

Resultados a largo plazo de pacientes con hernia diafragmática congénita

C. Menéndez¹, M. Fariñas¹, A. Parente², A. Laín², M. Fanjul², P. Chimenti¹, N. Carrera², A. Huerga¹, C. Corona², I. Marsinyach¹, A. Cañizo², S. Villar¹, M. Sánchez-Luna¹, J. Vázquez²

¹Servicio Neonatología, ²Servicio Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Introducción. La introducción de avanzadas modalidades terapéuticas ha permitido alcanzar mejoras considerables en la supervivencia de la hernia diafragmática congénita (HDC). Sin embargo, existen pocos estudios que analicen la evolución clínica de los supervivientes a largo plazo. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución a largo plazo de una serie de pacientes diagnosticados de HDC en nuestro hospital.

Material y métodos. Entre 1998 y 2005 fueron tratados en nuestro centro 55 neonatos afectados de HDC. La supervivencia al alta hospitalaria fue del 72% (40 pacientes), siendo estos los incluidos en el estudio. En 6 de ellos se requirió ECMO durante el tratamiento neonatal. Realizamos un estudio descriptivo transversal mediante revisión exhaustiva del historial clínico y encuesta telefónica a los padres, analizando las alteraciones respiratorias, cardiológicas, digestivas y el estado neurológico actual, utilizando para ello los métodos diagnósticos estándar en cada caso. La edad media de los niños en el momento del estudio es 4,2 años (1-9).

Resultados. El 8,3% de los niños requirió oxigenoterapia domiciliaria, retirándose a los 3 meses en todos los casos. Ingresaron por problemas respiratorios el 22%, siendo la bronquiolitis y neumonía los diagnósticos más frecuentes. Solo un paciente padece asma de esfuerzo.

El reflujo gastroesofágico es la patología más frecuente a largo plazo (47%), pero solo requiere tratamiento quirúrgico el 8,3%.

En el ámbito cardiológico, el 14% padece hipertensión pulmonar, siendo leve-moderada en todos los casos excepto 1 niño que falleció tras el alta, siendo el único paciente fallecido de la serie.

En el seguimiento neurológico solo 1 paciente sufre alteraciones graves (parálisis cerebral infantil grave), habiendo sufrido una hemorragia parenquimatosa durante su tratamiento en ECMO. Ningún otro paciente presenta alteraciones motoras, visuales ni auditivas en su desarrollo, con retraso en lenguaje leve 4 pacientes.

No existen diferencias con el grupo de pacientes que no requirió ECMO durante su tratamiento neonatal en complicaciones cardiológicas y digestivas, siendo mayor el porcentaje de pacientes con problemas respiratorios.

Conclusión. En nuestra muestra solo 2 pacientes presentan secuelas graves (5%). De este estudio preliminar podemos concluir que la comorbilidad en la HDC es muy baja, teniendo estos pacientes un buen desarrollo y buena calidad de vida.

Correspondencia: Alberto Parente Hernández. C/ Maiquez 9, 4ºF 11. 28009 Madrid.
E-mail: parente80@hotmail.com

Comunicación presentada en el Congreso Cirugía Pediátrica Zaragoza 2008.

Recibido: Junio 2008

Aceptado: Diciembre 2009

PALABRAS CLAVE: Hernia diafragmática congénita; Evolución; Largo plazo.

LONG-TERM RESULTS OF PATIENTS WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

ABSTRACT

Objective. Introduction of advanced therapeutic modalities for diaphragmatic congenital hernia (CDH) has allowed to reach considerable improvements in survival rate. Nevertheless, there are few studies which analyze the clinical evolution of the long-term survivors. The aim of this work is to analyze the outcomes of the patients with CDH in our hospital.

Methods. Fifty-five neonates with CDH were treated in our center between 1998 and 2005. We included in the study those patients that were alive at the moment of first hospital discharge (72%; n = 40 patients). ECMO therapy was needed in 6 of them during neonatal treatment. A descriptive transverse review of the clinical record as well as a telephonic interview to the parents was performed for the respiratory, cardiological, digestive and neurological conditions, following standard diagnostic studies in every case. The mean age of the children in the moment of the study was 4.2 years (1-9).

Results. The 8.3% of the children needed domiciliary oxygen therapy during a maximum of 3 months in all the cases. 22% of the cases suffered from respiratory problems, being bronchiolitis and pneumonia the most frequent diagnoses. Only a patient developed asthma. The gastroesophageal reflux is the most frequent long-term condition (47%), but only 8.3% needs surgical treatment. Regarding to cardiological problems, 14% developed pulmonary hypertension, being slight - moderate in all the cases but in one case who was the only deceased of the series. Regarding to neurological problems only 1 patient developed serious alterations (brain paralysis), having suffered a hemorrhage parenquimatosa during the treatment with ECMO. No other patient presents motor, visual nor auditory alterations in the development, last mild alteration in language (4 patients). Differences do not exist with the group of patients that did not need ECMO during the treatment in cardiological and digestive complications, being higher percentage with respiratory problems.

Conclusion. In our sample only 2 patients present serious sequels (5%). Of this preliminary study we can conclude that the comorbidity in the CDH is very low having these patient a good development and good quality of life.

KEY WORDS: Diaphragmatic congenital hernia; Long-term; Evolution.

INTRODUCCIÓN

Las tasas de supervivencia de los pacientes con Hernia Diafragmática Congénita (HDC) ha aumentado en las últimas décadas con la implantación progresiva de protocolos de manejo ventilatorio menos agresivo en las unidades de referencia en el tratamiento de esta patología. El empleo de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, la hipercapnia permisiva, el uso del óxido nítrico, la cirugía diferida o la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) ha llevado consigo un aumento significativo de la supervivencia del 50% hace dos décadas a cifras que rondan el 70-90% en la actualidad⁽¹⁻³⁾, sobre todo a expensas de una mejoría de la supervivencia en pacientes con HDC complicada (hipoplasia pulmonar grave, hipertensión pulmonar). Este importante aumento de supervivencia implica también un aumento en la morbimortalidad de los mismos. Los pacientes que en la década de los 90 fallecían debido a una grave hipoplasia pulmonar, hipertensión pulmonar o displasia broncopulmonar hoy sobreviven hasta la edad adulta asociando, además, una mayor incidencia de problemas asociados a medio plazo como alteraciones del desarrollo neurosensorial, retraso auditivo, recidiva herniaria, alteraciones en la ventilación-perfusión pulmonar, infecciones respiratorias recurrentes, reflujo gastroesofágico, retraso ponderoestatural, alteraciones osteomusculares, escoliosis, etc.⁽⁴⁻⁷⁾.

En los últimos años existe un interés creciente por parte de la comunidad científica en determinar ese aumento de morbilidad y valorar la calidad de vida que estos pacientes tendrán en la edad adulta. Sin embargo, aún existen pocos estudios a este respecto.

Algunos autores han intentado cuantificar el aumento del gasto en el sistema sanitario, así como la repercusión sobre la calidad de vida de padres y familiares, que se derivan del seguimiento y tratamiento de estos problemas⁽⁸⁾. Otros estudios analizan si en los neonatos que fueron tratados con terapias convencionales se encuentra menor incidencia de complicaciones a largo plazo y si alguna de las terapias introducidas en los últimos años o alguno de los factores de mal pronóstico ya conocidos implican un aumento de morbilidad en el seguimiento⁽⁹⁾.

La *American Academy of Pediatrics* ha elaborado un protocolo de seguimiento en los pacientes diagnosticados y tratados al nacimiento de HDC. Su publicación en los últimos meses facilita la puesta en marcha de protocolos de seguimiento de estos pacientes por parte de equipos multidisciplinares, que ayuden a la detección precoz de secuelas a largo plazo en aquellas unidades de neonatología de referencia en el manejo de estos pacientes⁽¹⁰⁾.

No existen, en nuestro medio, ningún estudio que pueda responder a estas cuestiones. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es describir la evolución de nuestros pacientes a largo plazo así como la identificación de las secuelas que desarrollarán nuestros pacientes durante los próximos años. De esta manera, podremos intentar ofrecerles una mejor cali-

Tabla I

	Edad				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	3	7,5	7,7	7,7
	2	8	20,0	20,5	28,2
	3	8	20,0	20,5	48,7
	4	6	15,0	15,4	64,1
	5	5	12,5	12,8	76,9
	6	3	7,5	7,7	84,6
	7	3	7,5	7,7	92,3
	8	2	5,0	5,1	97,4
	9	1	2,5	2,6	100,0
	Total	39	97,5	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,5		
Total		40	100,0		

dad asistencial y una mejor calidad de vida al orientar el seguimiento que debemos realizar en estos niños hacia la precoz detección y tratamiento de estas complicaciones⁽¹⁰⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población a estudio son todos aquellos pacientes que fueron dados de alta de nuestra unidad con el diagnóstico de HDC en el período de tiempo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2005. Sobre esta población de supervivientes al alta se realiza un estudio descriptivo transversal que consta de dos partes. En un primer tiempo se revisa la historia clínica de cada paciente durante su ingreso, el manejo que se hizo pre y postquirúrgico, las necesidades de ventilación mecánica de alta frecuencia, óxido nítrico inhalado (NOi) y ECMO; y su posterior evolución y aparición de complicaciones hasta el momento del alta.

En un segundo tiempo se realiza una encuesta telefónica a los padres de los niños con HDC donde se les informa de la realización de este estudio de seguimiento a largo plazo. En dicha encuesta se confirma el estado de supervivencia de los pacientes, se interroga a los padres sobre problemas sanitarios relacionados con la salud de sus hijos en diferentes ámbitos, problemas de relación, de rendimiento escolar y necesidad de escolarización en colegios especiales o clases de apoyo escolar y se obtiene el permiso para utilizar los datos de los pacientes en este estudio.

En la encuesta de salud se analizan:

- Problemas respiratorios (necesidad de O₂ domiciliario al alta, patología respiratoria, necesidad de tratamiento con broncodilatadores y corticoterapia, número de infecciones respiratorias el primer año de vida, número de ingresos hospitalarios y necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, recidivas herniarias).

Tabla II

	Estadísticos descriptivos				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Tiempo de estancia en UCIN	38	4	101	21,42	22,390
Tiempo de estancia hospitalaria	40	10	156	37,30	28,949
Edad	39	1	9	4,00	2,103
Edad gestacional	40	36	41	38,78	1,310
Cirugía a los x días de vida	40	1	45	5,73	9,359
Sat preductal max	40	80	100	96,38	4,241
Tipo VM	40	1	3	1,7	8,733
VMC (d)	40	0,5	40,0	8,925	7,5129
VAFO (d)	24	1,0	50,0	9,833	11,3967
Tiempo intubación	40	2	90	14,83	15,803
Compliance postcirugía	5	0,50	1,50	0,9720	0,44042
N válido (según lista)	3				

- Digestivos: existencia de RGE y grado del mismo, necesidad de tratamiento postural, médico o quirúrgico, fallo de medro.
- Cardiológicos: existencia de Hipertensión Pulmonar y grado de la misma, necesidad de tratamiento con fármacos, arritmias, otros problemas.
- Neurológicos: evolución de lesiones focales objetivadas durante el ingreso, grado de desarrollo motor, cognitivo, lenguaje, audición, necesidad de colegio especial, logopedia, clases de apoyo. Hiperactividad o déficit de atención que precisen tratamiento médico, psicológico o de apoyo.
- Auditivos: diagnóstico de hipoacusia con *screening* auditivo al alta, evolución de clínica auditiva.

Los datos obtenidos de las encuestas telefónicas a los padres fueron comparados con las historias clínicas que los diferentes especialistas habían elaborado durante su seguimiento, y los resultados fueron congruentes.

RESULTADOS

Entre 1998 y 2005 fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos de neonatología del H.G.U. Gregorio Marañón un total de 55 neonatos diagnosticados de HDC. Cuarenta pacientes reciben el alta hospitalaria con una supervivencia al alta del 72% (40/55). Un paciente fallece a los 3 meses del alta hospitalaria debido a un cuadro de hipertensión pulmonar refractaria a tratamiento médico, por lo que fue incluido en el análisis preliminar de las historias clínicas pero no se realizó seguimiento a largo plazo a través de la encuesta

telefónica a los padres. De los 39 pacientes restantes se realiza una encuesta telefónica a 36 de los padres. Los 3 pacientes restantes no pueden ser localizados telefónicamente por haber cambiado de domicilio durante el seguimiento, por lo que los consideramos como pacientes perdidos.

Los resultados obtenidos de la revisión de historias clínicas nos muestran una relación niño:niña de 3:1. La edad gestacional media es de 38 semanas [rango 36-41 semanas] y el peso al nacimiento fue de 3.079,2 g [rango 2.350-3.680].

El tiempo de estancia media de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos fue de 21,42 ± 22,39 días [rango 4-101 días], mientras que el tiempo total de estancia hospitalaria es de 37,30 ± 28,94 días [rango 10-156 días]. El único paciente que precisó ingreso hospitalario por encima de 100 días falleció a los 3 meses del alta como consecuencia de hipertensión pulmonar. En 6 de ellos se requirió ECMO durante el tratamiento neonatal 15% (6/40).

La edad media de los niños en el momento de la realización de la encuesta telefónica es de 4,2 años [rango de 2-9 años]. La distribución por edades es mostrada en el cuadro 1. Cabe destacar que en el seguimiento mediante encuesta telefónica, el 28,2% (11/39) de los pacientes de nuestra serie eran niños con edad < 2 años y el 48,7% (19/39) correspondía a niños en edad preescolar. (Tablas I y II)

La hernia diafragmática fue izquierda en el 82,5% de los casos y derecha en el 17,5%. En 7 de los 40 pacientes se objetivó malformación asociada (2 criptorquidia derecha, 1 hemivertebra dorsal, 1 malrotación intestinal tipo I, 1 megauretre bilateral, 1 poliesplenía, 1 sindactilia en pie derecho con poliesplenía). Ninguno de los pacientes tenía anomalías cromosómicas en el cariotipo realizado.

El 8,3% de los niños requirió oxigenoterapia domiciliar, retirándose a los 3 meses en todos los casos. Ingresaron por problemas respiratorios el 22%, siendo la bronquiolitis y neumonía los diagnósticos más frecuentes. Solo un paciente padece asma de esfuerzo, requiriendo tratamiento. Los padres refieren que en todos los casos consideran a sus hijos sanos y normales desde el punto de vista respiratorio en comparación con otros niños.

El reflujo gastroesofágico es la patología más frecuente a largo plazo (47%), pero solo requiere tratamiento quirúrgico el 8,3%, siendo subsidiario de tratamiento médico el 15% de los pacientes. El resto permanece asintomático con medidas posturales-conductuales.

En el ámbito cardiológico, el 14% padece hipertensión pulmonar, siendo leve-moderada en todos los casos excepto 1 niño que falleció tras el alta, siendo el único paciente fallecido de la serie.

En el seguimiento neurológico, solo 1 paciente sufre alteraciones graves (parálisis cerebral infantil grave), habiendo sufrido una hemorragia parenquimatosa grado IV durante su tratamiento en ECMO. Ningún otro paciente presenta alteraciones motoras, visuales ni auditivas en su desarrollo, con retraso en lenguaje leve 4 pacientes. El 33% presentan personalidad nerviosa sin requerir tratamiento médico y el 5,5%

trastorno hiperactivo en tratamiento. Así mismo, todos los padres excepto 1 consideran a sus hijos normales neurológicamente respecto a otros niños.

La supervivencia global de los pacientes que requirieron ECMO fue del 42%, padeciendo secuelas neurológicas graves solo 1 paciente. No existen diferencias con el grupo de pacientes que no requirió ECMO durante su tratamiento neonatal en complicaciones cardiológicas y digestivas, siendo mayor el porcentaje de pacientes con problemas respiratorios.

DISCUSIÓN

Los supervivientes de HDC eran considerados en las décadas anteriores como pacientes prácticamente sanos tras el alta hospitalaria si habían logrado normalizar su función respiratoria. Sin embargo, la realidad muestra que estos pacientes asocian una importante morbilidad durante su infancia que podría limitar su calidad de vida⁽¹¹⁾. Así, el reflujo gastroesofágico, las alteraciones musculoesqueléticas, el retraso en el desarrollo psicomotor o las reagudizaciones respiratorias pueden convertir a estos pacientes en usuarios permanentes del sistema sanitario, especialmente en aquellos neonatos que requirieron medidas terapéuticas como ECMO⁽¹²⁾. Estudios recientes comparan si la proporción de pacientes afectados de alguno de estos problemas es mayor en aquellos neonatos de peor pronóstico, especialmente en los que necesitaron un parche para el cierre del defecto durante su cirugía o de tratamiento ECMO para su estabilización previa a la intervención. Sin embargo, la mayor parte de los estudios muestran un pequeño número de pacientes dentro de estos grupos de riesgo, por lo que en general no son concluyentes^(13,14).

Wischermann⁽¹⁵⁾ publicó en la década pasada una serie en la que el 24% de los supervivientes con hipoplasia pulmonar leve-moderada padecían infecciones respiratorias frecuentes. Estas eran especialmente frecuentes en el primer año de vida. Sin embargo, Kamata⁽¹⁶⁾, 10 años después, muestra una frecuencia idéntica pese a que sus pacientes tuvieron un mayor porcentaje de uso de ECMO. Así, en nuestra experiencia, encontramos una incidencia similar (22%) de ingresos por reagudizaciones respiratorias, aunque solo el 8% requirió ingresos repetidos. Aunque sería lógico pensar que el avance en las medidas terapéuticas y en la supervivencia traería consigo un aumento de las reagudizaciones respiratorias, estos datos parecen indicar que no se produce un aumento en la patología respiratoria pese a la mayor agresividad de los tratamientos actuales. Hayward⁽¹⁷⁾ estudia las alteraciones de la ventilación-perfusión pulmonar mediante gammagrafía pulmonar, encontrando mayor número de alteraciones en aquellos pacientes que necesitaron parche para el cierre del defecto, no encontrando asociación con el uso del ECMO. Las alteraciones de la ventilación-perfusión pulmonar predisponen a un mayor número de afecciones respiratorias o de necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, por lo que sus resultados concuerdan con nuestra serie en la que pese a que un 14% de

los neonatos requirieron ECMO, no encontramos mayor número de sobreinfecciones respiratorias y ningún paciente necesitó oxígeno domiciliario a los 3 meses de vida.

En nuestra experiencia, hasta el 36% de los pacientes padecían reflujo gastroesofágico, aunque la mayor parte solo requieren tratamiento médico para la resolución de la sintomatología. Koivusalo⁽¹⁸⁾ publica una serie con una incidencia similar (42%) aunque muestra que la incidencia aumenta conforme aumenta la edad de los pacientes. Otras series cifran esta incidencia cercana al 70%, siendo más frecuente en aquellos neonatos que requirieron parche corrector del defecto diafragmático^(19,20). Sin embargo, ninguno de los lactantes que no han presentado síntomas antes de los 6 meses de vida necesitarán cirugía correctora para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Así, solo el 15% de los pacientes en la serie de Koivusalo requirió cirugía antirreflujo⁽¹⁸⁾. Por ello, podríamos pensar que ninguno de los pacientes de nuestra serie en los que el tratamiento médico ha sido útil hasta el momento necesitarán cirugía correctora en el futuro, siendo, por tanto, mínimo el porcentaje de pacientes cuyo reflujo gastroesofágico fue grave (8.3%).

Muchos supervivientes de HDC tienen retraso en el crecimiento ponderoestatural debido al reflujo gastroesofágico, el rechazo oral a la alimentación o como consecuencia de su pulmón crónico. En algunas series, el porcentaje de pacientes por debajo del percentil 25 de peso se cifra en casi el 50%, necesitando hasta el 33% de ellos gastrostomía⁽²¹⁾. Sin embargo, series antiguas muestran peores cifras de crecimiento que las actuales, probablemente debido a un mejor seguimiento nutricional durante su infancia⁽¹³⁾. En nuestro caso el crecimiento ponderoestatural es aceptable, situándose el 21% de pacientes por debajo del percentil 25 de peso y el 8% por debajo del percentil 25 de talla. Aunque algunos autores consideran necesario el apoyo mediante sonda nasogástrica y nutrición enteral nocturna al alta, nuestros datos no justifican estas medidas, sino un seguimiento estrecho con apoyo puntual en caso de ser este necesario. Así, solo el 8% de nuestros pacientes requirió de gastrostomía.

El seguimiento neurológico se ha convertido en uno de los puntos más importantes en estos pacientes. Los numerosos factores de riesgo que padecen durante la época neonatal (hipoxia, hipercapnia controlada, etc.) hacen que muchos autores consideren necesario que las nuevas líneas terapéuticas no empeoren el pronóstico neurológico antes de poder ser utilizadas^(22,23). Aunque algunas series muestran un mayor retraso psicomotor en aquellos pacientes que han necesitado ECMO⁽²⁴⁻²⁶⁾, Jancelewicz en su serie de 83 pacientes no encuentra asociación⁽²⁷⁾. En nuestra serie, solo uno de los 5 pacientes ECMO desarrolló retraso psicomotor. Sin embargo, sería importante realizar un estudio con mayor volumen de pacientes para valorar si el uso del ECMO en la época neonatal puede predisponer a un peor desarrollo durante la infancia. Otros factores se han asociado con alteraciones motoras, visuales, auditivas o del lenguaje, siendo en general aquellos que se consideran factores de riesgo sobre la mortalidad intra-

hospitalaria. Así, tanto el uso de parche sintético como un ingreso prolongado o un tiempo de ventilación invasiva alargado parecen favorecer estas alteraciones, encontrando algunos de los estudios significación estadística⁽¹²⁾. En nuestro caso, encontramos pocas alteraciones en el desarrollo neurológico de los pacientes, pudiendo considerar como aceptable los resultados en el seguimiento psicomotor.

BIBLIOGRAFÍA

- Downard C, Jaksic T, Garza J, et al. Análisis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 729-732.
- Ssemakula N, Stewart DL, Goldsmith LJ, Cook LN, Bond SJ. Survival of patients with congenital diaphragmatic hernia during the ECMO era: 11-year experience. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 1683-1689.
- Javid P, Jaksic T, Skarsgard E, et al. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 657-660.
- Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, et al. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr.* 2004; 144: 309-315.
- Crankson SJ, Al Jadaan SA, Namshan MA, Al-Rabeeah AA, Oda O. The immediate and long-term outcomes of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22: 335-340.
- Muratore CS, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia: where are we and where do we go from here? *Semin Perinatol.* 2000; 24: 418-428.
- Rally KP, Rally PA, Van Meurs KP, et al. Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia: ten years' experience with diaphragmatic agenesis. *Ann Surg.* 2006; 244: 505-513.
- Chen C, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, Wilson JM, Parsons SK. Impact on family of survivors of congenital diaphragmatic hernia repair: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1845-1852.
- Chiu PL, Sauer C, Mihailovic A, Adatia I, Bohn D, Coates AL, Langer JC. The price of success in the management of congenital diaphragmatic hernia: is improved survival accompanied by an increase in long-term morbidity?. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 888-892.
- Section on Surgery and the Comité on Fetus and Newborn. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2008; 121: 627-632.
- Langham Jr MR, Kays DW, Ledbetter DJ, et al. Congenital diaphragmatic hernia: epidemiology and outcome. *Clin Perinatol.* 1996; 23: 671-688.
- Chen C, Jeruss S, Chapman JS, Terrin N, Tighiouart H, Glassman E, Wilson JM, Parsons SK. Long-term functional impact of congenital diaphragmatic hernia repair on children. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 657-665.
- Van Meurs KP, Robbins ST, Reed VL, et al. Congenital diaphragmatic hernia: long-term outcome in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1993; 122: 893-899.
- Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, et al. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr.* 2004; 144: 309-315.
- Wischermann A, Holschneider AM, Hubner U. Long-term follow-up of children with diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 1995; 5: 13-18.
- Kamata S, Usui N, Kamiyama M, Tasuke Y, Nose K, Sawai T, Fukuzawa M. Long-term follow-up of patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 1833-1838.
- Hayward MJ, Kharasch V, Sheila C, Friedman S, Dunleavy MJ, Utter S, Zurakowski D, Jennings R, Wilson JM. Predicting inadequate long-term lung development in children with congenital diaphragmatic hernia: an analysis of longitudinal changes in ventilation and perfusion. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 112-116.
- Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with congenital diaphragmatic hernia: a systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow-up study. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 279-282.
- Vanamo K, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 551-554.
- Fasching G, Huber A, Uray E, Sorantin E, Lindbichler F, Mayr J. Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2000; 10: 360-364.
- Muratore CS, Utter S, Jaksic T, Lund DP, Wilson JM. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 1171-1176.
- Bouman NH, Koot HM, Tibboel D, Hazebroek FW. Children with congenital diaphragmatic hernia are at risk for lower levels of cognitive functioning and increased emotional and behavioural problems. *Eur J Pediatr Surg.* 2000; 10: 3-7.
- Cortes RA, Keller RL, Townsend T, et al. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 36-46.
- Rasheed A, Tindall S, Cueny DL, Klein MD, Delaney-Black V. Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 539-544.
- McGahren ED, Mallik K, Rodgers BM. Neurological outcome is diminished in survivors of congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 1216-1220.
- Fligor BJ, Neault MW, Mullen CH, Feldman HA, Jones DT. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Pediatrics.* 2005; 115: 1519-1528.
- Jancelewicz T, Vu LT, Keller RL, Bratton BJ, Jan A, Goleen S, Piecuch RE, Boice L, et al. Prospective, multidisciplinary follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia: long-term results from a single institution. Presented at the 39th American Pediatric Surgical Association Meeting; May 29-31, 2008; Phoenix, USA. Abstract 04.