

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA- DERECHA- CASO CLÍNICO DE PRESENTACION TARDIA.

Dr. Amadeo Condori Aguilar.

Cirujano pediatra – Hospital del Niño “Sor Teresa Huarte Tama” Sucre.

Dr. Javier Arduz A.

Cirujano Gastroenterólogo – Hospital Cristo de las Américas de Sucre.

Dr. Marco Antonio Condori Amurrio.

Residente becario Cirugía Infantil – Hospital “Ricardo Gutiérrez” Bs. As. Argentina.

Palabras Clave: Hernia diafragmática derecha, infección respiratoria aguda.

Key words: Right diaphragmatic hernia, breathing deep infection

RESUMEN.

Lactante mayor de 7 meses de edad, que desde sus primeros días de vida presento cuadros de infección respiratoria y neumonías a repetición, a quien se diagnosticó de hernia diafragmática congénita derecha por presentar: abdomen excavado, tórax insuflado, ruidos cardíacos atenuados, disminución de ruidos respiratorios en campo pulmonar derecho, ruidos hidroaéreos en tórax del mismo lado, radiografías de tórax antero posterior y lateral compatibles con dicha patología.

Hallazgos intraoperatorios, ascensión de vísceras a cavidad torácica de hígado, colon ascendente, transverso y polo de riñón derecho, con reparación vía acceso abdominal que no requirió drenaje torácico. Los casos de presentación tardía oscilan entre 5 a 25% y se asocian a mejor pronóstico.

SUMMARY:

Seven months old baby, who since her firsts days presented picture of breathing infection and pneumonia several times. Whose diagnosis was congenital right diaphragmatic hernia. Presents: hollow excavated abdomen, insuflated thorax minimized cardiac noises,

decrease of breathing noises on righth lung, hydroaerial noises at thorax on the same side thorax X rays.

Finding during cirurgy: Viscera ascension to thorax liver cavity rising colon transverse and terminal right kidney with mending through abdominal access, wich did not require thoracic drainage. These cases of late presentation oscillate among 5 and 25% and associate to a better forcast.

INTRODUCCIÓN.

La hernia diafragmática congénita (HDC), es un defecto anatómico del diafragma de etiología desconocida que se relaciona con morbilidad importante¹. Su incidencia es aproximada de 1 por cada 2.000 a 5.000 nacidos vivos, con una mortalidad entre 40 a 60%.^{1, 2} El diafragma en el recién nacido es una estructura de forma de cúpula que separa la cavidad abdominal de la torácica, está formada por cuatro componentes fibromusculares y tres hiatos permanentes. El tendón central, esternal, costal y lumbar. Este último define dos pilares derecho e izquierdo, incluyendo los dos primeros hiatos diafragmáticos permanentes: El aórtico y el esofágico, el hiato de la vena

cava se encuentra en el tendón central a la derecha de la línea media.

El espacio de Larrey, entre las porciones esternal y costal del diafragma, está ocupado por la arteria epigástrica superior y tejido areolar laxo, es el sitio donde se produce la hernia de Morgagni. El triángulo costal es el otro espacio potencial en la unión de las porciones costal y lumbar del diafragma, contiene tejido areolar laxo es el sitio del conducto pleuroperitoneal embrionario y donde se localiza la hernia diafragmática posterolateral conocida de Bochdalek. Es conocido que el desarrollo del diafragma culmina entre la novena a décima semanas de gestación con el cierre de los conductos pleuroperitoneales, durante este periodo también el esófago se alarga el estómago se desplaza en dirección distal y el intestino medio sufre herniación hacia el celoma umbilical. El intestino medio rota parcialmente y regresa alrededor de la décima semana si este fenómeno no ocurre antes del cierre del conducto pleuroperitoneal, las vísceras abdominales pueden desplazarse hacia la cavidad torácica. No se ha establecido

si la hernia se debe al regreso prematuro del intestino o al cierre tardío de las membranas pleuroperitoneales. Pruebas experimentales recientes sugieren que la HDC, es consecuencia del desarrollo defectuoso de la placa mesenquimatosa pos hepática que también puede tener un papel relevante en el cierre del canal pleuroperitoneal (2), (3), (4). En este caso el desarrollo es incompleto, originando el defecto diafragmático posterolateral. La falta de cubrimiento muscular de la membrana pleuroperitoneal sin herniación intestinal temprana da lugar a grados variables de eventración (3).

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 tónico en los periodos sin movimientos respiratorios fetales, o como estiramiento repetitivo intermitente durante los movimientos respiratorios fetales. Además como factores físicos, son de especial importancia el volumen del líquido pulmonar, el espacio intratorácico y el volumen del líquido amniótico¹. Para formar una gran superficie de intercambio de gas entre la vía respiratoria y la circulación, el endodermo pulmonar experimenta una gran morfogénesis de bifurcación y alveolización, acoplada con angiogenesis y vasculogenesis; no solo los factores físicos señalados, están implicados en el desarrollo pulmonar. Se tiene expresiones moleculares como por ejemplo: Receptores tirosina quinasa y sus ligandos que modulaban positivamente el crecimiento pulmonar, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que inicia la vasculogenesis o como el crecimiento de transformación β (TGF- β), que tenía un efecto inhibidor (7).

Las fases de desarrollo pulmonar se las divide en: Embrionaria, pseudoglandular, canalicular y alveolar, siendo la edad de transición de una fase a otra muy variable.

La fase embrionaria (hasta la 7 semana de gestación), el brote pulmonar aparecía como divertículo ventral del intestino anterior y a las 6 semanas los dos

pulmones se podían distinguir como órganos separados en el tórax, las vías respiratorias se desarrollan mediante ramificación dicotomizada en el mesenquima torácico³. Por factores moleculares de señalización y factores de crecimiento que actúan de manera paracrina entre el epitelio y el mesenquima: Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de transformación de crecimiento β (TGF- β), Shh (Sonic Hedgehog), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el factor morfogénico óseo 4 (RMP-4), con sus respectivos receptores y moléculas de señalización intracelular. La fase pseudoglandular da lugar a la vía aérea preacinar a nivel de los bronquiolos terminales, el musculo liso fuertemente seguido por cartilago, glándulas submucosas y tejido conectivo se desarrollan en la nueva pared formada por las vías aéreas con un epitelio que comenzaba a diferenciarse, la división preacinar de arterias y venas también se completaría hasta la 17 semanas de gestación. La genética de los factores de crecimiento y receptores son estimulados por los factores físicos.

La fase canalicular (16 a 24 semanas de gestación), las vías aéreas periféricas continúan su división para formar los bronquiolos (2 a 3 generaciones), los espacios saculares son revestidos por células alargadas de tipo I y cuboides de tipo II, la angiogenesis determina el adelgazamiento del epitelio en la periferia del pulmón donde subyacen los capilares pulmonares, dando lugar a la formación de la barrera de intercambio gaseoso tan delgada como del adulto. Esto era suficiente para mantener con vida a niños extremadamente prematuros.

La fase sacular (24 a 38 semanas), los bordes de los sáculos con discretas bandas de elastina y músculo forman pequeñas crestas que subdividen las paredes.

La fase alveolar (36 a 1 y 2 años post natal), la maduración de los alveolos en forma de cáliz con un solo capilar se producía por elongación de los sáculos, ahora llamados ductos alveolares y parte de la pared del bronquiolo respiratorio.

El desarrollo vascular en el pulmón ha

sido mostrado como determinante en la maduración de la estructura pulmonar y una correcta angiogenesis y vasculogenesis eran necesarias para la construcción con éxito del órgano^{15, 16}. una coordinada relación de factores de crecimiento vascular por parte de células epiteliales respiratorias promovía el desarrollo alveolar^{16, 17, 18.}, la formación de la vascularización pulmonar incluía tres procesos: angiogenesis que daba lugar a los vasos centrales con brotes de nuevos vasos desde vasos preexistentes^{19, 22}, vasculogenesis que daba lugar a los vasos periféricos con diferenciación in situ de células mesenquimatosas en hemangioblastos¹⁹ y fusión entre los sistemas central y periférico creando la circulación pulmonar, uno de los factores más importantes relacionado con el proceso descrito anteriormente era claramente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) potente mitógeno para las células endoteliales^{16, 20, 21}, quimiotáctico, mediador de la regulación vascular^{16, 19, 20}.

La presión arterial pulmonar in útero es igual a la presión arterial sistémica. La sangre venosa que regresa al corazón se mezcla con la sangre oxigenada de la vena umbilical, esta mezcla se desvía a través del agujero botal y el conducto arterioso debido a la alta resistencia vascular pulmonar en el pulmón no expandido y solo el 10% llega finalmente al pulmón. En el nacimiento los pulmones se expanden y la resistencia vascular disminuye aumentando con ella el flujo sanguíneo pulmonar, el aumento en la tensión de oxígeno alveolar y arterial da lugar a la liberación de sustancias vaso activas endógenas las cuales disminuyen mas el tono vascular pulmonar y estimulan el cierre del conducto arterioso y el agujero de botal³.

Cuando persiste el aumento en la resistencia vascular pulmonar sobre viene el síndrome de hipertensión pulmonar primaria del recién nacido más comúnmente conocido como circulación fetal persistente^{2, 3}. La alta resistencia vascular pulmonar da lugar a la desviación de sangre de derecha a izquierda a través de del conducto arterioso y el agujero de

botal así como cortocircuitos intrapulmonares. La hipoxia y acidosis resultantes originan un círculo vicioso en el cual mayores aumentos en la resistencia vascular pulmonar como algunos péptidos vasoactivos como la endotelina 1, angiotensinas, tromboxanos y prostanoïdes 2, desencadenan más desviaciones de la sangre e hipoxia. Al parecer la circulación fetal persistente es lo que limita la supervivencia de los pacientes con hernia diafragmática congénita que no tienen hipoplasia pulmonar grave. Así mismo se ha propuesto que la víscera herniada produce compresión y distorsión del mediastino, lo cual disminuye el flujo sanguíneo a través del conducto arterioso. El aumento en el flujo a través del lecho vascular pulmonar da por resultado hipertrofia muscular de las arterias pulmonares y una sensibilidad aumentada a la hipoxia, hipercabia y acidosis postnatales lo que produce el síndrome de circulación persistente^{2, 3}. Estudios e informes en neonatos humanos con HDC también sugieren inmadurez del sistema del agente tensioactivo y deficiencia de él².

No debe subestimarse la contribución de las anomalías congénitas concurrentes a la fisiopatología y mortalidad de la HDC. En estudios recientes, más del 60% de neonatos con HDC que murió durante la reanimación o estabilización preoperatoria padecía de malformaciones acompañantes; mientras que solo el 8% de los que sobrevivieron a la operación presentaba otros trastornos. Las anomalías cardíacas como la hipoplasia cardíaca y defectos de tabiques interauriculares e interventriculares suelen exacerbar la hipertensión pulmonar, la desproporción ventricular cardíaca fetal detectada antes de la 24 semana de gestación se acompaña de una mortalidad del 100%, otras anomalías incluyen, secuestro pulmonar, renales, genitales, defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas. La etapa del desarrollo pulmonar en la cual se presenta la herniación visceral (intestinos estómago hígado o riñones), explicaría las variantes clínicas propuestas por wiseman y Mc Pherson ⁸.

1. La herniación visceral ocurre tempranamente durante la ramificación bronquial provocando hipoplasia pulmonar y muerte (4° y 5° semana de gestación).
2. La herniación ocurre durante la ramificación bronquial distal provocando hipoplasia unilateral (17 semana de gestación). El pronóstico de este grupo depende del balance entre vasculatura pulmonar y resistencia distal.
3. La herniación ocurre tardíamente en la vida fetal. Los pulmones se desarrollan normalmente, la insuficiencia respiratoria se presenta posterior a la deglución de aire que distiende intestino y tórax.
4. La herniación ocurre postnatalmente sin patología pulmonar.

Los recién nacidos con HDC presentan: cianosis, disnea, dextrocardia (si es hernia diafragmática izquierda); abdomen escafoideo, disminución de ruidos respiratorios, ruidos cardíacos atenuados y ruidos hidroaéreos en tórax. Una radiografía antero posterior revelara desviación del mediastino, asas intestinales con gas y niveles en tórax y ausencia relativa de gas en abdomen³. Aproximadamente 5% de los casos de HDC que se presentan después del periodo neonatal⁹, son del tipo de HDC derecha, son dos veces más comunes que los defectos del lado izquierdo, pueden manifestarse por cuadros respiratorios, derrame pleural, septicemia por estreptococo del grupo B. Se cree que la compresión del pulmón y disfunción diafragmática vuelven propensos a infección por estreptococo del grupo B siempre presente¹⁰. La HDC que se manifiesta después del periodo neonatal no tiene síntomas y se le reconoce en una radiografía tomada por problemas no relacionados. Las molestias gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal y problemas respiratorios como tos, dolor torácico, son la causa de atención médica.

La terapéutica de la HDC depende del momento del diagnóstico, la presentación clínica y la experiencia institucional, la intervención quirúrgica temprana, que en alguna época se considero un

factor importante de la supervivencia, se sustituyo por una conducta quirúrgica tardía^{12, 13}. Se insiste actualmente en la estabilización preoperatoria con control de la hipertensión pulmonar y técnicas de ventilación mecánica convencional (VMC), que evitan el baro traumatismo a un sistema pulmonar hipoplásico ya alterado, administración de oxido nítrico inhalado (ON) y OMEC².

El diagnóstico fetal condujo a la intervención fetal, oclusión traqueal in útero que hoy es posible intervenir al feto in útero, en varios centros en el mundo con bastante seguridad para la madre, sin embargo, son aun varios los obstáculos que debe superar la terapia fetal para mejorar la morbimortalidad de estos recién nacidos, como por ejemplo la alta incidencia de parto prematuro posterior a la cirugía intrauterina y el daño a la tráquea producido por los dispositivos de oclusión⁶, la posibilidad de acceder a la tráquea fetal de pacientes con HDC a edades tempranas de gestación abre el camino para investigar el uso de moduladores del parénquima y vasculatura pulmonar mediante terapia génica factores de crecimiento como VEGF y FGF, y otras señales como la endotelina-1, sus receptores ETA y ETB, serian buenos candidatos para iniciar estudios de modulación génica en modelos animales con HDC; mas aun si fueran realizados en forma mínimamente invasiva por vía endoscópica⁶.

Algunos cirujanos han corregido la HDC, a través del tórax, esta vía sugiere dificultades: "Es como atestar espuma con pinzas en un botella", la vía de acceso abdominal tienen mejores ventajas: se reduce fácilmente el intestino, se puede reparar el defecto bajo visión directa, puede corregirse anomalías concomitantes y se puede estirar la pared abdominal para acomodar las asas intestinales si es necesario. En el lado derecho, hay que tener más precaución con esta vía y evitar lesionar las venas hepáticas durante la reparación, una vez reducido las vísceras es importante eliminar el saco si lo hay a fin de evitar dejar una lesión localizada ocupativa en el tórax.

CASO CLINICO

Lactante de 7 meses de edad, sexo femenino, originaria de la localidad de Uyuni, referida en principio a Potosí "Hospital Bracamonte" y de la misma contra referida a nuestro nosocomio Hospital "Santa Bárbara" de Sucre HC:209900, diagnóstico de HDC derecha, antecedentes que refiere la madre; producto de parto eutócico a término, presentando desde nacimiento tórax insuflado, abdomen excavado y cuadros respiratorios desde las 2 semanas de vida asistidos en puestos médicos como patologías propias de la edad, hospitalizada en 2 oportunidades (neumonías), 4 días antes de su internación en su localidad de origen, presentó alzas térmicas, tos productiva; vómitos y constipación de más de 3 días de evolución. A su ingreso presentaba un peso de 4,565kg. Talla de 60cm. SC. 0,27 m², facies descompuesta irritable llanto continuo, taquipneica, aleteo nasal, con halo de oxígeno (2 litros por minuto) saturando 76%, hemodinámicamente estable. Tórax: enfisematoso en quilla, rebordes costales sobresalientes (fig. 1), a la auscultación buena entrada de aire en campo pulmonar izquierdo, abolición campo basal derecho con ruidos hidroaéreos (intestinales) y auscultación respiratorio apical derecha. Ruidos cardiacos desplazados a lado izquierdo zona axilar del mismo lado impresionaba normofonéticos rítmicos. Abdomen excavado, blando depresible con ruidos hidroaéreos disminuidos.



FIGURA N°1

Rx de tórax simple de pie, frente y perfil (fig. 2, 3), se aprecia borramiento de hemidiafragma derecho con imágenes hidroaéreas que ocupan campo pulmonar derecho, muñon colapsado para cardiaco compatible con pulmón derecho, mediastino desplazado a contralateral.

FIGURA N°2



FIGURA N°3



Exámenes laboratoriales: Hemograma, GR. 4.601.000 mm³, Ht. 44 %, Hb. 14,6 gr%, GB. 7.200 mm³, S. 43%, L. 50%, M. 7%, plaq. 295.000 mm³, T coagulación 6 min. T sangría 1 min. T protrombina 14.2 seg. T protrombina control 13 seg., PCR 0,6mg/dl. Química sanguínea: glucosa 95mg/dl, urea 17mg/dl, creatinina 0,5mg/dl, Proteínas totales 6.3g/dl, albuminas 4.0g/dl. Globulinas 2.3 g/dl, relación A/G 1.7g/dl, Ionograma: Na 139 mmol/l, K 4,9 mmol/l, Ca 0.90

mmol/l, EAB: pH 7.34, pCO₂ 51,7 mm Hg, PO₂ 101.0 mm Hg, HCO₃ 28.5 mmol/l, BEeef 2,7 mmol/l.

Impresión diagnóstica.- lactante mayor malformado, HDC derecha, Desnutrición secundaria grave -3DE.

CONDUCTA.- cirugía reparadora vía abdominal, incisión subcostal derecha con hallazgos intraoperatorios de vísceras herniadas a cavidad torácica: Hígado, intestino grueso (ascendente, transverso, polo superior de riñón derecho), diámetro de anillo herniario aproximadamente de 10 cm. posterolateral derecho, sutura de defecto previa plicatura, con hilo no reabsorbible seda 3/0, resección de saco herniario, no se dejó drenaje pleural. (fig. 4,5).

FIGURA N°4

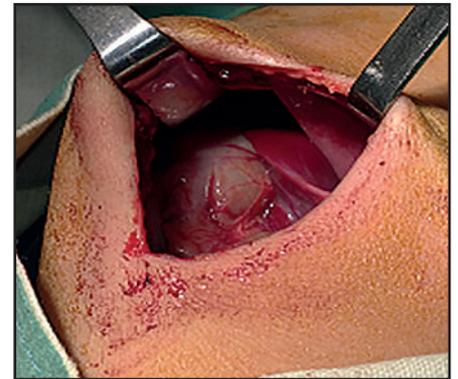
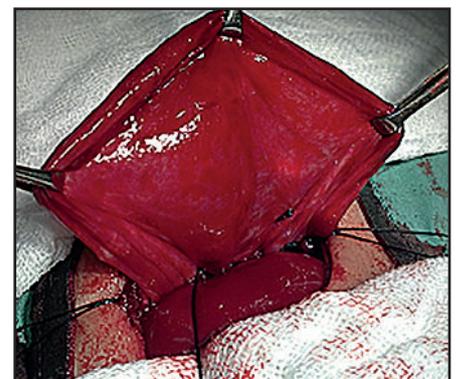
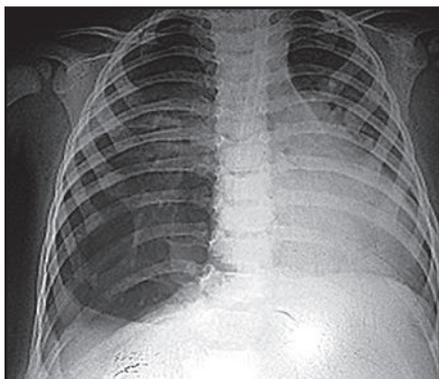


FIGURA N°5



Control PO de EAB a las 24 Hrs. pH 7.38, pCO₂ 33.3mm Hg, pO₂ 60.9 mm Hg, HCO₃ 19,6 mmol/l. BEEEF -4,5 mmol/l. Hct. 49,2%, Na 134,7 mmol/l, K 4,94 mmol/l, Ca 0,41 mmol/l. Evolución favorable, con alta médica por cirugía a los 7 días de post operatorio con Rx de control (fig. 6).

FIGURA N°6



COMENTARIO:

La HDC puede ser diagnosticada prenatalmente por ultrasonido en aproximadamente el 56% de los casos, con diagnósticos más precoces entre las 15-16 semanas de gestación¹. Generalmente el diagnóstico se lo efectúa en el periodo postnatal en recién nacidos con grado variable de insuficiencia respiratoria y triada clásica: Cianosis, disnea, y dextrocardia, la exploración física revela abdomen excavado, disminución de ruidos respiratorios, ruidos cardiacos atenuados y ruidos hidroaéreos en tórax, una Rx de tórax anteroposterior y lateral pueden confirmar el diagnóstico. El 5% de HDC que se manifiestan después del periodo neonatal tienden a ser más del lado derecho^{3, 6} y se manifiestan por cuadros respiratorios, se cree que la compresión del pulmón y disfunción diafragmática los vuelven propensos a infecciones¹⁰. El caso clínico presentado asumimos que está dentro de este 5% de niños con

HDC por presentar torax aumentado de volumen, abdomen excavado, cuadros respiratorios a repetición desde los 4 días de vida, que obligo incluso en 2 oportunidades a ser hospitalizada por neumonías, se la clasificaría dentro de la variante clínica propuesta por Wiserman y Mc. Pherson⁸ variedad III, herniación tardía en la vida fetal, donde los pulmones están desarrollados normalmente. La insuficiencia respiratoria en incremento en la niña, sería debida, la deglución de aire y alimentos mal tolerados, que distendieron vísceras huecas ubicados en cavidad torácica hasta presentar vómitos causando, desnutrición grave y estreñimiento, motivo de su última hospitalización. La radiografía de torax que confirma el diagnóstico de HDC derecha. En etapas más tempranas las placas radiográficas pueden mostrar imágenes de velamientos y derrame pleural, simulando cuadros de neumonía haciendo confundir el diagnóstico e incluso pudiendo llegarse a un drenaje pleural que pueden dañar a un órgano no debido¹⁰. La evidencia actual indica que un defecto diafragmático congénito subyacente predispone a neumonía por estreptococos del grupo B (GBS), estos cambios inflamatorios conducen a retrasos del diagnóstico^{2,3,10}, dentro de los diagnósticos diferenciales se debe considerar las lesiones congénitas quísticas del pulmón (malformación adenomatoides quística, quiste broncogénico, quistes entéricos, secuestro pulmonar).

El tratamiento antenatal se plantea en fetos de 26 o menos de semanas de gestación en los que se han descartado otras anomalías congénitas mediante ultrasonografía, ecocardiograma fetal y cariógramas fetales. Se investiga en modelos animales y humanos, la reducción y la reparación del defecto diafragmático y la oclusión traqueal del feto por histerotomía o fetos copia. Con la finalidad de disminuirla severidad de la hipoplasia pulmonar en fetos¹.

Actualmente la HDC no se considera una urgencia quirúrgica y existe consenso que se debe diferir la cirugía, permitiendo la estabilización respiratoria y hemodinámica previa a la operación²,

12,13. Las intervenciones iniciales en recién nacidos con HDC incluyen: Intubación endotraqueal, bloqueo neuromuscular, descompresión gástrica efectiva y precoz. Una ventilación mecánica que evite altas presiones, para no producir neumotórax (barotrauma). En fechas más recientes se sugirió la hipercapnea permisiva como método para reducir y prevenir el desarrollo de lesión pulmonar inducida por el ventilador, este uso en el recién nacido con HDC se acompaña de mayor incremento de la supervivencia en comparación con testigos históricos^{13, 14}. En caso de no responder a la ventilación mecánica convencional la ventilación de alta frecuencia, el uso de vasodilatador pulmonar potente selectivo como el óxido nítrico (ON), que estimula la ciclasa de guanilato soluble dentro del endotelio vascular para producir monofosfato de guanosina cíclico, relajante del músculo liso a dosis de 6 a 80 ppm. puede ser eficaz para mejorar la oxigenación posductal, revertir el corto circuito ductal, disminuir las presiones pulmonares y mejorar la compatibilidad entre la ventilación y el riego dentro del pulmón², la administración de surfactante exógeno y la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), han demostrado cierta utilidad en disminuir la mortalidad en series extranjeras¹. En casos de presentación de HDC tardía, no se requieren de estas medidas ya que a veces son asintomáticas o presentan cuadros respiratorios, digestivos, como el del caso clínico presentado. La reparación del defecto diafragmático se realiza preferentemente por abordaje abdominal a través de incisión subcostal o transversal supra umbilical dependiendo de la técnica del cirujano, reparación completa primaria como el caso de nuestra paciente, mas resección de saco herniario para evitar complicaciones residuales saculares sin drenaje pleural, o puedan requerir un parche protésico, el pronóstico en estos casos de presentación tardía son buenas a excelentes en comparación con los de presentación temprana, debido al mejor desarrollo pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. ÁLVAREZ ALEJANDRO, BRAVO V. FERNANDO, BELLO C. CLAUDIA, BOLER CH. RODRIGO. Hernia diafragmática congénita: Reporte de un caso de presentación tardía. *Rev. Chil. Pediatr.* 2004; 75 (4); 362 – 366
2. ARENSMAN, ROBERT M. MD Y BAMBINI, DANIEL A. MD. Hernia y eventración diafragmática congénita. *Aschcraft K.W. Cirugía Pediátrica. Tercera edición 2002*; 24: 320 – 335
3. DR. CULLEN, MAREL. DR. KLEIN, MICHAEL D Y DR. Philippart, Arvin I. Hernia diafragmática congénita. *Clinicas quirúrgicas de Norte America, Cirugía Pediátrica. vol. 5, 1985: 1147 – 1169.*
4. IRITANI J. Experimental Study on Embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat. Embryol.* 169: 133 – 139, 1984.
5. KHUTH D. KEIJZER R, HERTL M. et al: Embryology of congenital diaphragmatic hernia semin *pediatr. Surg.* 5: 224 – 233; 1996.
6. KAFFAN S, JAVIER. Hernia diafragmática Congénita: Frontera entre ciencia básica y clínica. *Rev. Chil. Pediatr.* 2002; 73 (3): 229 -236.
7. REMESAL ESCALERO, ANA. Tesis doctoral: Factor de crecimiento Endotelial Vascular en la maduración Pulmonar en ratas tratadas con corticoides prenatales sometidas a hipoxia y recuperadas con aire o hiperoxia. *Dept. de Obstetricia, Ginecología y Pediatría. Univ. Salamanca.* 2008; 1 – 175.
8. WISEMAN, N.E. AND MAC PHERSON, R.L.: "Acquired" congenital diaphragmatic. *Hernia. J. Pediatr. Surg.* 1977; 12 657 – 665.
9. OSEBOL, W.R. AND SOPER, R.T. Congenital diaphragmatic hernia post infancy. *Am. J. surg;* 131: 748 – 754, 1976.
10. TOBIAS STRUNK, KAREN SIMMER, COLIN KIKIROS AND SANJAY PATOLE: Hernia diafragmática lateral derecha de inicio tardío en neonatos "Reporte de un caso". *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166; 521 – 526.
11. FAUZA DO, WILSON JM: Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: Their incidence, identification, and impact on prognosis *J pediatr. Surg.* 29: 1113 – 1117; 1994.
12. CARTILGE PH. MAN NP, KAPILA L; Preoperative satabilización in congenital diaphragmatic hernia. *Arch. Dis. Child.* 61; 1226 1228, 1986.
13. WUNG JT. SAHNI R, MOFFITT ST, et al: Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tubes. *J Pediatr Surg* 30: 400 – 409, 1995.
14. ALEJANDRO ÁLVAREZ, FERNANDO BRAVO V, CLAUDIA BELLO C, RODRIGO BALER CH. Hernia diafragmática congénita. Reporte de un caso de presentación tardía *Rev. Chil. Pediatr.* 75 (4); 362 – 366, 2004.
15. VOELKEL, N. F., VANDIVIER, R. W. & TUDER, R. M. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol.* 290, L209-L221 (2006).
16. Van, T. M. et al. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol.* 288, L 167 – L 178 (2.005)
17. Thebaud, B. et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy Increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarización. *Circulation.* 112,2477-2486 (2005).
18. Thebaud, B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: Implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology.* 91, 291- 297 (2007)
19. ACARREGUI, M. J., PENISTEN, S. T., GOSS, K. L., RAMIREZ, K. & SNYDER, J. M. Vascular endothelial growth factor gene expression in human fetal lung in vitro. *Am Cell Mol. Biol.* 20, 14-23 (1999).
20. BHATT, A. J., AMIN, S. B., CHESS, P. R., WATKINS, R. H. & MANISCALCO, W. M. Expression of vascular endothelial growth factor and Flk-1 in developing and glucocorticoid-treated mouse lung. *Pediatr. Res.* 47, 606-613 (2000).
21. FERRARA, N. & VIS-SMYTH, T. The biology of vascular endothelial growth factor *Endocr. Rev.* 18, 4-25 (1997).
22. PAPAIOANNOU, A. I., KOSTIKAS, K., KOLLIA, P. & GOURGOULIANIS, K. I. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir. Res.* 7:128., 128 (2006).