

Resultados en el tratamiento de la hernia diafragmática con terapias convencionales*

A.L. Luis¹, L.F. Avila¹, J.L. Encinas¹, A.M. Andrés¹, O. Suárez¹, D. Elorza², I. Rodríguez³,
L. Martínez¹, J. Murcia¹, L. Lassaletta¹, J.A. Tovar¹

¹Departamento de Cirugía Pediátrica, ²Servicio de Neonatología y ³Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN: Objetivo. Este estudio analiza nuestros resultados en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita con terapia convencional óptima sin el empleo de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).

Material y métodos. Revisamos 51 casos de HDC (27 varones y 24 mujeres) tratados en nuestro hospital entre 1997 y 2004 y estudiamos datos obstétricos, perinatales y neonatales, localización de la HDC y tipo de tratamiento quirúrgico. Tabulamos parámetros ventilatorios y modalidades de asistencia ventilatoria así como datos de morbimortalidad. Comparamos la supervivencia de nuestros pacientes con la esperable según la ecuación propuesta por el CDH Study Group en el año 2001. En los niños que presentaron clínica respiratoria en las primeras 24 horas analizamos separadamente aquellos con criterios de inclusión en ECMO para comparar su mortalidad con la de los que no los cumplían y estudiamos las autopsias disponibles en ambos grupos.

Resultados. El 58% se diagnosticaron prenatalmente. Nacieron por cesárea 30/51 niños (59%). La HDC era izquierda en 42 pacientes, derecha en 8 y bilateral en 1; en 10 fue necesario colocar un parche para cerrar el defecto diafragmático. De los 51 niños fallecieron 18 (35%), de los que 11 lo hicieron sin tratamiento quirúrgico con una mediana de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de 4 días (rango: 1-17). Cuarenta y cuatro de los 51 pacientes (86%) presentaron síntomas respiratorios durante el primer día de vida; de éstos el 46% requirieron ventilación de alta frecuencia y el 53% óxido nítrico. La operación se llevó a cabo con una edad media de 56±49 horas. Todos los niños sin síntomas respiratorios precoces (7) viven. Sobreviven 26 pacientes de los 44 restantes (59,09%) tasa similar a la estimada (62,39%, $p > 0,05$) por el CDH Study Group. Quince pacientes tenían un índice de oxigenación > 40 , lo que se acepta como indicación de tratamiento con ECMO (excluimos dos: por peso menor de 2 kg y por cromosomopatía grave), lo que representa una probabilidad teórica de supervivencia

de 48%±25,4, significativamente menor ($p < 0,05$) que la de los casos en que no está indicada (66,97%±22,03).

Ninguno de los pacientes con criterios de ECMO ha sobrevivido (3/13 fallecieron en las primeras 24 horas de vida y uno trasladado a otro centro y tratado con ECMO falleció a las pocas horas), confirmándose la existencia de hipoplasia pulmonar en todos, con índices peso pulmonar/peso corporal $< 0,006$ en 4/7 autopsias disponibles.

De los 27 niños sin indicación de ECMO sobreviven 24 (90%) (66,9% estimada). Uno falleció de meningitis, otro se asociaba con cardiopatía severa y múltiples malformaciones y el tercero padecía malformaciones urogenitales.

Conclusiones.

1. En los pacientes con índices de oxigenación < 40 se puede obtener una supervivencia del 90% con terapia convencional óptima.
2. La utilización de ECMO cuando el índice de oxigenación es > 40 está limitada por el grado de hipoplasia pulmonar, que era incompatible con la vida en más de la mitad (57%) de nuestras autopsias y probablemente más.

PALABRAS CLAVE: Hernia diafragmática congénita; Tratamiento; Ventilación de alta frecuencia; ECMO; Supervivencia.

RESULTS OF THE TREATMENT OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA WITH CONVENTIONAL THERAPEUTICS MODALITIES

ABSTRACT: Aim. In this study, we analyze our results in the treatment of congenital diaphragmatic hernia (CDH) using conventional ventilatory therapy without ECMO.

Patients and methods. fifty one CDH patients (27 males and 24 females) treated at our institution between 1997 and 2004 were reviewed. Data referred to obstetrics, prenatal diagnosis, newborn care, type of hernia and surgical treatment were analyzed. We recorded ventilatory treatment modalities and the outcome of the patients. We also compared the survival of our series with those expected using the formula proposed by the CDH study group in 2001. We finally analyzed separately those patients with early clinical presentation and who fulfilled ECMO criteria. Data from necropsies were also recovered when available.

Results. Prenatal diagnosis was made in 58% of the patients. Fifty nine percent were born by c-section. The diaphragmatic defect was left-sided in 42 patients, right in 8 and bilateral in 1. Ten patients needed a prosthetic patch to close the defect. Eighteen out of the 51 patients (35%) died, 11 of them without surgical treatment. Early presentation of cli-

Correspondencia: Ana Lourdes Luis Huertas. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid.

Email: anacp5555@hotmail.com

*Trabajo presentado en el XLIV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Funchal, Madeira, Portugal, 18-21 Mayo 2005.

Recibido: Mayo 2005

Aceptado: Enero 2006

nical picture was evident in 44 patients; among them 46% required high frequency ventilation and 53% nitric oxide therapy. Medium age at operation was 56±49 hours. The 7 children with late clinical presentation are alive. Among the 44 remaining patients, 26 are also alive (59,09%), data similar to those expected by the formula (62.39%, p>0.05). Fifteen patients had oxygenation index (IO) over 40, with a stimated survival rate of 48%, a statistically significant lower rate when compared to patients with IO<40. None of the patients with IO>40 survived; in 4 out of the 7 available necropsy studies, a severe lung hypoplasia was found (index lung weight/body weight <0.006). Among the remaining 27 children with IO<40, 24 (90%) are alive.

Conclusions. A survival rate over 90% can be achieved by conventional ventilatory measures in patients with IO<40. In our experience, children with IO>40 are rarely candidates to ECMO therapy because of the associated severe lung hypoplasia confirmed by necropsy studies.

KEY WORDS: Congenital diaphragmatic hernia; Treatment; High frequency ventilation; ECMO; Survival.

INTRODUCCIÓN

La hipoplasia e hipertensión pulmonares son los factores determinantes principales de mal pronóstico de la hernia diafragmática congénita (HDC). Contribuyen a éste la existencia de malformaciones graves asociadas, la prematuridad y la yatrogenia.

El desarrollo de la terapia ventilatoria, la administración de fármacos favorecedores de la maduración pulmonar y el retraso en el momento del tratamiento quirúrgico⁽¹⁾ han aumentado la supervivencia hasta cifras actuales de 60-65%⁽²⁻⁶⁾. Sin embargo, no se ha podido demostrar hasta el momento la estrategia terapéutica con mejores resultados debido a una falta de homogeneidad en los estudios publicados, con muestras pequeñas de pacientes con diferente grado de severidad y con la utilización de grupos controles históricos en muchos casos⁽⁷⁾.

En este trabajo analizamos nuestra experiencia en el tratamiento de la HDC con terapia convencional óptima sin el empleo de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO), comparando nuestros resultados con los de otras series. Asimismo hacemos un análisis crítico de las expectativas de supervivencia excesivamente «optimistas» aportados por los grupos que emplean ECMO como parte del tratamiento de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos los 51 casos consecutivos de HDC (27 varones y 24 mujeres) tratados con terapia ventilatoria convencional entre 1997 y 2004, período en el que se registraron 69.479 RNV en nuestro centro. Estudiamos datos obstétricos, perinatales y neonatales, localización de la HDC y tipo de tratamiento quirúrgico. Tabulamos parámetros ventilatorios y modalidades de asistencia ventilatoria así como datos

$$PS = 1 - 1 / (1 + e^{-x})$$

$$-x = -5,0240 + 0,9165 (PRN) + 0,4512 (Apgar 5')$$

Figura 1. Fórmula para el cálculo de la supervivencia teórica (probabilidad de supervivencia, PS). CDH Study Group 2001.

de morbimortalidad. Comparamos mediante métodos estadísticos comunes la supervivencia de nuestros pacientes con la esperable según el método propuesto por el CDH Study Group en el año 2001 mediante una ecuación de regresión logística, basada en el peso al nacimiento (PRN) y el Apgar a los 5 minutos como variables⁽⁸⁾ (Fig. 1).

En todos los pacientes con diagnóstico prenatal se programa el parto lo más cercano posible a las 39 semanas de gestación (SDG), no siendo imprescindible que sea por cesárea, contemplando la maduración pulmonar con la administración de corticoides a la madre cuando se produce en torno a la semana 37. En éstos se realiza intubación inmediata, preferentemente nasotraqueal y se inicia ventilación mecánica controlada con PIP < 25 cm H₂O y FiO₂ 80-100%. Al ingreso en UCIN se continúa ventilación mecánica según el concepto de «ventilación suave», valorando la oxigenación preductal y aplicando la estrategia de hipercapnia permisiva. Se indica VAFO cuando la saturación preductal < 90% o pH < 7,27 con PCO₂ > 60 y PIP > 25 cm H₂O. Se valora iniciar tratamiento con ONi inhalado a 20 ppm si hay criterios clínicos y ecocardiográficos de hipertensión pulmonar, un IO > 20 o hipoxemia preductal refractaria (Sat preductal < 85% y FiO₂ > 0,4). Se asegura soporte inotrópico con dopamina o dobutamina en función de la situación hemodinámica. Permanecerán en cuna térmica, con sedación y analgesia y en todos se realiza en las primeras horas Rx de tórax, ECG, ecografía cerebral, abdominal y cardíaca, que además de descartar malformaciones nos da información sobre la existencia de HTP y su repercusión sobre la función ventricular. La corrección quirúrgica se lleva a cabo cuando se consigue estabilidad hemodinámica y respiratoria y se realiza en UCIN siempre que el paciente esté en tratamiento con ONi o VAFO. Ocluimos el defecto diafragmático con parche cuando no existe rodete muscular diafragmático (parcial o total) y cuando existe saco herniario lo resecamos en su totalidad tras reducción del contenido herniado a la cavidad abdominal.

Dentro del grupo de pacientes que presentaron clínica respiratoria en las primeras 24 horas, analizamos separadamente los que cumplían criterios de inclusión en ECMO y comparamos su mortalidad con la de los que no los cumplían. Definimos como criterios de inclusión en ECMO edad gestacional (EG) > 34 semanas; peso al nacimiento (PRN) > 2 kg; ausencia de complicación hemorrágica aguda, anomalías congénitas incompatibles con la vida o lesiones neurológicas irreversibles, y como criterio de insuficiencia respira-

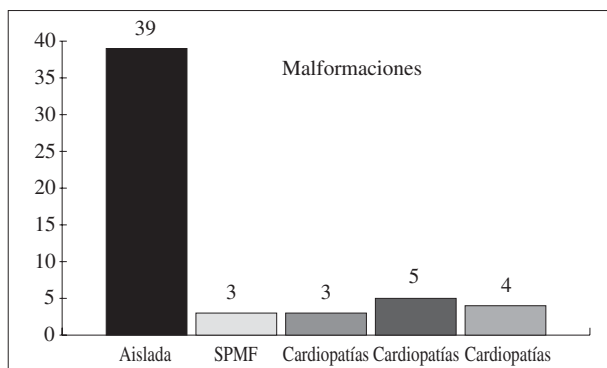


Figura 2. Malformaciones asociadas.

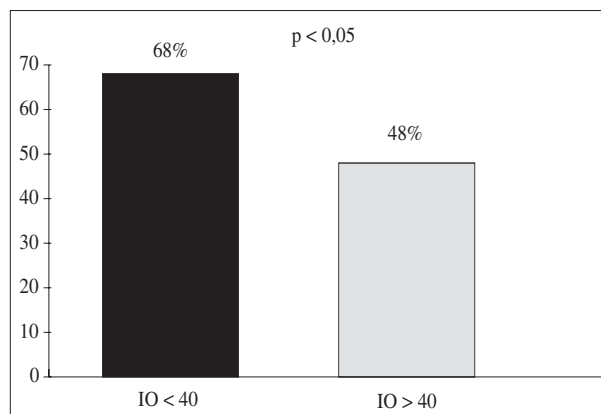


Figura 3. Comparación de la Supervivencia estimada según el IO.

toria un índice de oxigenación (IO) > 40. Asimismo estudiamos las autopsias disponibles en ambos grupos con particular atención al peso pulmonar y a las malformaciones asociadas. Definimos hipoplasia pulmonar cuando el cociente peso pulmonar/peso corporal es menor de 0,012 (pp/pc < 0,012) en pacientes sin soporte ventilatorio prolongado.

RESULTADOS

Registramos 51 HDC en este período en el que nacieron vivos 69.479 niños, representando una incidencia de 0,6%. Diez pacientes vinieron trasladados de otros hospitales tras el nacimiento.

El 59% (30/51) de los pacientes se diagnosticaron prenatalmente, de los que 25 (83%) nacieron por cesárea. La HDC era izquierda en 42 pacientes, derecha en 8 y bilateral en 1, esta última sin otras malformaciones asociadas, falleciendo a las 16 horas de vida en una situación de neumotórax bilateral⁽⁹⁾.

En 12 casos (23%) la HDC se asocia a otras malformaciones: 3 síndromes polimalformativos (2 Fryns y 1 Wolf-Hirschhorn); 3 cardiopatías: transposición de grandes vasos (TGV) en 1; aorta bicúspide (1) y arco aórtico derecho (1); malformaciones genitourinarias (4) y esqueléticas (5) (Fig. 2).

Cuarenta y cuatro de los 51 pacientes (86%) presentaron síntomas respiratorios durante el primer día de vida: de éstos el 56% recibieron ventilación de alta frecuencia (VAFO) y el 53% óxido nítrico. Quince pacientes (15/44) tenían un índice de oxigenación > 40, lo que se acepta como indicación respiratoria de tratamiento con ECMO (excluimos dos: por peso < 2 kg y por cromosomopatía grave). Sólo 2 niños de este grupo alcanzaron PaO₂ >100 en algún momento, constituyendo los dos únicos casos potenciales de tratamiento con ECMO (10-12). Veintinueve (29/44) tenían IO < 40. La supervivencia estimada de los niños con IO > 40 es de 48%±25,4, significativamente menor (p < 0,05) que en los de < 40 (68,41%±22,19) (Fig. 3).

Se llegaron a operar 40/51 pacientes (33/44 con clínica al nacimiento). La operación se llevó a cabo con una edad media de 56±49 h. En 10 niños fue necesario colocar un parche para cerrar el defecto diafragmático. Dos desarrollaron quilotórax masivo postoperatorio que precisó drenaje. Se reherniaron 4 pacientes de los que sólo uno había sido tratado con parche.

Sobreviven 33/51 pacientes (65%). Todos los niños sin síntomas respiratorios precoces (7) viven. Registramos una supervivencia del 59,09% (26/44) dentro del grupo con clínica respiratoria al nacimiento, tasa similar a la estimada (62,39%, n.s.) por el CDH Study Group.

De los 51 niños murieron 18 (35%), de los que 11 lo hicieron sin tratamiento quirúrgico con una mediana de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de 4 días (rango: 1-17). En dos pacientes la causa fue neumotórax bilateral masivo en las primeras 24 horas de vida.

Fallecieron 3/29 pacientes con IO > 40 (supervivencia = 90% vs Supervivencia teórica = 67%), uno de meningitis en el contexto de sepsis por estafilococo, otro a los 3 meses de edad por hipertensión pulmonar crónica y la tercera a los 16 días de vida por tromboembolismo pulmonar (se comprobaron malformaciones genitourinarias múltiples asociadas en la necropsia). Los 15 niños con IO > 40 murieron (3/13 fallecieron en las primeras 24 horas de vida y uno trasladado a otro centro para tratamiento con ECMO falleció a las pocas horas). Disponemos de 7 autopsias de estos pacientes con IO severos, confirmándose la existencia de hipoplasia pulmonar extrema con índices pp/pc < 0,006 en 4 de ellas (con asociación de malformaciones genitourinarias, esqueléticas, biliares y tiroideas en dos de ellas). En las 3 restantes no se pudo medir el peso pulmonar por pertenecer a niños sometidos a tratamientos ventilatorios intensivos y prolongados, confirmándose una hipoplasia pulmonar severa microscópica. Uno de estos pacientes presentaba además anomalías esqueléticas y dismorfia facial (Fig. 4).

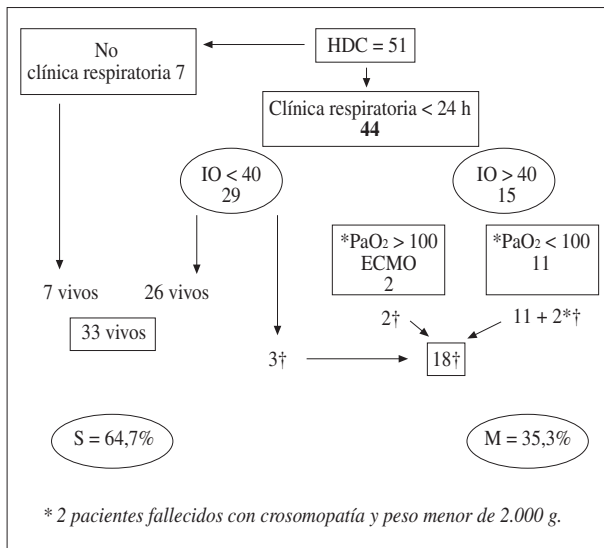


Figura 4. Algoritmo que muestra la supervivencia y mortalidad de nuestra serie, analizando por separado aquellos pacientes con clínica respiratoria precoz y aquellos con IO mayor o menor de 40.

Pudimos confirmar también en los estudios necrópsicos la existencia de cardiopatía grave tipo TGV y malformaciones craneofaciales de un paciente con IO > 40 y cromosomopatía con signos dismórficos faciales, malformaciones cerebrales y tronculares correspondientes al síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p-) en otro del mismo grupo.

En el estudio de las complicaciones y secuelas a largo plazo⁽¹³⁾ encontramos que 3 pacientes tuvieron que operarse por cuadros oclusivos secundarios a bridas intestinales, 20% (10/51) padecieron RGE refractario a tratamiento médico, realizándose en todos ellos como técnica quirúrgica una funduplicatura de Nissen (en 4 con gastrostomía). Dos niños desarrollaron displasia broncopulmonar severa y necesitan oxigenoterapia domiciliaria al año de edad y uno de ellos es portador de traqueostomía.

DISCUSIÓN

La HDC sigue produciendo una elevada morbimortalidad a pesar de los avances terapéuticos logrados en las dos últimas décadas. La hipoplasia pulmonar, la hipertensión pulmonar (HTP) y la persistencia de un patrón de circulación fetal, la prematuridad y malformaciones asociadas y, en ocasiones, las complicaciones derivadas del tratamiento intensivo contribuyen a estos resultados mediocres.

Los avances en el diagnóstico prenatal (58% en nuestro caso, porcentaje comparable a otras series) han permitido un mejor conocimiento pronóstico ya antes del nacimiento y el desarrollo y aplicación de tratamientos precoces, que no siempre han contribuido a disminuir la mortalidad por la tendencia

a la inducción del parto precoz en una situación de inmadurez pulmonar^(6,14,15). El momento del diagnóstico prenatal de HDC y el estudio del grado de hipoplasia pulmonar intraútero calculado a través de índices como pp/pc, dan idea de la gravedad y evolución de cada caso antes del nacimiento al ser éstos indicadores pronósticos importantes de esta enfermedad.

Aún no se ha podido establecer el momento óptimo del parto, aunque la tendencia generalizada es la de la mayor espera posible hasta alcanzar un buen peso al nacimiento (PRN) y mayor grado de maduración pulmonar fetal, que unidos a una mayor puntuación en Apgar 5' logran mejores índices de supervivencia, habiéndose demostrado que el PRN y el Apgar 5' son los únicos factores predictores independientes de severidad de la HDC con significación estadística⁽⁶⁾.

Asimismo observamos que en el 83% (25/30) de las cesáreas practicadas la indicación ha sido el hallazgo ecográfico de malformación fetal, porcentaje muy elevado a pesar de no haberse demostrado hasta el momento mejores resultados con una modalidad determinada de parto y que merece reconsideración^(12, 15).

A pesar de que la insuficiencia respiratoria e inestabilidad hemodinámica secundarias a la hipertensión pulmonar constituyen el principal cuadro clínico agudo del paciente con HDC, no debemos olvidar las secuelas derivadas de las terapias ventilatorias intensivas y oxigenoterapia como la broncodisplasia pulmonar, retinopatía o hemorragia cerebral tras tratamiento con ECMO⁽¹⁶⁾. Incluso los casos más favorables desde el punto de vista respiratorio presentan con frecuencia sintomatología digestiva o situaciones de malnutrición severa que dificultan un desarrollo adecuado del paciente.

Las HDC derechas constituyen una minoría (15% en nuestra serie) observando una evolución clínica sorprendentemente buena⁽¹⁷⁾, con sólo un fallecimiento por neumotórax masivo a las 3 horas de vida, necesidad de corrección del defecto con parche en un solo caso y con clínica respiratoria precoz sólo en la mitad de estos pacientes. Asimismo observamos que los pacientes sin clínica respiratoria aguda presentan un comportamiento favorable, con una supervivencia del 100%, datos que apoyan la hipoplasia pulmonar como el principal factor de mal pronóstico y desencadenante del resto de fenómenos clínicos de esta enfermedad.

Los avances más importantes en el tratamiento de la HDC han sido la introducción de una política de «hipercapnia permisiva» y de ventilación de alta frecuencia (VAFO) como medida de «rescate» en los casos más graves, además del retraso en el momento de la corrección quirúrgica⁽¹⁸⁾. También se ha justificado el empleo prenatal de corticoides en esta mejora como favorecedor de la maduración pulmonar fetal y como mejora del inotropismo cardíaco al nacimiento, demostrándose un aumento de la supervivencia en casos aislados de HDC^(12,15,19), pero con resultados contradictorios en otros estudios. El tratamiento con surfactante y óxido nítrico no ha demostrado resultados homogéneos ni alentadores en el intento de paliar la mortalidad de la HDC^(7,14,20,21).

Se ha abandonado la idea de que la HDC constituye una «urgencia quirúrgica», pasando a un primer plano y como primera medida el soporte ventilatorio e inotrópico que permitan llevar a cabo la corrección de la malformación en una situación hemodinámica estable, con menor grado de hipertensión pulmonar, evitando así el deterioro respiratorio secundario a una disminución de la «compliance» pulmonar tras la operación⁽¹²⁾.

En el análisis de nuestra supervivencia nos interesamos por la gravedad de la enfermedad en cada grupo de enfermos calculando «la probabilidad de supervivencia o supervivencia teórica (St)» a partir de la ecuación logística descrita por el CDH Study Group en el año 2001 y definida anteriormente. Así comprobamos que la supervivencia real coincide con la teórica en los niños con clínica respiratoria, y que los niños con criterios teóricos de ECMO tienen obviamente enfermedades más graves (St en IO < 40: 67% vs 48% en pacientes con IO > 40, $p < 0,5$). Estudios sobre la eficacia del tratamiento con ECMO han demostrado un incremento significativo de la supervivencia con respecto al empleo de la terapia ventilatoria convencional sólo en un grupo muy reducido de pacientes más graves (mortalidad esperada > 80%) debido al menor valor predictivo positivo de la ecuación de mortalidad teórica en los grupos de mejor pronóstico⁽⁸⁾ y a la influencia de las complicaciones post-ECMO en pacientes con buen pronóstico.

En los niños sin indicación de ECMO alcanzamos una supervivencia del 90% con soporte ventilatorio óptimo. Ninguno de los pacientes con IO > 40 ha sobrevivido con terapia ventilatoria convencional optimizada, pudiendo especularse si los resultados hubieran sido mejores con el empleo de oxigenación extracorpórea. Debemos tener en cuenta que la hipoxemia en ellos era extrema (sólo 2 casos con $\text{PaO}_2 > 100$), descartándose en el resto el tratamiento con ECMO. Además, una vez revisados los estudios anatomopatológicos, nos inclinamos a no esperar aumentos significativos de la supervivencia con su empleo en base a la gravedad de la hipoplasia pulmonar, irreversible y refractaria a cualquier alternativa terapéutica intensiva⁽⁶⁾.

Creemos que son necesarios estudios multicéntricos, prospectivos que demuestren la aportación real del tratamiento con ECMO, obviando sesgos de selección, muestras pequeñas o grupos controles históricos, y que sean útiles también para reconocer la mortalidad infradiagnosticada (o «mortalidad escondida») debida al desconocimiento de los fallecimientos prenatales o los ocurridos antes del traslado a centros hospitalarios de tercer nivel^(6, 22).

BIBLIOGRAFÍA

- Soto Beauregard C, Murcia Zorita J, Lopez Gutierrez JC, Salas S, Quero J, Lassaletta Garbayo L, Tovar Larrucea JA. Hernia diafragmatica congenita: analisis de resultados y factores pronosticos previos al desarrollo de un programa de ECMO. *An Esp Pediatr* 1996;**44**:568-572.
- Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:395-400.
- Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997;**32**:401-405.
- Clark RH, Hardin WD Jr, Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR Jr, Wilson JM. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:1004-1009.
- Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, Mussat P, Moriette G. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: first application of these strategies in the more «severe» subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care Med* 2000;**26**:934-941.
- Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003;**112**:532-535.
- Van Meurs K. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004;**145**:312-316.
- Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia? The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:720-724; discussion 724-725.
- Neville HL, Jaksic T, Wilson JM, Lally PA, Hardin WD Jr, Hirschl RB, Lally KP. Bilateral congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:522-524.
- Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:911-915.
- Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:406-409.
- Boloker J, Bateman DA, Wung JT, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:357-366.
- Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, Piecuch RE, Leonard CH, Hetherington M, Bisgaard R, Nobuhara KK. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:36-45; discussion 45-36.
- Stevens TP, Chess PR, McConnochie KM, Sinkin RA, Guillet R, Maniscalco WM, Fisher SG. Survival in early- and late-term infants with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 2002;**110**:590-596.
- Betremieux P, Gaillot T, de la Pintiere A, Beuchee A, Pasquier L, Habonimana E, Le Bouar G, Branger B, Milon J, Fremont B, Wodey E, Odent S, Poulain P, Pladys P. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based study. *Prenat Diagn* 2004;**24**:487-493.
- Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001340.
- Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. Right

congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:319-323; discussion 319-323.

18. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, Nahom A, Trucchi A, Giorlandino C. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;**39**:313-318; discussion 313-318.
19. Pittinger TP, Sawin RS. Adrenocortical insufficiency in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot study. *J Pediatr Surg* 2000;**35**:223-225; discussion 225-226.
20. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics* 1997;**99**:838-845.
21. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, Kitayama Y, Yagi M. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:1188-1190.
22. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg* 1978; **13**:227-230.