con la ventilación para mejorar la vasodilatación arterial pulmonar, se coloca sonda oro-gástrica doble lumen para descomprimir el estómago y reducir la presión intratorácica, cateterización de los vasos umbilicales para monitorizar la hemodinámica del paciente, se complementa con los cuidados generales de la «Unidad de cuidados intensivos neonatal». Se administra Midasolan® y/o Fentanil® para la sedación y controlar el stress (23,24).

Si el paciente tolera el decúbito prono por 10 minutos sin asistencia ventilatoria y los valores de laboratorio están dentro de parámetros normales, el pronóstico es muy favorable.

Tratamiento de la Hipertensión Arterial:

Los vasodilatadores arteriales pulmonares actualmente

son fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Esta terapia amerita el conocimiento de sus acciones y efectos adversos de estos fármacos, y el beneficio demostrado en estudios de investigación que permite la selección adecuada para cada individuo (45).

«El Óxido Nítrico (NO)» es un gas soluble sintetizado por numerosas células a partir de la L-arginina, y oxígeno molecular, por la acción de la enzima óxido-nítrico sintetasa (NOS). Su acción principal es la vasodilatación. Existen tres tipos de NOS, endotelial (eNOS), neuronal (nNOS), ambas dependientes del Ca^{++} y la inducible (iNOS) independiente del Ca^{++} . El NO presenta un comportamiento dual; en bajas concentraciones tiene funciones homeostáticas, mientras que su sobre producción se relaciona con una gran variedad de estados patológicos (46).

El endotelio vascular pulmonar y el epitelio bronquial son las principales fuentes de NO en el pulmón, es sintetizado por las óxido nítrico-sintetasas, se difunde hacia las células musculares lisas de los vasos pulmonares y ejerce su acción vasodilatadora (47).

Una vez intubado el paciente y conectado a ventilación mecánica asistida, se inicia el tratamiento con O_2 , el cual es un potente vasodilatador, e inmediatamente se administra NO inhalado a una dosis de 5-20 ppm, por corto tiempo al obtener la mejoría de la saturación de O_2 pre y post ductal (60 minutos después del inicio hasta 24 horas), al estabilizar la ventilación y mantener una adecuada saturación sanguínea de $\text{O}_2 > 85\%$, se debe reducir la dosis de manera progresiva, cada 10 minutos, hasta llegar a 1ppm antes de retirarlo por completo. Al unirse el NO a la hemoglobina del torrente sanguíneo es desactivado y se reduce la repercusión sistémica, el tratamiento prolongado induce toxicidad pulmonar por la producción de NO_2 , metahemoglobinemia por la oxidación de la hemoglobina y vasoconstricción (48-50).

«Sildenafil» Es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), esta enzima degrada la actividad de nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) quienes son responsables de la actividad vasodilatadora selectiva a nivel pulmonar con poca repercusión sistémica.

Se absorbe por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los 30 minutos y se metaboliza en el hígado, el metabolito activo contribuye al 35% del efecto farmacológico (51).

«Treprostinil» Es un análogo de la Prostaciclina (PGI_2), estable a temperatura ambiente, tiene una vida media de 3-4 horas, permitiendo su administración por vía subcutánea a la dosis de 2,5 ng/Kg/min, con biodisponibilidad del 100%, alcanza los niveles plasmáticos estables a las 10 horas (52).

Una vez iniciado se aprecia el incremento del flujo sanguíneo pulmonar, tanto en la arteria pulmonar derecha como en la arteria pulmonar izquierda, por una disminución de la resistencia vascular pulmonar, mejoría de la oxigenación y reducción del corto circuito de derecha a izquierda.

La administración del Treprostinil subcutáneo, no requie-

ra catéter de vía central, favorece la recuperación vascular y mejora la hemodinámica pulmonar. Son pocos los efectos adversos, dolor en el área de infusión, procesos inflamatorios leves, los cuales no requieren de cambios del sitio de administración (53,54).

«ECMO» La membrana de oxigenación extra corpórea se comenzó a utilizar con éxito entre los años 1973-1975 en la Universidad de Michigan por el cirujano Robert Bartlet en pacientes recién nacidos con falla cardíaca y respiratoria que no responden a la terapia convencional. Se logra mejores resultados en los pacientes con patologías respiratorias aisladas o cardíacas. En Latinoamérica se comenzó a utilizar en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile en el año 2003.

Se utiliza por un período prolongado entre 1-4 semanas en pacientes con falla cardiorrespiratoria reversible quienes no responden al tratamiento no invasivo, con la finalidad de recuperar la función cardiorrespiratoria.

ECMO es un circuito de tubos al que se intercala un oxigenador de silicona, bomba de sangre y un calentador del sistema (Fig.3).

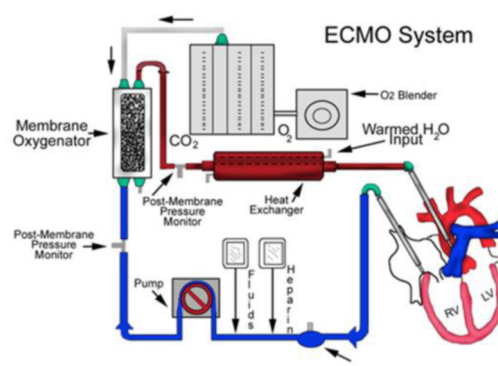


Figura 3: Oxigenación por Membrana Extracorpórea.

Existen dos variables del sistema; Veno-Arterial (V/A) y Veno-Venosa (V/V), ambos tiene sus ventajas y desventajas. El primero realiza un «Bypass» cardiopulmonar completo, toma la sangre de la aurícula derecha a través de la cánula venosa insertada en la Vena yugular derecha y una vez oxigenada la retorna a la arteria Aorta a través de otra cánula insertada en la carótida. Mientras que en el sistema V/V se utiliza una sola cánula vía central con orificios posteriores en la cánula para la toma de la sangre al sistema y orificios anteriores en la cánula para retorno de la sangre oxigenada (55).

Los criterios clínicos para ECMO, debe tener más de 34 semanas de gestación, ya que la probabilidad de hemorragia intracraneal disminuye de las 35 semanas de gestación, tener peso al momento del nacimiento mayor a 2.000 gr, debe ser una enfermedad reversible, tratamiento ventilatorio previo menor de 10 días, falla de la farmacoterapia y con mortalidad esperada del 85% (56).

La utilización de «ECMO» en los pacientes con hiperten-

sión pulmonar persistente acarrea altos costos y la relación costo-beneficio es muy alta, por lo cual se debe tener en cuenta para su indicación (57).

«Tratamiento Quirúrgico»

En las décadas previas a los 80s, se consideraba una urgencia la cirugía en los pacientes con hernia diafrágica congénita debido a que la insuficiencia respiratoria era a causa de la presión del contenido intratorácico de las vísceras abdominales (32,58,59).

Con los avances tecnológicos se ha considerado mejorara las condiciones de los pacientes con hernia diafrágica antes de decidir el procedimiento quirúrgico.

El abordaje habitual es por laparotomía o toracotomía, sin embargo a partir de la década de los 90s, cuando se inicia el abordaje de las patologías quirúrgicas pediátricas por la técnica mínimamente invasiva, se sustituye el abordaje convencional por laparoscopia o toracoscopia (60).

El abordaje por toracoscopia es el más recomendado en la actualidad.

Se consideraba como contraindicación para el procedimiento la localización del estómago en la cavidad torácica, anomalías cardíacas asociadas y requerimiento de parches protésicos, sin embargo trabajos recientes no lo consideran como contraindicación (61).

Los criterios de inclusión para realizar la toracoscopia son; Estabilidad cardiopulmonar por más de 10 minutos en decúbito dorsal y tolerancia a la ventilación manual para su traslado al quirófano, también se debe considerar el diámetro de las arterias pulmonares derecha e izquierda, las cuales deben ser medidas in útero o en las primeras 24 horas del postnatal, deben tener de diámetro la derecha de 3 mm y la izquierda de 2.5 mm (62,63).

La cirugía mínimamente invasiva en el postoperatorio permite iniciar la vía oral más rápido, disminuye el tiempo de sedación, menor posibilidad de complicaciones, menor tiempo de hospitalización y reducción de los costos operativos. No todos los pacientes pueden ser tratados con esta técnica, ya que se debe individualizar basándose en los criterios de inclusión (63).

REFERENCIAS

1. Rey DR. Hernia de Bochdalek. RAMR. 2015 ; 15(2): 137-138.
2. Tapias L, Tapias-Vargas L, Tapias-Vargas LF. Hernia diafrágica: Desafío clínico y quirúrgico. Rev Colomb Cir. 2009;24: 95-105.
3. García-Posada R, Gómez O, Martínez J, Puerto B, Gratacós E. Hernia diafrágica congénita: criterios pronósticos. Diagnóstico prenatal. 2012; 23(3): 126-133.
4. Gilbert Agullo A, Moreno J, Balagué E, Iriando M, Lizarraga I, Riverola de Veciana A. Hernia diafrágica congénita: Análisis de dos formas de tratamiento. An Pediatr; 1997; 46(5): 487 - 482.
5. Pérez R, Vilchez L, Pacheco J. Hernia diafrágica congénita: Doce años de experiencia. Boletín Médico de Postgrado U.C.L.A. 1998 Julio-Septiembre; XIV (3).
6. Sadler TW. Tercera a octava semana: el período embrionario. En Langman. Embriología Médica. 12th ed.: Buenos Aires. Panamericana. 2012. p. 90-107.
7. Bolaño-Nava I. Anestesiología en Pediatría. Rev Mex Anestesiología. 2005; 28(1): 126-128.
8. Wiseman N, Mac Person R. "Acquired" Congenital Diaphragmatic Hernia. J Pediatr Surg. 1977; 12(5): DOI: 657-665. DOI 10.1016/0022-3468(77) 90389.
9. Islas L. Líquido pulmonar fetal. Rev Méd Hosp Gen Mex. 2006;bre - Diciembre; 69(4): 221 - 225.
10. McCabe A. Hernias Diafrágicas. En Glick P. Secretos de la Cirugía Pediátrica. Mexico DF, Mc Graw Hill Interamericana. 2002. p. 30.
11. De Lorimier A. Hernia diafrágica. En Ashcraft-Holder. Cirugía Pediátrica. 2º Edición México DF. Interamericana McGraw-Hill. 1995. p. 211-223.
12. Iritani I. Experimental study on embryogenesis. Anatomy and Embryology. 1984; 169: p. 133-139.
13. Babiuk RP. Reductions in the incidence of nitrofen-induced diaphragmatic hernia by vitamin A and retinoic acid. Am J Physiol lung. 2004; 286:1970-1973. DOI. org/101152/ajplung.00403.2003.
14. Greer J. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. RCPNB. 2013; 232 - 240. DOI. org/10.1016/j.resp.2013.04.015.
15. Keijzer R. Dual-Hit Hypothesis Explains Pulmonary Hypoplasia in the Nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. Am J Pathol. 2000; 156(4): 1299-1306. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65000-6.
16. Kluth D. The developmental anatomy of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int J Surg. 1987; 322-326. doi.org/10.1007/bf00175742.
17. Luis Huerta A. Estudio clínico-experimental de nuevos componentes de disfunción neurocristal en la hernia diafrágica congénita. Madrid; 2013 [consultado 2018 Marzo 10] [Tesis doctoral]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/14225>.
18. Jesudason E. Does the developing liver inhibit the early lung growth in congenital diaphragmatic hernia? Pediatr Surg Inter. 2001;17:288-293. doi: 10.1007/s003830100596.
19. Arkovitz M. Lung development is not necessary for diaphragm development in mice. J Pediatr Surg. 2005; 40(9): 1390-1394. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2005.05.059.
20. Cullen M, Michael D, Klein M, Arvin I, Philippart M. Congenital diaphragmatic hernia. Surg Clin North Am.; 1985;65:1115-1138. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)43732-1.
21. Sadler T. Cavidades corporales. En Sadler T. Embriología médica. 8º Edición Mexico DF: Panamericana; 2006. pp: 227 - 229.
22. Hashim E. Reversible Tracheal Obstruction in the Fetal Sheep: Effects on Tracheal Fluid Pressure and Lung Growth. J Pediatr Surg. 1995; 30(8): -172-1177. DOI: 10.1016/0022-3468(95) 90015-2.
23. Bétrémieux P. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based Study. Pre-natal diagnosis. 2004; 24: 487-493. doi.org/10.1002/pd.909.
24. Pérez-Samperio M. Diagnóstico prenatal de hernia diafrágica congénita. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Arch Invest Materno Infantil. 2013;5:16 - 20.
25. Petroze RT. Prenatal prediction of survival in congenital diaphragmatic hernia: An audit of postnatal outcomes. J Pediatr Surg. 2019; 27;54:925-931. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.01.021.
26. Huerta-Saenz I. Hernia diafrágica congénita: Marcadores sonográficos prenatales y pronóstico perinatal. RPGO. 2013; 59:125 - 131. ISSN 2304-5132.

27. Montalba L. Congenital heart disease associated with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review on incidence, prenatal diagnosis, management, and outcome. *J Pediatr Surg.* 2019 ; 54: 909 - 919. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.018.
28. Babiuk RP. Reductions in the incidence of nitrofen-induced diaphragmatic hernia by vitamin A and retinoic acid. *Am J Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* 2004; 16: 286:L970 - L973. DOI: 10.1152/ajplung.00403.2003.
29. Kirby E. Congenital Diaphragmatic hernia: Current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Inter.* 2020; 21; 36:415-429. DOI: 10.1007/s00383-020-04625-Z.
30. Manrique S. Oclusión traqueal fetoscópica para el tratamiento de la hernia diafragmática. *SEDAR.* 2008; 55: 407-413.
31. Chiba T. Balloon Tracheal Occlusion for Congenital Diaphragmatic Hernia: Experimental Studies. *J Pediatr Surg.* 2000;35(11):1566-1570.DOI: 10.1053/jpsu.2000.18311.
32. Lally K. Congenital Diaphragmatic Hernia: The past 25 years. *J Pediatr Surg.* 2016; 7; 51(5): 695-698. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.014.
33. Hashim E. Reversible Tracheal Obstruction in the Fetal Sheep: Effects on Tracheal Fluid Pressure and Lung Growth. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(8): 1172-1177. DOI: 10.1016/0022-3468(95) 90015-2.
34. Deprest J. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46:22- 32. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2010.10.008.
35. Luong C. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation.* 2011; 123(19): 2120- 2131. DOI.org/10.1161/Circulationaha.108.845909.
36. Kholdebarin R. Pulmonary development considerations in the surgical management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2011;87:755-758. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.017.
37. Espinoza Z. Hipertensión arterial pulmonar: evaluación ecocardiográfica. *Rev Peru Cardiol.* Vol.XXVII- N° 3, 2001.
38. Sardar S. Hypertension of Newborn in Tertiary Care Unit of Eastern India. *J Clin Neonatol.* 2020; 9(1): 18-26. DOI:10.4103/jcn.JCN_68_19.
39. Mesas C. addressing the causes of late mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2017;52:526-529. DOI:org/10.1016/j.jpedsurg.2016.08.028.
40. Beñaldo F. Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal: Una perspectiva molecular. *Rev Chil Enferm Respir.* 2017; 33: 308-315. DOI:org/10.4067/S0717-73482017000400308.
41. Vargas Mancilla J. Soporte Circulatorio en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. En Troncones T G. *Medicina Crítica en Pediatría.* México DF. Prado; 2003. p 311 - 331.
42. Rich S. Hipertensión Pulmonar. En Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 18° Edición. México DF. Mc Grow Hill; 2012. pp: 2076 - 2082.
43. Lusk L. Persistence of pulmonary Hypertension by Echography Predicts Short-term outcomes in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr.* 2015;166(2):251-256. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.10.024.
44. Kemdig J. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *Manual Merck.* 3° Edición. España. Océano. 2018. p. 1 - 5.
45. García CP. Vasodilatadores pulmonares Parte 1. *Rev Colomb Neumol.* 2013; 25(2): 989.
46. Alcaraz MJ. Histamina y fármacos antihistamínicos. *Farmacología de otros medicamentos inflamatorios.* Lorenzo P. *Farmacología Básica y Clínica.* 18° Edición. España. Panamericana; 2009. p. 498 - 500. ISBN 978-84-9835-168-2.
47. Perez-Vizcaino F. Óxido Nítrico Inhalado. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 18° Edición. España. Panamericana. 2009. p.433 - 434. ISBN 978-84-9835-168-2.
48. Agrawal A. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Recent Advances in the Management. *Int J Clinic Pediatr.* 2013 13; 2: 1 - 11. doi.org/10.4021/ijcp79w.
49. Carrera Muñíos S. www.elsevier.es/rprh. [Online]. 2016. (Consultado 2020 Abril 20). Disponible en: <http://creativecommons.org/s/by-nc-nd/4.0>.
50. Silveira F. Hipertensión pulmonar e hipoxia grave en el Recién Nacido. *Arch Pediatr Urug.* 2007; 78(4): 270 - 280..
51. Perez-Vizcaino F. Inhibidores de la fosfodiesterasa - 5. En Lorenzo . *Farmacología Básica y Clínica.* 18° Edición. España. Panamericana; 2009. pp: 431 - 432.
52. Perez-Vizcaino F. Prostaciclina y derivados. En Lorenzo. *Farmacología Básica y Clínica.* 18° Edición España. Panamericana; 2009. pp: 434 - 435.
53. Carpentier E. Safety and tolerability of subcutaneous Treprostinil in newborns with congenital diaphragmatic hernia and life - threatening pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg.*2017;52 (9):1480-1483. (Consultado 2020 Abril 20). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.058>.
54. Femand D. Subcutaneous Treprostinil for Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Disease of Infancy. *Pediatr.* 2014;134:274 - 278. DOI: 10.1542/peds.2013-2330.
55. Kattan J. Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal - pediátrica. *Rev Chil Pediatr.* 2013; 84(4): 367-378. doi.org/10.4067/SO370-41062013000400002.
56. Anderson K. Criterios clínicos para oxigenación de membrana extracorpórea. Holder A. *Cirugía Pediatría.* 2° Edición Mexico DF. Interamericana - McGraw Hill; 1995. pp: 983-985.
57. Raval M. Cost of congenital diaphragmatic hernia repair in United States extracorporeal membrane oxygenation foots the bill. *J Pediatr Surgery.* 2011;46: 617-624. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.047.
58. Kholdebarin R. Pulmonary development considerations in the surgical management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2011; 87: 755-758. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.017.
59. Puligand P. Management of congenital diaphragmatic hernia: a systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. *J Pediatr Surg.* 2015;50(11):1958-1970. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2015.09.010.
60. Hernández C. Reparación laparoscópica de hernia diafragmática de presentación tardía con plastia y colocación de malla. *Rev Mex Cir Endoscóp.* 2016;17(2):111-114 (Consultado 2020 Abril 2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cirugiaendoscopia>.
61. Liem N. Thoracoscopic repair for congenital diaphragmatic hernia: experience with 139 cases. *J Laparoendosc Adv Surg tech.* 2011;21: 267-270. DOI:10.1089/lap2010.0106.
62. Okazaki T. Pulmonary artery size as an indication for thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:883-886. DOI: 10.1007/s00383-012-3148-9.
63. Tanaka T. Surgical intervention for congenital diaphragmatic hernia: open vs thoracoscopic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2013;29:1183-1186. DOI: 10.1007/s00383-013-3382-9.