



## HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

### CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA: A CASE REPORT AND LITERATURE OF REVIEW

*Janer Sepúlveda Agudelo, M.D.\**, *Carlos Hernán Becerra Mojica, M.D.\*\**,  
*Fredy Ariza Cadena, M.D.\*\*\**, *Diana M. Acosta Puentes, M.D.\*\*\**,  
*Javier Arévalo Pardo, M.D.\*\*\**

Recibido: agosto 1/2002 – Revisado: agosto 6/2002 – Aceptado: agosto 22/2002

### RESUMEN

Presentamos el caso de una gestante de 14 años cuyo embarazo fue diagnosticado en el hospital San Juan de Dios de Vélez, Colombia. El producto presentó hernia diafragmática congénita; esta alteración ocurre con una frecuencia de 1 en 2 000 embarazos, por lo cual se hace una revisión detallada de la literatura de esta patología.

**Palabras clave:** hernia diafragmática congénita, diafragma, surfactante, hipoplasia pulmonar, cirugía fetal.

### SUMMARY

We present a case of a 14 years old woman diagnosed in the San Juan de Dios hospital at Vélez, Colombia with a product suffering congenital diaphragmatic hernia has an incidence of one in 2 000 pregnancies, we review the literature of this pathology.

**Key words:** congenital diaphragmatic hernia, diaphragm, surfactant, pulmonary hypoplasia fetal surgery

### INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es la anomalía de desarrollo más común del diafragma<sup>1,2</sup> y una de las malformaciones más comunes en el neonato ocurre con una frecuencia de 1 en 2 000 embarazos y 1 en 2 200 a 5 000 nacidos vivos.<sup>2-6</sup> La relación hombre: mujer es de 1:1,8.<sup>6</sup>

La etiología generalmente se desconoce y es probable que casi todos los casos sean multifactoriales; también se ha asociado con anomalías cromosómicas desde un 20% a un 53% y se ha descrito una forma autosómica recesiva.<sup>7</sup>

A pesar de la intensa investigación y una intervención terapéutica agresiva en los infantes con HDC se continúa con una morbimortalidad elevada entre un 40% y 70% debido a que la hipoplasia y la hipertensión pulmonar persistente que se presentan en estos pacientes complican los esfuerzos por mantener un intercambio gaseoso con ventilación convencional.<sup>8</sup>

\* Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor de cátedra Universidad Industrial de Santander.

\*\* Médico ginecobstetra perinatólogo. Profesor Asistente, departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga.

\*\*\* Médico de planta, Hospital San Juan de Dios de Vélez, Santander.  
Correspondencia: Dr. Janer Sepúlveda Agudelo, Calle 52 No. 34-27, Bucaramanga, Teléfono: 6474405.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años procedente del área rural de la Belleza, Santander, quien asiste a la unidad de ecografía del Hospital San Juan de Dios de Vélez, Santander, para realización de ecografía obstétrica.

Antecedentes: G<sub>0</sub>P<sub>0</sub>A<sub>0</sub>, menarquia a los 11 años, ciclos regulares 28/3-4, fecha de última menstruación desconocida, grupo O Rh negativo. Resto de antecedentes sin importancia. Al examen físico se encuentra una paciente buenas condiciones generales. Cabeza, cuello y cardiopulmonar normal. Abdomen globoso por útero grávido, feto único vivo, longitudinal cefálico, dorso derecho con altura uterina de 32 centímetros. Tacto vaginal: cuello cerrado sin cambios cervicales, extremidades normales. Se realiza ecografía que muestra embarazo con edad gestacional estimada por biometría 28 ± 2,4 semanas, con sospecha de hernia diafragmática por visualización de asas intestinales y estómago en cavidad torácica, dextrocardia, resto de la anatomía fetal normal. Polihidramnios y placenta normal.

Se remite a la unidad materno-fetal del hospital Ramón González Valencia, donde se confirma el diagnóstico y se informa a la pareja del diagnóstico, pronóstico y terapéutica.

Se realiza cesárea segmentaria programada a las 38 semanas de embarazo. Se obtiene recién nacido de sexo femenino con Apgar de 5/10 al minuto y 7/10 a los 5 minutos pero a pesar del cuidado neonatal fallece a las 4 horas de vida; no fue intervenida quirúrgicamente.

## DISCUSIÓN

El desarrollo del diafragma el cual separa la cavidad torácica de la abdominal es complicado y no está completamente entendido.<sup>6</sup>

El diafragma muscular se forma entre la sexta y la decimocuarta semana de gestación como resul-

tado de una complicada cadena de fenómenos que implican la fusión de 4 estructuras:<sup>1,9</sup>

1. El *septum transversum*: forma la parte tendinosa del diafragma, es la estructura más importante que divide la cavidad celómica intraembrionaria. De origen mesodérmico, se encuentra entre la cavidad torácica y el pedículo del saco vitelino.
2. Membranas pleuroperitoneales: cierran los canales pericardioperitoneales en la parte posterior del *septum transversum*. Tienen la función de permitir el crecimiento de los esbozos pulmonares, permitiéndoles un espacio libre de expansión.
3. Componentes musculares de las paredes corporales lateral y dorsal (mioblastos provenientes de la pared, los cuales penetran en las membranas formando la parte muscular). La cara más posterior del diafragma derivada de la pared corporal es la última en formarse.
4. Mesenterio esofágico: da origen a los pilares del diafragma.

Schumpelick y colaboradores<sup>6</sup> afirman que estos 4 componentes no delimitan precisamente el diafragma definitivo y se necesitan adicionalmente investigaciones embriológicas detalladas.

Hacia el fin de la octava semana menstrual, el diafragma primitivo está intacto, la falta de fusión de alguno de estos procesos provoca un defecto diafragmático que posibilita la herniación de vísceras abdominales hacia el tórax.

La HDC se presenta más comúnmente del lado izquierdo en el 75% a 90% de los casos,<sup>1,9</sup> y la mayoría son unilaterales en un 97%.<sup>1</sup> El 92% son defectos posterolaterales o hernia de Bochdalek.<sup>1,10</sup>

Existen otros tipos menos comunes de HDC que incluyen la hernia paraesternal donde el saco peritoneal penetra al tórax entre las porciones esternal y costal del diafragma y la hernia esofágica

debida más a un acortamiento congénito de la longitud esofágica, permaneciendo en tórax el cardias y la porción superior del estómago, con constricción de este último a nivel del diafragma.<sup>2</sup>

Esta patología se asocia prácticamente siempre con efecto de masa, que se manifiesta en el feto por desplazamiento del mediastino, compresión pulmonar y reducción del tejido pulmonar funcional;<sup>3,11</sup> la compresión del tejido pulmonar antes de la semana 16, momento en que el desarrollo bronquial es completo determina reducción del número de bronquios y alvéolos del pulmón en desarrollo lo que conlleva a la hipoplasia pulmonar vista en estos pacientes.

Se observó que en los modelos de HDC inducidos experimentalmente con nitrofén<sup>12,13</sup> no existía retardo en la aparición de las yemas pulmonares, aunque si hubo una disminución en su número final asociada a una disminución significativa de las células epiteliales y mesenquimales con desorganización y compactación del tejido particularmente alrededor de los espacios aéreos. En estudios post mórtem se ha evidenciado subdesarrollo del lecho vascular pulmonar y aumento de la musculatura de las arterias preacinares.<sup>14</sup>

El pulmón hipoplásico en HDC presenta una reducción cuantitativa y cualitativa de surfactante y un compromiso de la distensibilidad pulmonar.<sup>15-17</sup> Se ha reportado recientemente el rol del oxígeno como regulador del gen que codifica para la proteína asociada al surfactante (SP) en pulmones sanos al incrementar su expresión, la cual se encuentra notablemente disminuida en los pacientes con HDC.<sup>13</sup> IJsselstijn y colaboradores no encontraron deficiencia de surfactante en pacientes con HDC.<sup>18</sup>

## MALFORMACIONES ASOCIADAS

Del 20% al 53% de los fetos con HDC presentan malformaciones asociadas, sobre todo defectos cardiacos (9% a 23%), defectos del tubo neural

(28%), trisomías y ciertos síndromes bien definidos.<sup>6,19,20</sup> En algunas ocasiones la HDC se encuentra asociada con anomalías congénitas del árbol bronquial (17,9%), las cuales se asocian con una pobre supervivencia.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico se realiza por ecografía, se basa en la visualización de órganos abdominales en el tórax y el signo ecográfico distintivo es una masa ocupada por líquido inmediatamente por detrás de la aurícula y el ventrículo izquierdos en la parte inferior del tórax visualizado en una vista transversal.<sup>1,6,21,22</sup>

Otros signos ecográficos que hacen sospechar el diagnóstico son la ausencia del estómago en el abdomen, desplazamiento del mediastino, perímetro abdominal fetal pequeño y polihipodramnios.<sup>1,22</sup> Sebire *et al.* encontraron incremento en la translucencia nucal, entre la 10 y 14 semana de embarazo en pacientes con HDC que puede ser un marcador de compresión intratorácica, relacionado con hipoplasia pulmonar.<sup>21</sup>

## 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%.<sup>23</sup> Sin embargo recientemente el grupo de estudio multicéntrico de HDC reportó una tasa de supervivencia del 63% en un estudio con 442 pacientes.<sup>3,6</sup> Se ha observado una correlación entre la sobrevivida y el volumen pulmonar encontrando que un mínimo de 45% del volumen pulmonar esperado para la edad gestacional es necesario para la supervivencia.<sup>23</sup> 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).<sup>24</sup>

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.<sup>7</sup>

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.<sup>23-27</sup>

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.<sup>14</sup> 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%).<sup>14</sup>

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%.<sup>28</sup>

Otros signos ecográficos asociados con mal pronóstico son la presencia de dilatación persistente del estómago en el tórax y el subdesarrollo cardíaco izquierdo.<sup>1,27</sup>

La hernia hepática hacia el tórax tampoco predice bien la supervivencia en HDC.<sup>27,29</sup>

Walsh DS, 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.<sup>30</sup>

Badalian *et al.* y Fox *et al.* sugieren que la ausencia de flujo de líquido nasal relacionado con la respiración y medido por Doppler puede ser usado como marcador de mal pronóstico perinatal, porque está relacionado directamente con hipoplasia pulmonar.<sup>31,32</sup>

Desde el punto de vista ecográfico la HDC puede ser confundida con otras anormalidades fetales intratorácicas como la malformación adenoquística congénita, los quistes broncogénicos y el secuestro extrolobular.<sup>1</sup>

## TRATAMIENTO

Cuando el diagnóstico se realiza antes de la semana 28 se debe realizar ecografía de detalle anatómico, amniocentesis o cordocentesis para determinar cariotipo y un ecocardiograma para excluir otras anomalías.<sup>24</sup>

El tratamiento incluye terapias como el uso de corticosteroides, la ventilación de alta frecuencia, oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), terapia con surfactante, óxido nítrico y cirugía fetal.<sup>3,33-37</sup> En modelos animales con HDC se ha documentado una inmadurez pulmonar

histológica y bioquímica<sup>38</sup> similar a los fetos prematuros en los que se demostró una mejoría significativa con corticoides;<sup>8,39</sup> algunos estudios demuestran una similitud en los resultados con el tratamiento con corticoides, debido a que estos medicamentos específicamente incrementan el contenido de fosfatidilcolina desaturada pulmonar, reduce la concentración de glicógeno pulmonar, aumenta el tamaño alveolar y la fracción de volumen alveolar.<sup>5</sup> Se demostró también una inducción significativa de proteínas asociadas a surfactante A y B.<sup>5,40</sup> Esta terapia es bastante atractiva por ser muy cómoda para el ginecólogo, es no invasiva y se podría combinar con reparación quirúrgica in útero,<sup>41</sup> distensión pulmonar por oclusión traqueal o distensión de la vía aérea con fluidos<sup>42</sup> y más aún puede ser razonable su utilización postnatal ya que se ha visto algún beneficio con esta terapia en infantes prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.<sup>43,44</sup>

### Cirugía fetal

En 1901 Ave efectuó la primera reparación satisfactoria de una hernia diafragmática congénita en un niño de nueve años de edad, el cual sobrevivió. En 1928 Betman y Hess operaron a un lactante de 3,5 meses de edad con éxito. En 1946 Gross publicó una serie de 63 neonatos a quienes se les realizó cirugía, de los cuales 55 sobrevivieron; a 57 recién nacidos se les realizó el procedimiento quirúrgico en las primeras 24 horas.<sup>22</sup> Desde 1984 hasta 1992 la Extracorporeal Life Support Organization, informó 1 318 casos con supervivencia cercana al 60%.<sup>22</sup>

En la década de los 80 se dio inicio al tratamiento fetal mediante histerotomía y exposición fetal para corrección de patologías letales. La primera corrección de la hernia diafragmática se realizó en este mismo decenio, sin embargo los resultados no fueron los esperados dada la presencia de hipoplasia pulmonar, y por tanto el procedimiento fue abandonado.<sup>29</sup>

El tratamiento prenatal inicial consistió en cerrar el defecto del diafragma, pero fetos con herniación del lóbulo izquierdo del hígado no pueden ser salvados con esta técnica porque la reducción de la víscera hacia el abdomen tuerce la vena umbilical. Este tratamiento fue abandonado cuando no se mostró ventaja de supervivencia en fetos sin herniación hepática.<sup>28</sup>

Una estrategia terapéutica interesante es la obstrucción traqueal para prevenir el flujo normal del líquido pulmonar fetal, esta oclusión positiva, normal en los pulmones en desarrollo, que es creada por producción de líquido pulmonar hace crecer los pulmones hipoplásicos y reduce las vísceras hacia el abdomen.<sup>29</sup> La oclusión traqueal se ha logrado mediante tapones intratraqueales y grapas de aplicación externa.<sup>29,45</sup>

Flake y cols. publicaron una experiencia con 15 casos con cirugía fetal abierta y realizando oclusión traqueal con dos clips logrando una supervivencia del 33% en fetos con pobre pronóstico (índice de la relación circunferencial cefálica y área del pulmón derecho = 1 y herniación del lóbulo izquierdo del hígado) pero con una alta tasa de morbilidad especialmente neurológica que alcanzó el 60%.<sup>28</sup>

Quintero y colaboradores describieron un caso utilizando cirugía endoscópica e introduciendo un tapón en la tráquea para oclusión que dura aproximadamente de 2 a 3 semanas y luego se retira en el postparto. Este procedimiento evita las complicaciones que ha revelado la cirugía abierta que incluye lesión del nervio laríngeo recurrente, parto pretérmino, secuelas neurológicas y edema pulmonar materno.<sup>46</sup>

Harrison y cols. describieron dos casos utilizando un balón inflable para oclusión traqueal por vía endoscópica con buenos resultados.<sup>47</sup>

Harrison, Mychaliska y Abanese en un periodo de evaluación de tres años en 34 fetos de 86 con los criterios de pobre pronóstico antes mencio-

nado; 13 pacientes con tratamiento postnatal, 13 con oclusión traqueal fetal abierta y 8 con oclusión traqueal endoscópica reportaron una tasa de supervivencia del 38%, 15% y 75% respectivamente, demostrando que estos fetos se benefician de la oclusión traqueal endoscópica mas no de la cirugía abierta.<sup>48</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein RB. Evaluación ecográfica del tórax fetal. En: Callen PW. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Tercera edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1995. p. 364-7
- Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, et al. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994;271:382-4
- Adzick NS, Nance ML. Medical Progress. Pediatric Surgery (First of two parts). *N Engl J Med* 2000;342:1651-7
- Cannon C, Dildy G.A, Ward R, et al. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah 1988-1994. *Obstet Gynecol* 1996;87:959-63.
- Morin I, Crombleholme TM, D'Alton ME. Prenatal diagnosis and management of fetal thoracic lesions. *Semin Perinatol* 1994;18:228-53.
- Schumpelick V, Steinau G, Schluper I, Prescher A. Surgical Embryology and anatomy of the diaphragm with surgical applications. *Surgical Clinics of North America* 2000;80:213-39.
- Obstetricia de Williams. 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 849-50.
- Schnitzer JJ, Hedrick HL, Pacheco BA, et al. Prenatal Glucocorticoid Therapy reverses pulmonary immaturity in Congenital Diaphragmatic Hernia in Fetal Sheep. *Annals of Surgery* 1996;224:430-9.
- Sadler TW. Embriología médica de Langman. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 1999. p. 165-70
- Hill R, Heller MB. Diaphragmatic Rupture Complicating Labor. *Ann Emerg Med* 1996;27:522-4.
- Harrison MR, Adzick NS, Nakayama DK et al. Fetal diaphragmatic hernia: fatal but fixable. *Semin perinatol* 1985;9:103-12
- Nose K, Kamata S, Sawai T, Tazuke Y, Usui N, Kawahara H, Okada A. Airway anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2000;35:1562-5.
- Shima H, Guarino N, Puri P. Effect of hyperoxia on surfactant protein gene expression in hypoplastic lung nitrofen- induced diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Surg Int* 2000;16:473-7.
- Suda K, Bigras JL, Bond D, et al. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2000;105:1106-09.
- Berk C, Grundy M. "High risk" lecithin/sphingomyelin ratios associated with neonatal diaphragmatic hernia: case reports. *Br J Obstet Gynecol* 1982;89:250-1.
- Hisanaga S, Shirnokawa H, Kashiwabara Y, et al. Unexpectedly low lecithin/sphingomyelin ratio associated with fetal diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:905-6.
- Moya FR, Thomas VL, Romaguera J, et al. Fetal lung maturation in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1401-5.
- Ijsselstijn H, Zimmermann LJ, Bunt JEH, Jongste JC, Tibboel D. Prospective evaluation of surfactant composition in bronchoalveolar lavage fluid of infants with congenital diaphragmatic hernia and of age-matched controls. *Critical Care Medicine* 1998;26:573-80.
- Sharland GK, Lockhart SM, Heward AJ, Aplan D. Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:9-13.
- Benacerraf BR, Adzick NS. Fetal diaphragmatic hernia: Ultrasound diagnosis and clinical outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:573-6.
- Sebire NJ, Snijders JM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-6.
- Weinstein S, Stolar JH. Urgencias quirúrgicas en recién nacidos: Hernia diafragmática congénita y oxigenación con membrana extracorpórea. En: Altman PR, Stylianos S. Clínicas pediátricas de Norteamérica. México: Interamericana McGraw-Hill; 1993. p. 1415-34.
- Thibeault DW, Haney B. Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1998;101:289-95.

24. Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD, Hsu TY, Yang TC. Accuracy of sonography in predicting the outcome of fetal congenital diaphragmatic hernia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 2000;63:751-7. Resumen.
25. Flake AW, Harrison MR. Fetal Therapy: Medical and surgical approaches. En: Creasy RK, Resnik R. Maternal Fetal Medicine principles and practice. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 376-7.
26. Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet and Gynecol* 1996;174:1377-81.
27. Sullivan KM, Adzick NS. Cirugía fetal in Varner Mw. Clínicas obstétricas y Ginecológicas. México: Interamericana McGraw Hill; 1994. p. 325-28.
28. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Transactions of the twentieth annual meeting of the society for maternal-fetal medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1059-66.
29. Quinn TM, Adzick NS. Cirugía fetal in Reece EA Varner Mw. Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Temas Actuales. México: McGraw Hill; Interamericana; 1997. p. 129-42.
30. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO et al. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1067-69.
31. Badalian SS, Fox HE, Chao CR, Timor-Tritsch IE, Stolar ChJ. Fetal breathing characteristics and postnatal outcome in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:970-6.
32. Fox HE, Badalian SS Fifer WP. Patterns of fetal perinatal fluid flow in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:807-13.
33. Kays DW, Langhman MR, Ledbetter DJ, Talbert JL. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Annals of Surgery* 1999;230:340-351.
34. Antunes MJ, Greenspan JS, Cullen JA, et al. Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1995;96:1117-22.
35. Heiss KF, Clark RH. Prediction of mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1995;23:1915-9.
36. Miguet D, Claris O, Lapillonne A, et al. Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 1994;22:77-82.
37. Dexowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy an update on applications. *Pediatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 549-72.
38. Suen HC, Catlin EA, Ryan DP, et al. Biochemical immaturity of lungs in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1993;28:471-7.
39. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, et al. Respiratory disease in very-low birth weight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992;339:510-5.
40. Hedrick HL, Pacheco BA, Losty PD, et al. Dexamethasone increases expression of surfactant associated protein mRNA in rats with nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Surgical Forum* 1995;XLVI:654-7.
41. Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, et al. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of the herniated viscera from de left thorax. *N Engl J Med* 1990;322:1582-4.
42. Difiore JW, Fauza DO, Slavin R, et al. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;29:248-56.
43. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, et al. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *J Pediatr* 1990;117:273-82.
44. Brozanski BS, Jones JG, Gilmour C, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr*; 1995;126:769-76.
45. Hardy Hendren III W. Pediatric Surgery. *Pediatrics* 1998;102:275-7.
46. Quintero RA, Morales WJ, Bornick PW, Johnson PK. Minimally invasive intraluminal tracheal occlusion in a human fetus with left congenital diaphragmatic hernia at 27 weeks' gestation via direct fetal laryngoscopy. *Prenatal and Neonatal Medicine* 2000;3:13

47. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, Filly RA. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:730-3.
48. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: IX. Fetuses with poor prognosis (Liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998;33:1017-23.