

Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) neonatal.

I. ¿Es realmente necesaria en nuestro país?

A. Valls i Soler, M.C. López Herrera, J. López de Heredia y Goya, L. Román Echevarría, B. Fernández-Ruanova

Resumen. *Introducción.* La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica de soporte cardiorrespiratorio no aplicada aún en neonatos (RN) en nuestro país, cuya necesidad ha sido discutida.

Objetivos. Evaluar la necesidad de ECMO por patología respiratoria o cardiológica en nuestra población neonatal. Analizar el valor predictivo de varios índices de oxigenación y ventilación.

Diseño. Estudio retrospectivo observacional.

Pacientes y Métodos. Se revisaron los datos de 2.133 RN ingresados en 48 meses. Se consideró candidato a ECMO todo RN fallecido con patología respiratoria o en el postoperatorio de una cardiopatía, de no tener criterios de exclusión. Se analizó la capacidad predictiva de la mortalidad de varios índices respiratorios.

Resultados. Se consideraron candidatos a ECMO, 6 RN fallecidos por causa respiratoria (1/3.028 RN vivos) y otros 10 por cardiopatías, 3 de ellos nacidos en nuestro Centro (1/6.057). La tasa total de ECMO fue de 1/2.019 RN vivos. Ninguno de los índices de oxigenación seleccionó los RN con una mortalidad del 80%.

Conclusión. Se precisa instaurar en nuestro país programas de ECMO neonatal, estimándose que unos 200 RN con patología respiratoria o cardíaca grave podrían beneficiarse de ella anualmente.

An esp Pediatr 1997;46:261-265.

Palabras clave. Oxigenación por membrana extracorpórea; ECMO; Modelo experimental; Dificultad respiratoria; Recién nacido.

Results: We considered 16 babies who died to be ECMO candidates, 6 with respiratory failure (1/3,028 live births) and 10 with cardiac defects 3 of them inborn (1/6,057). The total ECMO need was 1/2019 live births. None of the oxygenation indices studied accurately predicted the 80% mortality rate.

Conclusions: In Spain, it is necessary to start several neonatal ECMO programs since some 200 newborn infants with severe respiratory failure or cardiac defects could benefit from such a program annually.

Key words: ECMO. Experimental model. Extracorporeal membrane oxygenation. Newborn. Respiratory distress. Life support systems.

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO). IS IT REALLY NECESSARY IN SPAIN?

Abstract. *Objective:* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a cardiorespiratory support technique used to treat newborns with severe respiratory insufficiency. ECMO has not been used yet in newborns in Spain, with its necessity being question. The aim of this study was to evaluate the need for ECMO for respiratory or cardiac cases in our neonatal population, as well as to study the predictive capacity of several respiratory indices.

Patients and methods: A retrospective observational study was carried out. Data from 2,133 newborns admitted during a 48 month period was reviewed. Babies were considered ECMO candidates if they died of respiratory failure or after surgery for a cardiac defect and if they had no ECMO exclusion criteria. The capacity of several respiratory indices to predict mortality was analyzed.

Unidad Neonatal, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco, Barakaldo, Bizkaia. Trabajo presentado en parte al XV Congreso Nacional de Medicina Perinatal, Salamanca, Octubre 1995.
Correspondencia: Adolf Valls i Soler. Unidad Neonatal. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n. 48903 Barakaldo, Bizkaia.
Recibido: Marzo 1996
Aceptado: Octubre 1996

Introducción

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica de soporte cardiopulmonar que ha sido aplicada en más de 10.000 recién nacidos (RN) críticamente enfermos⁽¹⁻⁴⁾ con buenos resultados a corto y largo plazo. La necesidad real de instaurar programas de ECMO en Europa ha sido discutida^(5,6), si bien actualmente la ECMO se ofrece en 38 Unidades europeas⁽¹⁾.

Por su complejidad y posibles complicaciones, es preciso optimizar el manejo convencional de estos RN⁽⁷⁾, asegurando el empleo de alternativas que puedan evitarla, surfactante, óxido nítrico inhalado, ventilación de alta frecuencia, etc.⁽⁸⁻¹⁰⁾. Además, deben emplearse estrictos criterios de selección basados en una alta probabilidad de muerte, habiéndose desarrollado criterios para identificar un riesgo de mortalidad superior al 80%⁽¹¹⁾. Sin embargo, dadas las diferentes tasas de supervivencia entre centros, se ha recomendado que cada Centro Perinatal defina sus propios criterios mediante un estudio retrospectivo⁽²⁾.

La ECMO no ha sido aún aplicada en nuestro país, ni conocemos estudios que apoyen o rebatan su necesidad. Por ello, nos fijamos el objetivo de estimar retrospectivamente las necesidades teóricas de ECMO en RN con patología respiratoria grave o que fallecieron en el postoperatorio de cirugía cardíaca de alto riesgo. Además, analizamos en nuestra población el valor predictivo de diversos índices de oxigenación y ventilación.

Material y métodos

Estimación de las necesidades de ECMO. Para estimar las necesidades de ECMO, se realizó un estudio retrospectivo de la población neonatal asistida en nuestro Centro, entre enero de 1992 y junio de 1995. En estos tres años y medio, nacieron en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) 55.086 RN vivos; 18.170

Tabla I RN candidatos a ECMO

| Diagnósticos | Nº Total | ECMO-R |
|---|-----------------|------------------|
| A. Patología respiratoria: | | |
| - Hernia diafragmática congénita izquierda | 7 | 4 |
| - Hipertensión pulmonar idiopática | 8 | 2 |
| | <i>Nº total</i> | <i>Nº ECMO-C</i> |
| B. Cardiopatías congénitas: | | |
| - d-Trasposición de los grandes vasos (intervenciones de Mustard y Jatene) | 13 | 4 |
| - Hipoplasia cavidades izquierdas y atresia aórtica (técnica de Norwood) | | 2 |
| - Coartación aórtica y CIV (cierre CIV) | | 1 |
| - Estenosis aórtica severa (valvulotomía) | | 1 |
| - Ventrículo único, hipoplasia del arco, coartación aórtica (corrección coartación y cerclaje de la arteria pulmonar) | | 1 |
| - Cardiopatía compleja | | 1 |

de ellos en nuestro Centro, ingresando en la Unidad Neonatal 2.133 RN (11,7%). Se revisó el archivo informatizado, para localizar los casos que pudieron haber sido candidatos a ECMO, por presentar patología respiratoria grave o patología cardíaca.

Se consideró candidato a ECMO a todo RN con patología respiratoria (ECMO-R) fallecido tras fracaso de la terapia convencional, que además de la ventilación mecánica (IMV), incluía el uso de vasodilatadores y alcalinización. La ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado se instauraron en 1994, recibiendo ambas terapéuticas cuatro RN. Por lo demás, todos precisaron IMV con una fracción inspiratoria de O₂ (FiO₂) ≥ 0,8 por ≥ 8 horas. Fueron excluidos los RN con factores que pudieran condicionar el pronóstico, en los que la ECMO no estaría indicada⁽²⁾: peso natal < 2.000 g, edad gestacional ≤ 35 sem., coagulopatía, hemorragia activa o hemorragia intracraneal, síndrome malformativo o cromosomopatía, insuficiencia renal irreversible y/o alteraciones severas del SNC.

También se consideraron candidatos a ECMO, todos los RN con cardiopatías graves (ECMO-C), fallecidos en el período postoperatorio inmediato, por fracasar los repetidos intentos de retirar el soporte extracorpóreo intraoperatorio. Se excluyeron aquellos RN que presentaban lesiones cardíacas anatómicas residuales.

Las necesidades de ECMO-R, ECMO-C y la tasa conjunta, fueron expresadas por 1.000 nacidos vivos en el Centro. Luego, las tasas fueron extrapoladas al total de nacidos en la CAV y en el Estado. El número anual de RN vivos en España se estimó en 400.000).

Análisis predictivo de la mortalidad. En total se identificaron 42 RN con patología respiratoria severa. Se revisaron sus historias clínicas. Completando un protocolo con datos generales, diagnósticos, supervivencia y parámetros ventilatorios:

FiO₂, presiones inspiratoria pico (PIP) y espiratoria (PEEP), tiempos inspiratorio (Ti) y espiratorio (Te) y gases arteriales.

Se analizó la capacidad predictiva del 80% de mortalidad de diversos índices de oxigenación y ventilación, que han sido empleados para estimar las necesidades de ECMO-R^(12,13). Se analizó la presencia de una PaO₂ ≤ 40 mmHg, un índice de oxigenación (IO) de 30 ó 40, y una diferencia alveolo-arterial de O₂ (DA-a O₂) de 610 ó 630 mmHg, calculados según las siguientes fórmulas:

$$1. IO = FiO_2 \times MAP \times 100 / PaO_2$$

$$2. DA-a O_2 \text{ mmHg} = PIO_2 - (PaCO_2 + PaO_2)$$

$$PIO_2 = (Patm - PH_2O) \times FiO_2$$

Se asume que: PACO₂ = PaCO₂ y Cociente respiratorio = 1.

$$3. IV = FiO_2 \times MAP / PaO_2$$

Siendo MAP cmH₂O = PIP x (Ti/Ti+Te) + PEEP x (Te/Ti+Te)

Análisis estadístico. Para determinar el valor predictivo de los índices respiratorios, se empleó el análisis discriminante. Se calcularon la sensibilidad y especificidad con fórmulas basadas en el teorema de Bayes⁽¹⁴⁾.

Resultados

Estimación de las necesidades de ECMO. Del total de 2.133 RN ingresados en la Unidad Neonatal en el período de tres años y medio estudiado, 42 RN presentaron un proceso respiratorio grave. De ellos, 33 nacieron en nuestro Centro (1,9/1.000 RN vivos, y 1,5% de los ingresos), y otros nueve habían sido trasladados de otros centros. Nueve de los 33 RN internos fallecieron (27,3%), mientras que todos los externos sobrevivieron.

Necesidades de ECMO-R. De estos nueve RN fallecidos, se excluyeron tres por presentar alguna contraindicación de ECMO. Así, encontramos seis RN candidatos teóricos a aplicarles la ECMO, con el fin de evitar su pronóstico mortal con las terapias convencionales empleadas. De los seis niños, cuatro presentaban una forma precoz y grave de hernia diafragmática congénita izquierda, y los otros dos un cuadro de hipertensión pulmonar primaria (Tabla I).

Necesidades de ECMO-C. De los 10 RN candidatos a ECMO por procesos cardiológicos, siete procedían de otros centros y tres habían nacido en nuestro Hospital. Cuatro presentaban una d-trasposición de los grandes vasos (intervenciones de Mustard y Jatene) y dos una hipoplasia de cavidades izquierdas con atresia aórtica severa (técnica Norwood). Los otros cuatro presentaban una coartación aórtica con CIV (cierre CIV), una estenosis aórtica severa (valvulotomía), un ventrículo único con hipoplasia del arco y coartación aórtica (corrección de la coartación y bandaje de la arteria pulmonar), y otro una cardiopatía compleja (Tabla I).

Así, pudo estar indicado instaurar una ECMO-R en uno de cada 3.028 nacidos vivos en nuestro Centro con un peso natal ≥ 2.000 g, y en uno de cada 6.057 RN una ECMO-C. La tasa total estimada de ECMO por cualquier patología primaria de base fue de un caso por cada 2.019 RN vivos.

Análisis de valor predictivo de mortalidad. La capaci-

Tabla II Valoración de los índices predictivos de mortalidad

| Índices estimativos | Nº Fallecidos /Vivos (%) | Mortalidad | Sensibilidad | Especificidad |
|--------------------------|--------------------------|------------|--------------|---------------|
| DA-aO ₂ > 610 | 4/7 | 36,4 | 0,6 | 0,5 |
| DA-aO ₂ ≤ 610 | 2/8 | 20 | — | — |
| IO > 35 | 3/5 | 37,5 | 0,5 | 0,6 |
| IO ≤ 35 | 3/10 | 23 | — | — |

DA-aO₂ expresada en mmHg.

dad de predecir una mortalidad del 80% de los diversos índices de oxigenación y ventilación fue escasa. En ningún caso la sensibilidad y la especificidad de los índices superaron un 0,6; (Tabla II).

Discusión

La ECMO es una técnica de soporte cardiopulmonar de probada eficacia en RN con patología respiratoria grave, refractaria a otras terapéuticas. Así, dos estudios aleatorizados han mostrado una mejor supervivencia en RN tratados con ECMO, en relación a los manejados de modo convencional^(15,16). Las tasas de supervivencia superan el 85%^(1,2), y más importante aún, la normalidad neurológica y pulmonar está situada entre el 64-86%^(17,18). Sin embargo, por su complejidad y posibles complicaciones, deben emplearse estrictos criterios de selección de casos candidatos a ECMO, en los que la probabilidad de muerte con tratamiento convencional sea igual o superior al 80%^(1,2).

Si bien la necesidad real de ECMO en Europa occidental ha sido discutida^(5,6), existen actualmente al menos 38 Centros Perinatales que la ofrecen (8 en Alemania, 5 en Francia, Italia y Reino Unido, 3 en Suiza y Holanda, 2 en Suecia y Finlandia, y uno en Noruega, Grecia, Austria, República Checa y Eslovenia). Sin embargo, esta técnica no ha sido aún empleada en nuestro país, ni conocemos estudios epidemiológicos que apoyen o rebatan la necesidad real de iniciar uno o varios programas de ECMO neonatal.

En nuestra población neonatal, estimamos la necesidad de ECMO-R por patología respiratoria grave en un caso por cada 3.000 (1/3.028) RN vivos de más de 2.000 g de peso, y de 1/2.258 entre los de peso > 2.500 g. Esta última tasa, es algo inferior a la estimada en EE.UU. (1/3.000 RN)⁽¹⁹⁾, pero superior a la calculada para el norte de Inglaterra (1/8.333)⁽⁶⁾. Las necesidades de ECMO en nuestra población podrían estar sobrestimadas, por ser una población pequeña y quizás no representativa del conjunto de nacidos a lo largo de un período mayor de tiempo. Nuestro hospital es un centro de referencia regional, asistiendo un elevado número de embarazos de alto riesgo; lo que puede condicionar la presencia de RN con cuadros respiratorios graves con más frecuencia y/o severidad que en la

Tabla III Estimaciones de ECMO para la CA y el Estado

| Indicación ECMO | Tasa Hospital (1/Nº RN vivos) | Nº total anual CAV | Nº total anual Estado |
|-----------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------|
| ECMO-R | 1/3.028 | 5 | 132 |
| ECMO-C | 1/6.057 | 3 | 66 |
| ECMO-total | 1/2.019 | 8 | 198 |

ECMO-R, ECMO-C: ECMO por causa respiratoria o cardiológica, respectivamente.

población general.

Por otra parte, de disponer de esta técnica, uno de cada 6.000 (1/6.057) nacidos vivos en nuestro Centro, habría sido candidato a ECMO-C, en el postoperatorio de la corrección de su cardiopatía congénita. No hemos podido encontrar estimaciones, con una base poblacional, de las necesidades de ECMO-C en el perioperatorio de cardiopatías de alto riesgo. En el Registro Internacional de ECMO, el total de ECMO-C era de 1.314, lo que representa un 14% del total de 9.663 ECMO-R neonatales registradas⁽¹⁾. Además, es de señalar que la patología cardíaca presente en nuestros candidatos a ECMO-C fue similar a la de los más de 1.000 casos del registro⁽¹⁾.

De modo orientativo, extrapolamos las necesidades de ECMO-R y ECMO-C en nuestra población neonatal al conjunto de nacidos en la CAV y el Estado (Tabla III). Así, las necesidades totales de ECMO son de 8 casos/año en la CAV y de 206 para el conjunto del Estado. Sin embargo, para una estimación más precisa de las necesidades reales de ECMO, deberían analizarse bases de datos poblacionales, incluyendo todos los nacidos en una zona concreta, con independencia del nivel asistencial del centro de nacimiento.

Desde que se inició la ECMO en neonatos, se señaló la necesidad de establecer estrictos criterios de selección de casos tributarios de aplicarles esta técnica. Para la estimación de las necesidades de ECMO-R, estos criterios se han basado en la predeterminación de la mortalidad⁽²⁰⁾, cuantificando la severidad del defecto de intercambio gaseoso y de la alteración de la mecánica pulmonar -parámetros ventilatorios máximos^(12,13,20-23).

De todos ellos, la valoración de la DA-a O₂ y el IO han sido los más empleados. Así, se ha comprobado que una DA-a O₂ > 610 mmHg, o un IO > 35 durante al menos 8 horas, pueden predecir una mortalidad del 80%. Sin embargo, en nuestra población estos índices no resultaron válidos para predecir la mortalidad. Encontramos que una DAaO₂ > 610 mmHg seleccionaba a los 4 RN fallecidos, es decir tiene una alta sensibilidad; la especificidad era baja, al seleccionar como teóricos candidatos ECMO-R a otros 7 RN que sobrevivieron con terapia convencional. Es decir, predice una tasa de mortalidad del 36%, similar a la predicha por un IO > 35 (37%). Esto puede considerarse lógico, si pensamos que los índices de mortalidad, deben ser obtenidos y probados en cada centro, y revisados frecuente-

mente⁽²⁾.

Algunos autores han perfilado los criterios de selección para la utilización de ECMO-C como apoyo postoperatorio en un gasto cardíaco bajo -hipotensión, oliguria, acidosis metabólica y una Sat O₂ venosa media baja-, a pesar de un apoyo farmacológico máximo. Debe descartarse la presencia de lesión anatómica cardíaca residual o la existencia de una disfunción miocárdica funcional irreversible⁽²⁴⁾.

Somos conscientes de que las futuras necesidades de ECMO neonatal estarán condicionadas por la optimización de las terapéuticas convencionales⁽⁷⁾. Además, las nuevas estrategias de soporte respiratorio, algunas ya instauradas en nuestro país -ventilación de alta frecuencia, administración de surfactante y oxido nítrico inhalado-, y otras que seguramente lo serán en un futuro no muy lejano -ventilación líquida-⁽²⁵⁾, podrían, hipotéticamente, hacer disminuir el número de candidatos a ECMO⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, las necesidades de ECMO-R podrían verse incrementadas si se instaurase una regionalización, con aplicación de criterios uniformes para el traslado de RN posibles candidatos a ECMO, a centros de referencia que dispusieran de esta técnica. De hecho, en el conjunto de centros con ECMO⁽¹⁾, el número de casos de ECMO-R se ha estabilizado en los últimos dos años; mientras que los casos de ECMO-C se han triplicado en siete años, pasando de 51 en 1987, a 276 en 1993. También han aumentado los casos de ECMO en la edad pediátrica, 14 casos en 1987 y 127 en 1993.

Por todo ello, no parece existir duda alguna sobre la necesidad real de instaurar en nuestro país varios programas de ECMO neonatal. Tampoco parece que el costo económico debiera ser una limitación importante⁽²⁶⁾. Se ha comprobado que la instauración de un programa de ECMO, si bien encarece la estancia diaria, acorta la estancia media (21 vs. 37 días); por lo que no aumenta⁽²⁷⁾ o incluso hace disminuir el coste hospitalario total, sobre todo en supervivientes^(28,29). La inversión inicial en un equipo de ECMO puede estimarse entre 5 y 6 millones de pesetas⁽²⁶⁾.

A nuestro modo de ver, sólo debería instaurarse la ECMO en centros pediátricos que reunieran las siguientes características:

1. Estimación de necesidades de ECMO no inferiores a 10 RN/año.
2. Contar con todas las subespecialidades pediátricas, para un óptimo manejo del RN con fallo multiorgánico⁽²⁾.
3. Tener un programa de cirugía cardíaca neonatal extracorpórea de alto riesgo, por ser la ECMO necesaria en estos casos⁽³⁰⁾.
4. Disponer de una unidad de cuidados intensivos pediátricos, dada la utilidad de esta técnica en algunos niños⁽³¹⁾.
5. Tener la posibilidad de desarrollar un modelo animal de ECMO, para mantener el entrenamiento del personal⁽³²⁾.

En conclusión, deberían instaurarse en nuestro país programas de ECMO neonatal, dado que la eficacia de la ECMO no es ya cuestionable⁽³³⁾. De acuerdo con nuestros datos, las necesidades anuales de ECMO son de unos 200 casos/año. De todos modos, deberían calcularse las necesidades con datos poblacionales de un elevado número de RN, dado que nuestros datos pue-

den sobreestimar las necesidades reales en otros Centros. Recientemente, Moral y cols.⁽³⁴⁾ calcularon las necesidades globales de ECMO, estimadas en tres bases de datos poblacionales, entre 1/2.334 a 1/3.317 RN, es decir entre 120 y 171 RN al año. Además, cada centro debe estimar sus propios índices de predicción de la supervivencia neonatal, para seleccionar los candidatos a ECMO⁽³⁵⁾.

Agradecimientos

Agradecemos a los Drs. G. Ariceta, A. Gutiérrez y L. Santillana su colaboración en la revisión de historias clínicas y realización de los protocolos de datos.

Bibliografía

- 1 ECMO National Registry Report, ELSO Organization, Ann Arbor, MI, Octubre 1994
- 2 Kanto WP. A decade of experience with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; **124**:335-347
- 3 Short BL. Physiology of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). En: Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA, Fox WW, (eds.), W.B. Saunders Co., Filadelfia, 1992, vol II, pp 932-938
- 4 Arensman RM, Cornish JD. Extracorporeal Life Support. Blackwell Sci. Publish. Boston, 1993
- 5 Hamel P, Dorey BH, Teasdale F, Bard H. Is extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) really necessary to treat newborn infants with respiratory failure? *Pediatr Res* 1992; **31**:204A
- 6 Madar RJ, Hey EN. Neonatal deaths from respiratory failure in the United Kingdom: Why the potential for extracorporeal membrane oxygenation remains unfulfilled. Proceedings III European Congress of ELS, Leicester, Abril 1994
- 7 Wung JT, Stanley James L. Optimizing conventional respiratory support. En: Extracorporeal Life Support. Arensman RM, Cornish JD (eds.). Blackwell Sci. Publish. Boston, 1993, pp 51-67
- 8 Donn SM. Alternatives to ECMO. *Arch Dis Child* 1994; **70**:F81-F83
- 9 Walsh-Sukys MC, Stork EK, Martin RJ. Neonatal ECMO: Iron lung of the 1990s? *J Pediatr* 1994; **124**:427-429
- 10 Cornish JD, Clark RH. Alternative therapies for respiratory failure. En: Extracorporeal Life Support. Arensman RM, Cornish JD (eds.). Blackwell Sci. Publish. Boston, 1993, pp 68-88
- 11 Kirkpatrick BV, Krummel TM, Mueller DG, Ormazabal MA, Greenfield LJ, Salzberg AM. Use of extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in term infants. *Pediatrics* 1983; **72**:872-876
- 12 Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am* 1987; **34**:39-46
- 13 Beck R, Anderson KD, Pearson GD, Cronin J, Miller MK, Short BL. Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr Surg* 1986; **21**:297-302
- 14 Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (II). *Med Clin (Barcelona)* 1988; **91**:177-183
- 15 Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study. *Pediatrics* 1985; **76**:479-487
- 16 O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP. A prospective randomized study of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and conventional

- medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1989; **84**:957-963
- 17 Schumacher RE. Extracorporeal membrane oxygenation: Will this therapy continue to be as efficacious in the future?. *Pediatr Clin North Am* 1993; **40**:1005-1022
 - 18 Walsh-Sukys MC, Bauer RE, Cornell DJ, Fiedman HG, Stork EK, Hack M. Severe respiratory failure in neonates: Mortality and morbidity rates and neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 1994; **125**:104-110
 - 19 Southgate WM, Howell CG, Kanto WP. Need for and impact on neonatal mortality of extracorporeal membrane oxygenation in infants greater than 2500-gram birth weight. *Pediatrics* 1990; **86**:71-74
 - 20 Bartlett RH, Gazzaniga AB, Huxtable RF, Schippers HC, O'Connor MJ, Jefferies MR. Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; **74**:826-833
 - 21 Bohn DJ. Ventilatory and blood gas parameters in predicting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1987; **2**:336-340
 - 22 Durand M, Snyder JR, Gangitano E, Wu PY. Oxygenation index in patients with meconium aspiration: conventional and extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Crit Care Med* 1990; **18**:373-377
 - 23 Newman KD, Anderson KD, Van Meurs, Parson S, Loe W, Short B. Extracorporeal membrane oxygenation and congenital diaphragmatic hernia: Should any infant be excluded? *J Pediatr Surg* 1990; **25**:1049-1053
 - 24 Tyszczyk L, Pierce C, Boosfeld B, Macrae DJ. ELS support following pediatric cardiac surgery. Libro Abstractos III European Congress of ELS, Leicester, Abril 1994
 - 25 Valls i Soler A, Wolfson MR, Kechner N, Foust R, Shaffer TH. Ventilación líquida parcial con perfluorocarbonos. Comparación con la administración de surfactante en corderos inmaduros. I. Correlaciones fisiológicas. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:190-194
 - 26 Short BL, Pearson GD. The economics of ECMO therapy. En: Arensman RM, Cornish JD. Extracorporeal Life Support. Blackwell Sci. Publish (ed). Boston, 1993, pp 331-341
 - 27 Pearson GD, Short BL. An economic analysis of extracorporeal membrane oxygenation. *J Intens Care Med* 1986; **2**:116-120
 - 28 Bonis SL, Palermo M, Adolph VR. The economics of pediatric extracorporeal membrane oxygenation. Beckenridge, CO, EEUU. Sixth Annual ECMO Symposium, 1990
 - 29 Bartlett RH, Schumacher R, Roloff DW. Prospective randomized study of cost effectiveness of neonatal ECMO. Ann Arbor, MI, Charter Meeting. Extracorporeal Life Support Organization, 1989
 - 30 Klein MD, Whittlesey GC. Extracorporeal membrane oxygenation therapy for cardiac disease. En: Extracorporeal Life Support. Arensman RM, Cornish JD (eds). Blackwell Sci. Publish. Boston, 1993, pp 302-319
 - 31 Arensman RM, Adolph VR. Extracorporeal life support in children. En: Extracorporeal Life Support. Arensman RM, Cornish JD (eds). Blackwell Sci. Publish. Boston, 1993, pp 274-285
 - 32 Valls i Soler A, Alvarez Díaz FJ, Gastiasoro Cuesta E, Arnaiz Renedo A, Fernández-Ruanova B, Alfonso Sánchez LF. Oxigenación por membrana extracorporea (ECMO) neonatal. II. Desarrollo de un modelo experimental en corderos recién nacidos. *An Esp Pediatr* (En revisión).
 - 33 UK Collaborative ECMO Trial Group. UK Collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996; **346**:75-82
 - 34 Moral A, Arizcun J, Morcillo F, Egües J, Pérez-Sherif V. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) neonatal. Estudio teórico de su necesidad en nuestro país. II Simposio Internacional de Neonatología: Estrategias de Asistencia Cardio-respiratoria y Nuevas Técnicas de Imagen en el Recién Nacido. Bilbao, Octubre 1996, pp 19
 - 35 Soto Beauregard C, Murcia Zorita J, López Gutiérrez JC, Salas S, Quero J, Lassaletta Garbayo L, Tovar Larrucea JA. Hernia diafragmática congénita. Análisis de resultados y factores pronósticos previos al desarrollo de un programa de ECMO. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:568-572.