

Hernia diafragmática congénita: Análisis de resultados y factores pronósticos previos al desarrollo de un programa de ECMO

C. Soto Beauregard, J. Murcia Zorita, J.C. López Gutiérrez, S. Salas*, J. Quero*, L. Lassaletta Garbayo, J.A. Tovar Larrucea

Resumen. Los pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) e importante hipertensión pulmonar son inmanejables con el soporte ventilatorio y farmacológico habitual. El uso de la oxigenación extracorporea de membrana (ECMO) se ha mostrado eficaz en el tratamiento de estos niños. Analizamos el material clínico de 47 pacientes con HDC sintomática en las primeras 24 horas de vida tratados en nuestro centro durante los últimos siete años (1987-1994). Todos los pacientes fueron sometidos a ventilación mecánica convencional (VMC) y soporte hemodinámico habitual. En 12 casos se aplicó la ventilación de alta frecuencia (VAF). Se obtuvieron, para cada uno de los neonatos estudiados, parámetros ventilatorios y gasométricos: índice de oxigenación* (IO), índice ventilatorio** (IV) y PCO₂ postductal. Como parámetro morfométrico estudiamos el índice pulmonar*** (IP) en aquellos pacientes fallecidos a los que se les realizó el estudio necróscico. La supervivencia global de la serie fue del 60%. Mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) el IV y el IO (pacientes sobrevivientes vs fallecidos), con valores de $460,9 \pm 303$ vs $1.532 \pm 500,6$ para el IV y de $10,3 \pm 5,7$ vs $46,2 \pm 37,8$ para el IO. No mostraron diferencias significativas los valores de PCO₂ postductal. El valor medio del IP en los 15 casos en los que se realizó el estudio necróscico fue de $0,0072 \pm 0,002$ (normal $> 0,015$). Los coeficientes de regresión del IP con los distintos factores pronósticos no fueron estadísticamente significativos. Establecimos la relación entre el IO y el IV obteniendo tres zonas con carácter pronóstico. Con valores de $IV < 1.000$ e $IO < 40$ todos los pacientes sobrevivieron; con $IV > 1.000$ e $IO > 40$ todos los recién nacidos fallecieron. El 21,6% de los niños con $IV > 1.000$ e $IO < 40$ sobrevivieron. En nuestra experiencia el uso de VAF no ha condicionado variación en el pronóstico de estos pacientes, pero creemos que el uso del ECMO en aquellos pacientes con $IV > 1.000$, y sobre todo en aquellos que además tuvieran un $IO < 40$, podría incrementar la supervivencia en esta malformación congénita. * $IO = FiO_2 \times MAVP / PO_2$ postductal $\times 1.000$ (MAVP = Presión media vías aéreas) ** $IV = FR \times MAVP$ (FR = Frecuencia respiratoria). *** $IP = \text{Peso pulmonar} / \text{Peso corporal}$.

An Esp Pediatr 1996;44:568-572.

Palabras clave: Hernia diafragmática congénita; Oxigenación extracorporea de membrana (ECMO); Factores pronósticos.

CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA: ANALYSIS OF RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS PRIOR TO DEVELOPING A PROGRAM OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO)

Abstract. Background: Some neonates with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and persistent pulmonary hypertension are not adequately oxygenated with conventional treatment. The

*Departamento de Cirugía Pediátrica y *Servicio de Neonatología. Hospital Infantil "La Paz". Madrid.

Correspondencia: Dra. C. Soto Beauregard. Dto. Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil "La Paz". Pº Castellana 261. 28046 Madrid.

Recibido: Marzo 1995

Aceptado: Julio 1995

extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been successful in some of them as an alternative in their management. *Patients and methods:* We studied the charts of 47 neonates with CDH, symptomatic within 24 hours of birth, treated in our institution during the last seven years (1987-1994). In all of them, conventional ventilation and hemodynamic support was used. In 12 patients high frequency ventilation (HFV) was used and two survived. In all patients we analyzed the following ventilatory and gasometric parameters: Oxygenation index (OI)*, ventilatory index (VI)** and postductal PCO₂. In 15 neonates who did not survive, a necropsy was performed and a morphometric parameter, pulmonary index (PI)*** was studied. *Results:* The overall survival was 60%. VI and OI showed significant differences ($p < 0.001$) between survivors and non-survivors with values of 460.9 ± 303 vs 1532 ± 500.6 , respectively for VI and 10.3 ± 5.7 vs 46.2 ± 37.8 , respectively for IO. There were no significant differences in postductal PCO₂. Mean PI in the 15 non-survivors was 0.0072 ± 0.002 (normal > 0.015). Regression coefficients of PI with OI or VI were not significant. Neonates with $VI < 1000$ and $OI < 40$ survived. All patients with $VI > 1000$ and $OI > 40$ died. Some babies with $VI > 1000$ and $OI < 40$ (21.6%) survived. *Conclusions:* In our experience, the use of HFV did not improve the prognosis of these patients, but we believe that the use of ECMO in those patients with $VI > 1000$, and overall, patients with $VI > 1000$ and $OI < 40$ would improve the survival rates of this congenital malformation.

* $OI = FiO_2 \times MAP / PO_2$ postductal $\times 100$. (MAP = Median airway pressure).

** $VI = VR \times MAP$ (VR = Ventilatory rate).

*** $PI = \text{Pulmonary weight} / \text{Body weight}$

Key words: Congenital diaphragmatic hernia; Extracorporeal membrane oxygenation; Prognostic factors.

Introducción

El primer paciente con hernia diafragmática congénita (HDC) intervenido con éxito fue descrito por Ladd y Gross en 1940⁽¹⁾, para quienes la insuficiencia respiratoria que presentaban estos pacientes se debía a la compresión del pulmón por las vísceras abdominales introducidas en el tórax a través del defecto diafragmático; de ahí el carácter de urgencia quirúrgica que ha mantenido esta patología durante algunos años. Estudios posteriores, como los de Iritani en 1984⁽²⁾, han sugerido que el defecto primario puede ser la hipoplasia pulmonar que condicionaría secundariamente el defecto diafragmático. Hoy sabemos que el problema vital de estos pacientes asienta en su pulmón más que en la anomalía anatómica del diafragma, lo que condiciona una conducta quirúrgica menos urgente.

A pesar de los grandes avances en la reanimación y cuidados perinatales, esta malformación no ha experimentado, como otras, un aumento espectacular en su supervivencia⁽³⁾.

Tabla I Malformaciones asociadas (12,76%)

S. Fryns	2
Cardiopatía	2
A. Esófago	1
Onfalocele	1
E. Hirschsprung	1

Varios parámetros se han empleado para predecir la evolución de los pacientes con HDC sintomática en las primeras 24 horas. En un principio el $\text{pH} < 7,0$, la presión parcial arterial de $\text{CO}_2 > 60$ mmHg y la presión parcial arterial de $\text{O}_2 < 40$ mmHg eran considerados de mal pronóstico⁽⁴⁾. Harrington y cols⁽⁵⁾ señalaron que la supervivencia era improbable cuando la diferencia alveolo-arterial de O_2 (Aa- DO_2) era superior a 500 mmHg con oxígeno al 100%. Bohn⁽⁶⁾ intentó correlacionar en 1984 los valores gasométricos en sangre con la frecuencia respiratoria y la presión ventilatoria necesarias para mantenerlos, como método de valorar el grado de hipoplasia pulmonar; formuló así el índice de ventilación ($\text{IV} = \text{FR} \times \text{MAVP}$); Valores del IV superiores a 1.000 se consideraron desfavorables para el paciente.

El índice de oxigenación (IO) ha sido otro índice pronóstico empleado; se definió como la relación entre la presión parcial de oxígeno y la presión media en las vías aéreas con la presión parcial de oxígeno postductal ($\text{IO} = \text{FiO}_2 \times \text{MAVP} / \text{PO}_2$ postductal $\times 1.000$). Los valores de $\text{IO} > 40$ han sido considerados de mal pronóstico y así mismo criterio de oxigenación extracorporea de membrana (ECMO)⁽⁷⁾.

Desde que en 1976 Bartlett⁽⁸⁾ publicó sus primeros resultados con la oxigenación extracorporea de membrana, el ECMO ha mejorado la expectativa de incrementar la supervivencia en estos pacientes afectados de HDC con importante hipertensión pulmonar inmanejables con el soporte ventilatorio y farmacológico habitual. La selección de criterios para la inclusión en un programa de ECMO permanece en controversia⁽⁹⁾.

Como un paso previo a la instauración de un programa de ECMO hemos considerado necesario valorar nuestros resultados en pacientes con HDC tratados con las medidas convencionales ("asistencia óptima") a la vez que hemos intentado definir los parámetros ventilatorios y gasométricos capaces de indicar en nuestro medio qué pacientes puedan beneficiarse de un programa de ECMO.

Material y métodos

Estudiamos los pacientes con hernia diafragmática congénita sintomática durante las primeras 24 horas de vida, tratados en nuestro centro en los últimos siete años (1987-1994).

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes fueron sometidos a intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional con presiones parciales de oxígeno (FiO_2) de 0,6 a 1, frecuencias ventilatorias altas de 60 a 110 ciclos/min, con pre-

Tabla II Factores generales (edad gestacional, peso y tiempo hasta la intervención) en el grupo I (vivos) y el grupo II (fallecidos)

	Grupo I (n=27)	Grupo II (n=20)	P
Edad gestacional (semanas)	38,2 ± 2,6	39,1 ± 1,6	NS
Peso (gramos)	2.836 ± 643,8	2.745 ± 547,5	NS
Tº Intervención (horas)	13,8 ± 19	6,5 ± 3,7 (n=15)	NS

sión inspiratoria (PIP) de 25 a 35 cm H_2O y presiones positivas espiratorias (PEEP) de 0 a 2 cm H_2O con tiempos inspiratorios cortos. Soporte hemodinámico con cristaloides, transfusiones, drogas vasoactivas (dopamina y/o dobutamina), monitorización pre y postductal, y vasodilatadores pulmonares hasta conseguir la estabilización hemodinámica y gasométrica. En los casos de no estabilización preoperatoria se utilizó la ventilación de alta frecuencia (VAF) en ambas modalidades de oscilación y percusión con frecuencias de 500-600 ciclos/min.

Estudiamos en todos nuestros pacientes los siguientes parámetros:

- Parámetros generales:**
 - Presencia de anomalías asociadas,
 - Edad gestacional,
 - Peso,
 - Tiempo transcurrido desde su ingreso hasta la intervención.
- Parámetros ventilatorios y gasométricos**
 - Índice de oxigenación ($\text{IO} = \text{FiO}_2 \times \text{MAVP} / \text{PO}_2$ postductal $\times 1000$ siendo $\text{MAVP} =$ Presión media vías aéreas).
 - Índice ventilatorio ($\text{IV} = \text{FR} \times \text{MAVP}$ siendo $\text{FR} =$ Frecuencia respiratoria)
 - PCO_2 postductal.
- Parámetros morfométricos** (en aquellos pacientes fallecidos a quienes se les realizó necropsia):
 - Índice pulmonar ($\text{IP} = \text{Peso pulmonar} / \text{Peso corporal}$)
 Agrupamos a los pacientes que sobrevivieron en el grupo I y a los fallecidos en el grupo II.

Las variables numéricas se describieron estadísticamente y se expresan como media \pm DS. Las diferencias entre grupos se comprobaron mediante pruebas paramétricas (test "t" de Student, no pareado a dos colas). El índice pulmonar se correlacionó con variables ventilatorias y gasométricas seleccionadas mediante r de Pearson. Se aceptó como nivel de significancia estadística una $p < 0,01$.

Resultados

Hemos estudiado 47 recién nacidos de menos de 24 horas de los que el 12,76% presentaban anomalías asociadas (Tabla I). Excluimos dos pacientes con síndrome de Fryns cuyas malformaciones eran incompatibles con la vida (hernia diafragmática congénita asociada a hipoplasia de miembros, cara burda, y ano-

Tabla III Valores medios del índice de ventilación (IV), índice de oxigenación (IO), y PCO₂ postductal en el grupo I (vivos) y el grupo II (fallecidos)

	Grupo I	Grupo II	p
IV	460,9 ± 303	1.532 ± 500,6	< 0,001
IO	10,3 ± 5,7	46,2 ± 37,8	< 0,001
PCO ₂	38,1 ± 7,7	55,9 ± 21,6	NS

Tabla IV Porcentaje de pacientes y su supervivencia según los valores del índice de ventilación (IV) e índice de oxigenación (IO)

	Pacientes (%)	Supervivencia (%)
IO < 40	68	84,3
IO > 40	29,7	0
IV < 1.000	51	100
IV > 1.000	46,8	13,6

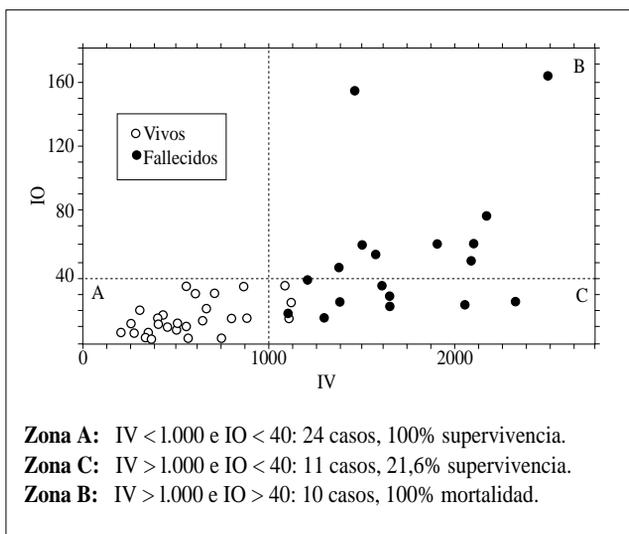


Figura 1. Relación índice de ventilación (IV) e índice de oxigenación (IO).

malías cardiovasculares, gastrointestinales, genitourinarias, oculares, linfáticas y del sistema nervioso central⁽¹⁰⁾. De los 45 restantes, 27 (60%) sobrevivieron; 18 fallecieron en el periodo neonatal (40%); 3 de ellos antes de haber sido intervenidos (6,66%) y los 15 restantes tras la corrección quirúrgica.

El 51% (23) fueron mujeres y el 49% (22) varones. Sólo el 30% fueron diagnosticados prenatalmente. Fueron remitidos de otros centros el 40% de los casos, de los cuales fallecieron el 30% (5/18), en una proporción similar a la de los nacidos en nuestro centro que fue del 40% (11/27); la diferencia podría deberse a que los pacientes de peor pronóstico no sobreviven a un traslado.

Respecto a la edad gestacional, peso al nacimiento y tiempo transcurrido hasta la intervención no encontramos diferencias significativas entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos (Tabla II), siendo la media de nuestra serie de 2.800 ± 602 g para el peso, 38,57 ± 2,30 semanas de edad gestacional y 11,21 ± 15,66 horas de tiempo transcurrido hasta la intervención.

Presentaron un defecto diafragmático posterolateral izquierdo 39 casos (86,6%), 5 casos (11,1%) presentaron hernia diafragmática derecha y un enfermo presentó un defecto anterior del septum transversum.

En los niños intervenidos se realizó sutura diafragmática en 34 (75,5%), y se precisó colocar material protésico para el cierre del defecto en 8 (17,7%), de los que fallecieron 7.

En 12 pacientes (26,6%) se empleó la ventilación de alta frecuencia de los que solamente 2 sobrevivieron (4,4%).

El IV fue de 460 ± 303 para el grupo de los vivos y de 1.532 ± 500,6 para el grupo de los fallecidos siendo la diferencia estadísticamente significativa. El IO fue de 10,3 ± 5,7 para los sobrevivientes y de 46,2 ± 37,8 para los fallecidos siendo también la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa; no fue así para los valores de PCO₂ postductal (Tabla III).

De los 18 pacientes fallecidos, 15 pudieron ser estudiados por necropsia. El índice pulmonar medio fue de 0,0072 ± 0,002, con un rango de 0,004-0,010 (valor normal 0,015).

Los coeficientes de regresión entre el IP y los distintos parámetros ventilatorios y gasométricos fueron de r = 0,321 para el IV, r = 0,03 para el IO y de r = 0,458 para la PCO₂ postductal, ninguno de ellos estadísticamente significativo.

La supervivencia según los valores aislados tanto ventilatorios como gasométricos se muestran en la tabla IV; El 84,3% de los pacientes con IO < 40 sobrevivieron, mientras que con valores de IO > 40 la supervivencia fue nula. Sólo el 13,6% de los casos con IV > 1.000 sobrevivieron mientras que el 100% de los que presentaron IV < 1.000 sobrevivieron.

La distribución de todos los casos según sus valores de IV/IO se muestra en la figura 1. Con valores de IV > 1.000 e IO > 40 fallecieron el 100% (10 casos); sobrevivieron el 100% de los pacientes con IV < 1.000 e IO < 40 (24 casos); El 21,4% de los niños con valores de IV > 1.000 pero IO < 40 sobrevivieron (11 casos).

Discusión

A pesar de los grandes avances introducidos en el tratamiento de la HDC, sobre todo en los pacientes que no responden al tratamiento convencional, las cifras de supervivencia no han experimentado el incremento esperado y raramente sobrepasan el 60%⁽³⁾. Ello no parece debido, como sucede en otras anomalías congénitas neonatales, al efecto letal de las posibles malformaciones complejas asociadas, puesto que su incidencia es ciertamente baja (12,76% en nuestra serie), no pudiendo hacerselas responsables directamente de la elevada tasa de mortalidad⁽¹¹⁾. En nuestra experiencia, sólo dos pacientes presentaban

un complejo polimalformativo (síndrome de Fryns) incompatible con la vida⁽¹⁰⁾ (Tabla I). De igual manera otros factores perinatales (edad gestacional, peso al nacimiento), eran similares en los que fallecieron y en los que permanecen vivos (Tabla II).

Analizamos el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica (Tabla II); Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, observamos que los pacientes que sobrevivieron tenían un intervalo de tiempo mayor hasta la intervención ($13,8 \pm 19$ horas) debido a que en estos conseguimos la estabilización hemodinámica y gasométrica como aconsejaron ya en 1986 Cartlidge y cols⁽¹²⁾. En los pacientes fallecidos el intervalo hasta la intervención fue inferior, de $6,5 \pm 3,7$ horas, al llegar a un acuerdo neonatologos y cirujanos en un intento de modificar con la intervención la evolución, posiblemente fatal, con el fracaso del tratamiento convencional.

En el momento actual, numerosos autores propugnan un periodo de estabilización prolongado debido a que la cirugía inmediata puede alterar la compliance pulmonar aumentando la frecuencia de mortalidad⁽¹³⁾.

Otras modalidades de ventilación mecánica, como la de alta frecuencia que, empleando volúmenes inferiores al del espacio muerto pulmonar con grandes frecuencias intentan conseguir mayor intercambio a nivel de la membrana alveolo-capilar⁽¹⁴⁾, tampoco ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes en nuestra serie, puesto que habiéndola utilizado en 12 casos, solamente dos de ellos sobrevivieron.

Múltiples parámetros se han empleado clásicamente para predecir la evolución de los pacientes con HDC, como el pH, PCO_2 y PO_2 pre y postductal⁽⁴⁾. En nuestra experiencia exclusivamente el IV y el IO, aislados o asociados, han sido parámetros fiables y predictivos (Tabla IV, Fig. 1).

Nuestros datos confirman los de Bohn⁽⁶⁾; los pacientes con $IV > 1.000$ presentan una evolución desfavorable. En nuestro estudio todos los niños que presentaron un $IV < 1.000$ evolucionaron bien sin complicaciones. El IO⁽⁷⁾ también ha sido considerado como otro factor pronóstico. En nuestra serie el IO mostró diferencias significativas entre ambos grupos, falleciendo todos aquellos pacientes con $IO > 40$.

La hipoplasia pulmonar que acompaña a la HDC es anatómica y funcional. Todos nuestros pacientes fallecidos a los que se les realizó el estudio necrópsico (15/18) presentaron un índice pulmonar significativamente inferior al normal, aunque no encontramos relación entre este índice y los parámetros gasométricos y ventilatorios estudiados.

Trabajos como el de Beals y cols en 1992⁽¹⁵⁾ han sido la base de la aplicación de la oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO) en la HDC. Según estos autores la hipoplasia pulmonar asociada al defecto diafragmático podría ser reversible con el crecimiento pulmonar a nivel alveolar tras la reparación de la hernia y de la misma manera se remodelarían las anomalías vasculares en las grandes y pequeñas arterias musculares, contribuyendo a disminuir la hipertensión pulmonar acompañante.

Mantener al paciente en condiciones óptimas de oxigenación mientras se revierte la circulación fetal persistente en los

pacientes con HDC ha sido el objetivo del desarrollo de los programas de ECMO que, aun con complicaciones como la hemorragia intracraneal⁽¹⁶⁾ y los severos trastornos en la coagulación⁽¹⁷⁾, se ha mostrado muy eficaz en situaciones de fallo respiratorio transitorio neonatal como la aspiración meconial⁽¹⁸⁾, distrés respiratorio en niños mayores y adultos^(19,20); la aplicación del ECMO en la HDC no ha colmado las expectativas. Los centros que mantienen programas de ECMO presentan supervivencias del orden del 57%⁽²¹⁾, que siguen aún siendo bajas aunque algunas series han mostrado algún beneficio (69%)^(22,23); Quizás el problema principal radica en la selección de pacientes que deben entrar en un programa de este tipo, por lo que hemos intentado establecer criterios válidos previos a una instauración de ECMO.

Así como Bohn⁽⁶⁾ establecía la relación entre la PCO_2 y el IV, nosotros hemos establecido la relación entre el IO y el IV, obteniendo a su vez tres cuadrantes que hemos considerado pronósticos (Fig. 1):

Una zona con valores de $IV < 1.000$ e $IO < 40$ mmHg (zona A) con una supervivencia del 100%.

Una zona con valores de $IV > 1.000$ e $IO > 40$ mmHg (zona B) con una mortalidad del 100%, en la que suponemos se encuentran aquellos pacientes que aun siendo candidatos a ECMO, ésta arma terapéutica no revertiría completamente su pronóstico, debido a la gran hipoplasia e hipertensión que asocian estos niños.

Una zona C con $IV > 1.000$ e $IO < 40$ que en nuestra serie presentó una supervivencia del 21,6% y que correspondería a aquellos pacientes que con una afectación pulmonar menos severa y siendo candidatos a ECMO se podrían beneficiar de su aplicación, tanto para la estabilización preoperatoria, como para el seguimiento posterior en el momento en el que las medidas de ventilación convencional no fueran suficientes para mantener su estabilidad gasométrica y hemodinámica.

Los pacientes del grupo C (8 pacientes) son los pacientes que teniendo como criterio de ECMO un $IV > 1.000$, poseen más posibilidades de supervivencia al tener un $IO < 40$ que en nuestra serie ha condicionado una supervivencia del 84,3%.

Bibliografía

- 1 Ladd W, Gross RE. "Congenital diaphragmatic hernia." *N. England J Med*, 1940;**223**:917-924.
- 2 Iritani I. "Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia." *Anat Embryol*, 1984;**169**:133-139.
- 3 Molenaar JC, Bos AP, Hazebroek FWJ, Tibboel D. "Congenital diaphragmatic hernia, What defect? *J Pediatr Surg*, 1991;**26**:248-254.
- 4 Boix-Ochoa J, Perguero G, Seijo G, et al. "Acid-base balance and blood gases in prognosis and therapy of congenital diaphragmatic hernia." *J Pediatr Surg*, 1974;**9**:49-57.
- 5 Harrington J, Raphaely RC, Downes JJ. "Relationship of alveolar-arterial oxygen tension difference in diaphragmatic hernia of the newborn." *Anesthesiology*, 1982;**56**:473-476.
- 6 Bohn DJ, Filler JRM, Ein SH, Wesson DE, Shandling B, Stephens C, Barker GA. "The relationship between $PaCO_2$ and ventilation parameters in predicting survival in congenital diaphragmatic hernia." *J*

- Pediatr Surg*, 1984;**19**:666-671.
- 7 Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, O'Rourke PP, Vacanti JP. "Delayed repair and preoperative ECMO does not improve survival in high-risk congenital diaphragmatic hernia." *J Pediatr Surg*, 1992;**27**:368-375.
 - 8 Barlett RH, Gazzaniga AB, Fong SN, et al. "Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure." *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977;**73**:375-386.
 - 9 Marsh TD, Wilkerson SA, Cook LN. "Extracorporeal membrane oxygenation selection criteria: partial pressure of arterial oxygen versus alveolar-arterial oxygen gradient." *Pediatrics*, 1988;**82**:162-166.
 - 10 Langer JC, Winthrop AL, Whelan D. "Fryns syndrome: A rare familial cause of congenital diaphragmatic hernia." *J Pediatr Surg*, 1994;**29**:1266-1267.
 - 11 Collins DL. "Diaphragmatic hernia" in Holder T, Ascraft K (eds). *Pediatric Surgery Philadelphia PA. Saunders* 1980 pp227-236.
 - 12 Carlidge PHT, Mann NP, Kapila L. "Preoperative stabilisation in congenital diaphragmatic hernia." *Arch Dis Child*, 1986;**61**:1226-1228.
 - 13 Puri P. "Congenital diaphragmatic hernia". *Curr Probl Surg*, 1994; Vol XXXI, n°10:785-856.
 - 14 Ehren H, Frenckner B, Palmer K. "Diaphragmatic hernia in infancy and childhood- 20 years experience." *Eur J Pediatr*, 1992;**2**:327-331.
 - 15 Beals DA, Schloo BL, Vacanti JP, Reid LM, Wilson JM. "Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia." *J Pediatr Surg*, 1992;**27**:997-1002.
 - 16 Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, Yedlin ST, Philippart AI, Bedard MP, Klein MD. "Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: Prevention and treatment." *J Pediatr Surg*, 1986;**21**:1087-1091.
 - 17 Nagaraj HS, Mitchell KA, Fallat ME, Groff DB, Cook LN. "Surgical complications and procedures in neonates on extracorporeal membrane oxygenation." *J Pediatr Surg*, 1992;**27**:1106-1110.
 - 18 German JC, Worcester C, Gazzaniga AB, Huxtable RF, Amlie RN, Brahmhatt N, Barlett RH. "Technical aspects in the management of the meconium aspiration syndrome with extracorporeal circulation." *J Pediatr Surg*, 1980;**12**:378-383.
 - 19 Weber TR, Tracy TF, Connors R, Kountzman B, Pennington DG. "Prolonged extracorporeal support for nonneonatal respiratory failure." *J Pediatr Surg*, 1992;**27**:1100-1105.
 - 20 Ryan DP, Doody DP. "Treatment of acute pulmonary failure with extracorporeal support: 100% survival in a pediatric population." *J Pediatr Surg*, 1992;**27**:1111-1117.
 - 21 O'Rourke PP, Lillehei CW, Crone RK, Vacanti JP. "The effect of extracorporeal membrane oxygenation on the survival of neonates with high-risk congenital diaphragmatic hernia: 45 cases from a single institution." *J Pediatr Surg*, 1991;**26**:147-152.
 - 22 Breaux CW, Rouse TM, Cain WS, Georgeson KE. "Improvement in survival of patients with congenital diaphragmatic hernia utilizing a strategy of delayed repair after medical and/or extracorporeal membrane oxygenation stabilization." *J Pediatr Surg*, 1991;**26**:333-338.
 - 23 Atkinson JA, Ford EG, Humphries B, Kitagawa H, Lew C, Garg M, Bui K. "The impact of extracorporeal membrane support in the treatment of congenital diaphragmatic hernia." *J Pediatr Surg*, 1991;**26**:791-793.