

ORIENTACIÓN TÉCNICA

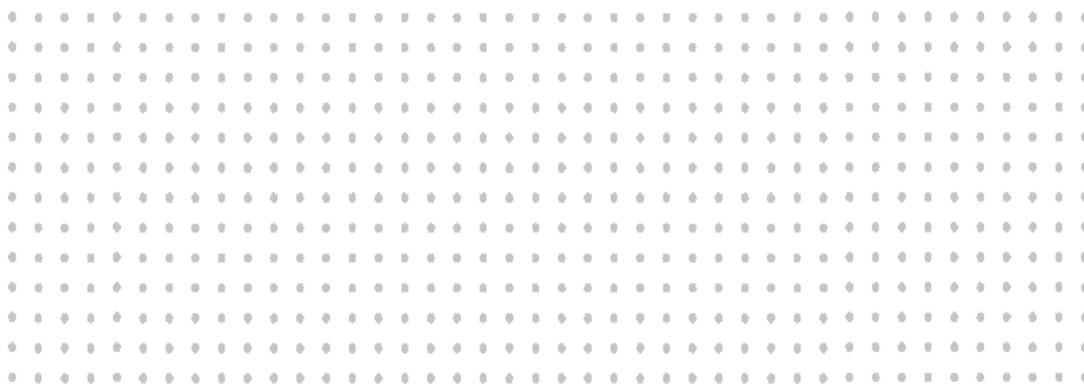
ECMO EN EL PACIENTE NEONATAL

RECOMENDACIONES PARA EL FUNCIONAMIENTO

DE CENTROS ECMO NEONATAL EN CHILE

Y

DERIVACIÓN TEMPRANA DE PACIENTES A CENTROS ECMO



Ministerio de Salud. “ORIENTACIÓN TÉCNICA ECMO EN EL PACIENTE NEONATAL. RECOMENDACIONES PARA EL FUNCIONAMIENTO DE CENTROS ECMO NEONATAL EN CHILE Y DERIVACIÓN TEMPRANA DE PACIENTES A CENTROS ECMO”.

2° edición - 2024

Todos los derechos reservados.

Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

RESPONSABLES TÉCNICOS DEL DOCUMENTO

SUBSECRETARÍA DE REDES ASISTENCIALES

División de Gestión de la Red Asistencial (DIGERA)	
Dra. Andrea Solís Aguirre Jefa (s) División de Gestión de la Red Asistencial	
Karina Trujillo Fuentes Jefa Dpto. GES, redes alta complejidad y líneas temáticas	
Pamela Gallardo Camus Referente técnico redes alta complejidad neopediátricas	

ELABORADORES/AS

GRUPO DE TRABAJO ASESOR DE NEONATOLOGÍA MINSAL	
Dr. Galo Bajaña Rugel	Hospital Dr. Gustavo Fricke
Dr. Fernando Carvajal Encina	Hospital La Serena.
Dr. Javier Cifuentes Recondo	Clínica Indisa.
Dr. Javier Kattan Said	Hospital Clínico Universidad Católica.
Dr. Álvaro Méndez Fuentealba	Hospital Regional de Talca.
Dr. José Antonio Salinas	Hospital San Juan de Dios, Santiago.
Dra. Daniela Sandino Pizarro	Hospital Dr. Gustavo Fricke.
Dra. Soledad Urzúa Baquedano	Hospital Clínico Universidad Católica.
EM Pamela Gallardo Camus	DIGERA, MINSAL.
Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.	
REVISORES	
Dra. Carolina Méndez Benavente	Sociedad Chilena de Pediatría, Rama de Neonatología. Asesora gabinete ministra, MINSAL
Dra. Javiera Muñoz Nieto	Asesora gabinete ministra, MINSAL.
Depto. de Estudios, División de Inversiones (DIVINV), SSRA, MINSAL	
División Gestión de las personas (DIGEDEO), SSRA, MINSAL	

Contenido

ELABORADORES/AS	3
I. INTRODUCCIÓN	5
I. OBJETIVOS	9
II. ALCANCE	9
III. GLOSARIO	10
IV. DESARROLLO	10
RECOMENDACIONES PARA EL FUNCIONAMIENTO DE CENTROS ECMO NEONATAL. REQUISITOS DE UN CENTRO ECMO NEONATAL EN CHILE:	10
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CENTRO ECMO NEONATAL	12
2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL CENTRO ECMO NEONATAL:	14
3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A CENTRO ECMO NEONATAL Y CRITERIOS DE ENTRADA A SOPORTE EXTRACORPÓREO	16
FLUJO ADMINISTRATIVO DE DERIVACIÓN A ECMO NEONATAL:	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

I. INTRODUCCIÓN

La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o actualmente más ampliamente llamado “*extracorporeal life support*” (ECLS) es una terapia que utiliza un “*bypass*” cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas. Es utilizado en pacientes con falla cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardíacas u otras. La ECMO da “*tiempo*” para el descanso pulmonar y/o cardíaco, y así da oportunidad a la recuperación. Dado que la terapia ECMO es invasiva trae riesgos potenciales, por lo que se han diseñado criterios para seleccionar pacientes con una predicción de mortalidad entre un 50% y un 100%. El candidato a ECMO ideal es el que tiene una alta predicción de mortalidad, pero con una injuria pulmonar o cardiovascular potencialmente reversible^{1, 2}.

El primer sobreviviente adulto a la terapia ECMO fue tratado el año 1971, por J. Donald Hill, quien utilizó un oxigenador de Bramson en un paciente politraumatizado¹. A finales de los años 70 esta terapia fue abandonada en adultos por sus malos resultados en estudios controlados¹. Sin embargo, años más tarde la ECMO resurgió en pacientes neonatales y pediátricos gracias al cirujano Robert Bartlet, quien el año 1975, en el “Orange County Medical Center”, trató al primer paciente neonatal sobreviviente a esta terapia, una recién nacida (RN) latina abandonada quien padecía de un síndrome de dificultad respiratoria¹. El uso en recién nacidos (RN) creció hacia fines de los años 80, con sobrevividas cercanas al 80% en pacientes con una predicción de mortalidad sobre el 60 - 80%. Debido a la expansión de su uso en pacientes neonatales, el año 1989 se forma una alianza voluntaria entre los centros ECMO activos y se conforma la “*Extracorporeal Life Support Organization*” (ELSO)¹.

En los RN la terapia ECLS ha demostrado ser muy superior a la terapia convencional máxima mediante un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, donde participaron 185 RN con insuficiencia respiratoria grave de 55 hospitales del Reino Unido³⁻⁶. Este estudio demuestra que la mortalidad o discapacidad severa evaluada al año 1, 4 y 7 de vida disminuye significativamente al utilizar ECLS (59% grupo terapia convencional versus 37% grupo ECLS)^{4, 6, 7}. A los 7 años de seguimiento el 76% de los niños tenían un desarrollo cognitivo normal³⁻⁶.

Las revisiones sistemáticas más recientes demuestran que el uso de ECLS en RN cercanos a término con falla respiratoria severa, pero potencialmente reversible, mejora significativamente la sobrevivida sin aumentar la discapacidad severa y es costo efectivo al ser comparado con otras terapias de cuidados intensivos. Respecto al uso de ECLS como rescate en RN con hernia diafragmática congénita (HDC) con falla respiratoria grave, la evidencia de los estudios prospectivos controlados muestra una reducción sólo en la mortalidad precoz^{5, 8}. Sin embargo, un metaanálisis de los estudios retrospectivos y nuestra experiencia reportada muestran una mayor sobrevivida a corto y largo plazo para HDC en las unidades que disponen de ECLS⁸⁻¹⁰.

Hasta cerca del 2009, cerca del 80% de los más de 50.000 pacientes tratados con ECLS y reportados a la ELSO fueron RN o niños, siendo el grupo de RN de causa respiratoria

aproximadamente la mitad del total de pacientes reportados. En los últimos años, el ECLS adulto por causa respiratoria aumentó progresivamente en más de 2000% y el ECLS pediátrico de causa respiratoria aumentó en más de un 100%, parcialmente explicado por la pandemia de influenza H1N1 y la evidencia de estudios controlados en adultos^{11, 12}.

En las últimas décadas, en parte por los progresos del cuidado intensivo neonatal-pediátrico y la mejoría del cuidado obstétrico-perinatal, la mortalidad neonatal e infantil ha mejorado en muchos países de Latinoamérica, llegando por ejemplo en Chile a cifras de 5,1 y 6,9 por 1.000 nacidos vivos, respectivamente¹³. Sin embargo, parte importante de esta mortalidad ocurre en RN con patologías cardiorrespiratorias como el síndrome de aspiración de meconio (SAM), neumonía, sepsis, hipertensión pulmonar persistente (HTPP) grave, HDC y algunas cardiopatías congénitas¹³. De acuerdo con los datos nacionales de los Ministerios de Salud Latinoamericanos, muere cerca de 1 de cada 1000 RN vivos > 2.000 gramos a causa de insuficiencia respiratoria grave¹³.

En la última década, el ECLS es utilizada como terapia de rescate en cerca de 800 RN reportados a la ELSO al año, quienes no respondieron al cuidado intensivo con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) y/o óxido nítrico inhalatorio (iNO)^{2, 14}. Actualmente en EE.UU., la tasa de uso de ECLS es de aproximadamente 1 por cada 5.000 RN vivos². Esta terapia ha demostrado claramente, en RN con insuficiencia respiratoria grave, una mayor sobrevida global (73% al alta), mejor calidad de vida a futuro y favorable relación costo-efectividad^{2, 7}.

En pacientes pediátricos respiratorios, las indicaciones que llevan a ECLS son más diversas y difíciles de definir que en el periodo neonatal^{15, 16}, sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de casos reportados a la ELSO a cerca de 400 niños al año, con una sobrevida global al alta de un 57%^{2, 14, 15}. Cabe destacar que la sobrevida en pacientes pediátricos varía de acuerdo con la patología que determinó la conexión, siendo descritas sobrevidas tan altas como 83% en estatus asmático². La falla respiratoria hipóxica aguda es el mecanismo fisiopatológico más frecuente de entrada a ECLS de causa respiratoria². Dentro de este grupo, la neumonía viral es la causa más frecuente con un 22% de los casos descritos^{2, 16}. Estas neumonías virales graves tienen en promedio una sobrevida de un 64%, destacando la sobrevida descrita de hasta un 70% para el *virus sincicial respiratorio*¹⁶.

Así como en los años 70 se utilizó ECLS para el manejo de la falla respiratoria e hipertensión pulmonar, también se inició la asistencia cardiaca ventricular, reportándose el año 1972 por Bartlett, el primer caso de soporte cardiaco postoperatorio prolongado exitoso (36 horas) en un paciente con falla cardiaca pos cirugía de Mustard debido a una transposición de grandes vasos^{1, 2}. Hoy más de la mitad de los pacientes que requieren ECLS cardiaco son pacientes con cardiopatías congénitas complejas². Lideran el grupo que requiere ECLS los pacientes post cardiectomía por hipoplasia de ventrículo izquierdo, tetralogía de Fallot, doble salida ventrículo derecho, enfermedad de Ebstein y por drenaje venoso pulmonar obstructivo^{2, 17}. Dentro de las causas principales que llevan a la necesidad de ECLS peri-operatorio cardiaco están la hipoxia (36%), el paro cardiaco (24%) y la falla a la salida de circulación extracorpórea (14%)². Por consiguiente, el uso de iNO y VAFO pueden disminuir la necesidad de ECLS al disminuir el grado de hipoxia¹⁷.

En los últimos años, la indicación cardíaca neonatal-pediátrica ha aumentado sostenidamente a más de 1.000 casos al año reportados a la ELSO, constituyendo una valiosa terapia de apoyo en los centros de cardiocirugía de alta complejidad ².

Dada la evidencia que demuestra un claro beneficio en sobrevida, calidad de vida y costo-efectividad de esta terapia y ante la ausencia de un programa formal de ECLS en Chile, se decidió en el año 1998 constituir un Programa ECLS Neonatal-Pediátrico en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica (ECMO-UC) según las normas establecidas por la ELSO, para pacientes que presenten insuficiencia respiratoria o cardiovascular grave reversible, refractaria al tratamiento convencional máximo^{18, 19}.

Desde el año 1999 se inicia la preparación de un equipo multidisciplinario con entrenamiento en centros ECLS de EE.UU. afiliados a la ELSO ¹⁸.

Al comparar el periodo antes y después del establecimiento de este programa ECLS en Chile, se encontró que la sobrevida del grupo total de RN con insuficiencia respiratoria grave (índice de oxigenación [IO] > 25) aumentó significativamente desde un 75% (75/100) en el periodo pre-ECLS a un 91% (67/74) en el periodo ECLS, especialmente en el grupo de RN con HDC¹⁰. Durante el periodo ECLS, un 70% de estos pacientes con insuficiencia respiratoria grave fueron rescatados con iNO y/o VAFO, mientras que un 30% no mejoraron, ingresando a ECLS un 76% de estos últimos¹⁰. Así como también en Chile, en los últimos años se han formado nuevos programas ECLS neonatales-pediátricos en centros de alta complejidad y alto volumen de pacientes en varios países de Latinoamérica como Argentina, Colombia, Brasil, México, Paraguay, Costa Rica, Perú y Uruguay, la mayoría de los cuales han ingresado progresivamente a la ELSO y están fundando actualmente el Capítulo ELSO Latinoamericano^{18, 20-25}.

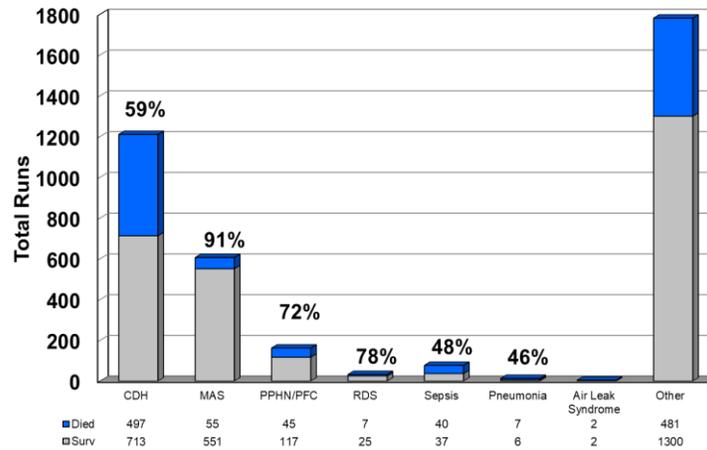
Se espera que estos nuevos programas ECLS como centros de referencia, asociados a un mejor manejo médico en red, impacten positivamente la sobrevida de RN y niños con insuficiencia respiratoria o cardíaca y que pueda estar disponible para un mayor número de pacientes de nuestra región en un futuro cercano.

PRONÓSTICO DEL ECLS Y SEGUIMIENTO

La sobrevida post ECLS en pacientes neonatales varía según la enfermedad de base, siendo las causas respiratorias las con mejor resultado, cercano al 70-75% de sobrevida al alta. Dentro de éstas, la aspiración de meconio es la patología con mejor sobrevida en el grupo neonatal y a todas las edades, con una sobrevida al alta de un 93% ^{2, 29}. El tipo de ECLS para el SAM es generalmente veno-venoso, lo que se asocia a una menor tasa de riesgos y complicaciones como infartos cerebrales y convulsiones, y a menores cambios en el patrón de flujo sanguíneo^{2, 29}. Por otro lado, el grupo de pacientes que ingresa a ECLS por causa cardíaca tiene una sobrevida menor, cercana al 40%, sin embargo, en pacientes bien seleccionados es una herramienta útil que debe estar disponible en centros cardiológicos de alta complejidad ^{2, 14, 28}. Dentro del grupo que entra a ECLS por causa cardíaca destaca la sobrevida al alta de los pacientes con cardiomiopatía y miocarditis, 60 y 50% respectivamente ². En los últimos años se ha utilizado la ECLS como herramienta de

reanimación cardiopulmonar post paro con resultados variables, cercanos a un 40% de sobrevida ².

Gráfico 1. Sobrevida al alta de recién nacidos con patología respiratoria tratada en ECMO según la ELSO desde el año 2018.



La sobrevida y pronóstico neurológico a los 5 años en pacientes en ECLS de causa no cardíaca es muy bueno, empeora a menor edad gestacional, a menor peso de nacimiento y a mayor IO pre-ECLS. El peor resultado en sobrevida y evolución neurológica lo tienen los pacientes con diagnóstico de shock séptico y HDC, sin embargo, son los factores preexistentes y la gravedad del RN al entrar a ECLS los que parecen ser los grandes determinantes del pronóstico neurológico a largo plazo^{3, 9, 30-32}.

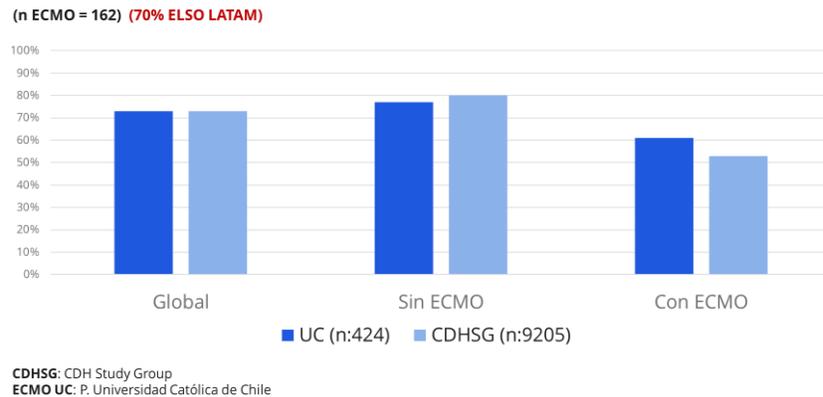
El pronóstico respiratorio a largo plazo depende de la etiología de base, del grado de barotrauma y duración de la exposición a oxígeno. Entre un 10 y 30% de los pacientes con HDC presentan a los 10 años episodios de sibilancias y cerca de un 50% tienen hiperinsuflación y episodios de obstrucción de la vía aérea^{32, 33}.

La neumonía por *virus respiratorio sincicial* posee la sobrevida más alta post ECLS de causa viral, con una cifra de un 70%. Por otro lado, la neumonía por otros virus y por *Bordetella pertussis* tiene una sobrevida menor reportada de un 56% y 39%, respectivamente^{2, 16, 34}.

Luego de 15 años, se consolidó el primer Programa de ECMO Neonatal-Pediátrico en Chile, programa ECMO-UC, primer centro Latinoamericano miembro de la ELSO. Dentro de los pacientes tratados con ECMO, destaca un grupo importante de niños con HDC grave, con una sobrevida al alta de un 68% (al 2017)^{2, 9, 10}.

El establecimiento de un programa ECLS en Chile se asoció a un aumento significativo en la sobrevida de RN cercanos a término con insuficiencia respiratoria grave. La terapia ECLS fue exitosa y no provocó secuelas invalidantes en la mayoría de los pacientes¹⁰.

Gráfico 2. Sobrevida de pacientes con hernia diafragmática congénita entre los años 2003-2023.



Los sobrevivientes de este programa están actualmente en un programa especial de seguimiento post ECLS³². Dentro del seguimiento neurológico, el Test de Bayley II a los 12-18 meses, muestra que sobre el 90% de los niños tiene índice de desarrollo mental (MDI) normal o levemente alterado y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) normal o con alteración leve en más del 70%. Además, ningún paciente presenta alteraciones visuales o auditivas invalidantes³². El 83% de los pacientes tiene evaluación clínica broncopulmonar normal o levemente alterada a los 12-18 meses³².

Los pacientes deben mantener los controles de salud infantil definidos, junto con los controles por especialistas correspondientes para el seguimiento post ECMO específico, según las definiciones ELSO para aquello.

II. OBJETIVOS

- i. Establecer directrices y estándares para la organización y funcionamiento de los centros cuenten con la prestación de ECMO neonatal dentro de su cartera de servicios.
- ii. Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar la atención de los pacientes con falla respiratoria catastrófica con indicación de ECMO.

III. ALCANCE

Todos los establecimientos de salud, independiente de su nivel de complejidad hospitalaria.

IV. GLOSARIO

ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea

ECLS: “*extracorporeal life support*”

ELSO: “*Extracorporeal Life Support Organization*”

RN: recién nacido

SDR: síndrome de dificultad respiratoria

HDC: hernia diafragmática congénita

SAM: síndrome de aspiración de meconio

HPPP: hipertensión pulmonar persistente

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria

iNO: óxido nítrico inhalatorio

VRS: virus sincicial respiratorio

IO: índice de oxigenación

MDI: índice de desarrollo mental

PDI: índice de desarrollo psicomotor

ACT: tiempo de coagulación activado

V. DESARROLLO

RECOMENDACIONES PARA EL FUNCIONAMIENTO DE CENTROS ECMO NEONATAL. REQUISITOS DE UN CENTRO ECMO NEONATAL EN CHILE:

Los requisitos a continuación listados se basan en los establecidos por la Organización Internacional de Circulación Extracorpórea (*ELSO Guidelines for ECMO Centers 2022*. www.elseo.org . Anexo 1) en la que participan la mayoría de los centros que realizan **ECMO Neonatal** en el mundo.

DEFINICIÓN CENTRO ECMO NEONATAL: Centro que cumple con todos los requisitos definidos a continuación, que atiende pacientes de menos de 28 días y menos de 44 semanas de edad gestacional corregida, con indicación de ECMO. Las patologías de la **TABLA 1** son de exclusivo manejo de estos centros dado el requerimiento de cuidados continuos por especialistas Neonatólogos. Las patologías de la **TABLA 2** pueden ser manejadas en un Centro ECMO Neonatal y también en un Centro ECMO Pediátrico que cumpla con los requisitos definidos para ellos.

TABLA 1. PATOLOGÍAS EN NEONATO DE EXCLUSIVO MANEJO EN CENTRO ECMO NEONATAL

Síndrome Aspirativo Meconial
Hipertensión pulmonar persistente
Enfermedad de Membrana Hialina
Neumonía Connatal
Sepsis Connatal
Escape Aéreo
Asfixia Neonatal
Hernia Diafragmática

TABLA 2. PATOLOGÍAS EN NEONATO DE MANEJO EN CENTRO ECMO NEONATAL O CENTRO ECMO PEDIÁTRICO

Neumonías virales
Neumonía por Coqueluche
Neumonía Bacteriana tardía
Neumonía aspirativa no Meconial
SDRA
ECMO Cardiaco

En los Centros ECMO Neonatal, se definen **2 tipos de centros según complejidad**, de acuerdo con la experiencia demostrada, con resultados en los rangos descritos por la ELSO, continuidad de funcionamiento y cumplimiento de los requisitos establecidos para los centros ECMO Neonatal por al menos 3 años. Los centros se clasificarán anualmente según la información reportada, en dos categorías:

- **CENTRO ECMO NEONATAL TIPO A:** Son los Centros que cuentan con experiencia demostrada (al menos 6 pacientes anuales), con resultados en los rangos reportados para centros neonatales por la ELSO del período más cercano disponible, y que cuentan con funcionamiento continuo durante los tres años previos a la evaluación. Estos centros reciben todo el rango de gravedad de pacientes derivados a ECMO neonatal (Tabla 1), y serán de manejo exclusivo por estos centros los casos Neonatales que cumplan con al menos uno de los criterios de la tabla 3.

TABLA 3. CRITERIOS EN NEONATO DE MANEJO EN **CENTRO ECMO NEONATAL TIPO A**

1. Hernia Diafragmática con Indicación de ECMO
2. Índice de Oxigenación mayor a 35 o PaO2 menor de 40 por más de 4 horas.
3. Uso de VAFO y/o Óxido Nítrico por más de 4 horas.
4. Ventilación mecánica por más de 7 días.
5. Neumotórax asociado a patología pulmonar.
6. Acidosis Metabólica, pH menor a 7.2, oliguria o falla renal, láctico elevado por más de 4 horas.
7. Recién Nacido con asfixia, convulsiones, hemorragia intracraneana menor o igual a Grado 2 o sospecha de daño neurológico.

- **CENTRO ECMO NEONATAL TIPO B:** Estos Centros reciben pacientes con criterio de traslado a ECMO Neonatal, pero que no presentan los criterios de gravedad propios de un **CENTRO ECMO NEONATAL TIPO A** según punto anterior.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CENTRO ECMO NEONATAL

- Características del Establecimiento de salud que aloje al Centro ECMO Neonatal:** El Establecimiento Hospitalario que desarrolle un Centro ECMO neonatal deberá contar con una Unidad de Paciente Crítico Neonatal nivel IV dando cumplimiento a todos los requisitos definidos para este tipo de unidades, los que se considerarán requisitos mínimos para el programa de ECMO.

- Requisitos del Programa ECMO Neonatal:**

El programa debe contar con:

- Director/a o Co-director/a del Programa debe ser un Neonatólogo certificado en ECMO y que forma parte del staff de la unidad neonatal nivel IV que aloja al programa ECMO neonatal.
- Coordinador/a: Médico, Enfermero/a, Kinesiólogo/a o Perfusionista certificado en ECMO.
- Neonatólogos certificados en ECMO disponibles presencialmente 24/7. Esta función es desempeñada por al menos uno de los neonatólogos en turno en la unidad neonatal que aloja al centro ECMO.
- Equipo multidisciplinario de subespecialistas, disponibles 24/7: cardiocirujano, cirujano pediátrico, cardiólogo pediátrico, genetista, neurólogo, broncopulmonar, laboratorio, banco de sangre, soporte técnico ECMO, radiólogos ecografistas, los cuales se entiende forman parte del mismo equipo de apoyo a la unidad Neonatal tipo IV. En forma específica para el centro ECMO se agrega los perfusionistas y cirujanos con las competencias necesarias para realizar la canulación arterial y venosa que se requiera para ECMO.
- Enfermeras/matronas especialistas en ECMO. El centro ECMO neonatal debe asegurar la disponibilidad de enfermera 24/7 el período que el paciente se encuentre conectado a ECMO y hasta 24 h después de su desconexión.
- Psicólogos y personal orientados a la contención emocional y apoyo de los padres y familias. Estos profesionales son los mismos que forman parte del staff de la Unidad nivel IV que aloja al centro ECMO.
- Protocolos de funcionamiento clínico y administrativos que incluya entre otros:
 - Solicitud de cupos.
 - Decisión de ingreso a ECMO neonatal basado en criterios ELSO y Consensos internacionales, tomada por Neonatólogos entrenados y con experiencia en ECMO neonatal.
 - Traslado de pacientes potenciales candidatos a ECMO. Los equipos de

traslado no necesariamente deben ser de la propia institución.

- Criterios de ingreso, manejo y egreso del paciente.
- Derivación a unidad de neonatología de hospital de origen.
- Indicación y manejo de terapias adicionales como hemofiltración, hemodiálisis, entre otras.
- Coagulación y anticoagulación, con acceso a exámenes de laboratorio y productos de sustitución 24/7.
- Evaluación y manejo de paciente neuro-intensivo con apoyo por neurólogos y acceso a monitoreo aEEG, EEG estándar, NIRS, ecografía cerebral, TAC o RNM cerebral, niveles de anticonvulsivantes.
- Canulación y decanulación, cirugías y procedimientos en ECMO.
- Mantenimiento del equipamiento específico utilizado por el programa según normas del fabricante y requerimientos del programa en acreditación de centros de atención cerrada

La unidad que aloje el centro de ECMO neonatal cubrirá las necesidades de personal profesional del programa con los mismos recursos correspondientes a la Unidad Neonatal Nivel IV en cuanto a residentes médicos, enfermeras y profesionales de apoyo, procurando el entrenamiento de ellos en el manejo específico de los pacientes que requieren ECMO. La jefatura de la unidad que aloja el programa deberá asegurar que mientras el paciente se encuentre conectado a ECMO y hasta las 24 horas siguientes, la unidad disponga de al menos uno de sus residentes y una enfermera capacitados, en una relación de un profesional de enfermería por paciente.

- Programa de Calidad.
- Profesional encargado del registro de pacientes y de envío de informes de resultados. Esta función se asignará localmente al coordinador del programa ECMO Neonatal local
- La institución que aloje el programa debe contar con todos los servicios de apoyo propios de una unidad neonatal nivel IV: radiología, laboratorio, banco de sangre o unidades de medicina transfusional, debidamente acreditados por la autoridad sanitaria correspondiente.
- La unidad que realice ECMO neonatal debe tener ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico y personal capacitado para usarlos, requisitos de la unidad neonatal Nivel IV.
- Acceso a un equipo de transporte de paciente con disponibilidad de terapia ventilatoria con óxido nítrico y alta frecuencia.
- Disponer de un espacio físico, para el almacenamiento de equipos e insumos y para el cebado del circuito previo a su uso.
- En caso de que el centro ECMO realice traslado de recién nacidos en ECMO, debe contar con protocolo de transporte de paciente conectado a ECMO, equipamiento con autonomía eléctrica y personal calificado.

- Programa de Seguimiento hasta al menos los 5 años de vida de pacientes egresados de ECMO neonatal con informe anual actualizado de resultados de morbilidad, mortalidad y neurodesarrollo. Idealmente ajustado a las recomendaciones de la ELSO (anexo 3) y puede estar en el centro ECMO o en el hospital de origen del paciente. Cualquiera sea el modelo elegido, el centro ECMO deberá tener un registro con la información correspondiente a las evaluaciones de seguimiento que incluyan al menos controles periódicos por médico especialista broncopulmonar, neurólogo, y, cuando corresponda según patología de base, por otros especialistas.
 - Programa de educación continua del personal adscritos al programa.
- c. Dependencia Técnica del Programa ECMO Neonatal:** La tutela técnica del programa de ECMO neonatal debe estar bajo la dependencia de la Unidad de Paciente Crítico Neonatal o, en su defecto, el Programa de ECMO Neonatal puede estar integrado en un programa ECMO Pediátrico-Neonatal y el procedimiento realizarse físicamente en la Unidad de Paciente Crítico de Pediatría. En este último caso, el Programa debe cumplir con todos los requisitos del punto 1 y tener protocolos de funcionamiento que especifiquen y aseguren la participación diaria de Neonatólogos en la indicación de la terapia ECMO y en el manejo clínico diario de estos pacientes hasta el alta.
- d. Carga Asistencial del Programa ECMO Neonatal:** La autorización de un programa de ECMO Neonatal, o ECMO Neonatal-Pediátrico considera estimaciones de requerimiento mínimo de 6 pacientes neonatales o pediátricos anuales con indicación por patología respiratoria.

2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL CENTRO ECMO NEONATAL:

a. Recurso Humano:

- Dotación: El Centro ECMO Neonatal debe contar con cobertura 24/7 presencial con intensivista neonatal desde que se notifique el traslado de un potencial candidato a ECMO y hasta 24 h después de terminado el tratamiento en ECMO. Esta función es desempeñada por neonatólogos en turno en la unidad neonatal nivel IV.
 - Requisitos: tanto los médicos intensivistas neonatales como las enfermeras que participen de la atención de neonato en ECMO deben contar con curso de ECMO vigente.

b. Programa de Educación Continua:

- Curso ECMO teórico anuales de 24-36 horas, práctico (emergencias, circuito de práctica, simulación)
- Reuniones Equipo ECMO cada 15-30 días
- Pautas de trabajo en equipo interdisciplinario - personal capacitado, capaz enfrentar estrés, autocrítico, flexible, *excelente comunicación*.

c. Infraestructura y Equipamiento:

La unidad nivel IV que aloja al programa de ECMO deberá contar con el espacio físico

que permita mantener el equipamiento y los insumos del programa de ECMO mientras no se encuentren en uso, para estos efectos se puede compartir la bodega de equipos de la unidad o designar un recinto específico según las características de cada unidad.

Adicionalmente a los equipos propios de este tipo de unidades se requiere un sistema de ECMO consistente en:

- Carro con bomba centrífuga o de rodillo
- Sistema de servocontrol para el drenaje venoso
- Sistema de medición de flujo para el retorno al paciente
- Intercambiador de calor y calentador
- Materiales apropiados para el sistema, incluyendo oxigenadores de membrana, tubuladuras y circuitos, conectores y material indispensable para el correcto funcionamiento del sistema, aún por periodos prolongados
- Segundo carro completo con bomba, equipos y monitoreo de respaldo que pueda cubrir la falla de cualquiera de ellos.
- Sistema de monitorización del nivel de coagulación ACT (tiempo de coagulación activado u otro) con insumos apropiados y disponibles al lado de la cama. Laboratorio capaz de medir factor AntiXa y equipo para Tromboelastografía.
- Componentes de respaldo para todos los insumos del sistema ECMO.
- Equipos para diálisis y hemofiltración.
- Instrumental quirúrgico para revisión de cánulas o de re-exploración por sangrado.

d. Programa de Calidad:

- Protocolos
- Base de datos
- Ingreso a la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO).
- Informe anual de cumplimiento de requisitos para Centro ECMO y de resultados: mortalidad, complicaciones y seguimiento. La información anual se debe enviar durante el primer trimestre de cada año en el formato correspondiente (Anexo 2) a la División de Gestión de Redes (DIGERA) de la Subsecretaría de Redes (SSRA) del MINSAL, quien, en su rol de regulación y supervisión del funcionamiento de las redes de salud, debe contar con esta información actualizada para ejecutar la coordinación y articulación de esta red de alta complejidad⁴². Aquellos establecimientos que consideren incorporar dentro de su cartera de servicios el ECMO Neonatal, deben enviar la información (Anexo 3) respecto del cumplimiento de los requerimientos establecidos para estos centros, para que se considere su inclusión en la red de derivación.

A modo de orientación técnica los centros hospitalarios que implementen un programa de ECMO pueden utilizar como referencia *las guías de la Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) para Nuevos Programas ECMO*, www.elseo.org (Anexo 1).

3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A CENTRO ECMO NEONATAL Y CRITERIOS DE ENTRADA A SOPORTE EXTRACORPÓREO

I. POR HTPP/FALLA RESPIRATORIA SEVERA (NO HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA):

- a. Si se cuenta en centro de origen con **NOi y VAFO**, pero recién nacido persiste grave con índice de oxigenación (IO) > 30, derivar a centro **ECMO**. Si paciente se encuentra a más de 100 km del centro de ECMO, más de una hora de traslado terrestre derivar con **IO > 25**. Si tiempo estimado de traslado terrestre es superior a 3 horas o requiere traslado aéreo, derivar con **IO > 20**.

TABLA 4. TIEMPO ESTIMADO DE TRASLADO/IO DE DERIVACIÓN

Tiempo estimado en Traslado (h)	IO de derivación
< 1	> 30
> 1 a < 3	> 25
> 3	> 20

- b. Derivar a centro **ECMO** pacientes que han tenido una respuesta pobre al **NOi y/o VAFO**, manteniendo un índice de oxigenación > 20 en dos gases arteriales separados por 30 minutos, después de **48 h de NOi y VAFO**.
- c. **Criterios entrada a ECMO** una vez llegado al Centro ECMO neonatal, en pacientes con HTPP/Falla Respiratoria Aguda Severa:
- Edad gestacional > 34 semanas
 - Peso de Nacimiento > 2 kg
 - Falla al manejo médico máximo (VAFO, NOi)
 - Ventilación mecánica < 14 días
 - Alta mortalidad pulmonar (> 80%), con cualquiera de lo siguiente:
 - IO > 35-40 en 2 o más gases
 - PaO₂ < 40 por 4 h (100% O₂)
 - PCO₂ > 100 en 2 gases
 - IO > 25 en 2 gases luego de 48 horas con VAFO-NOi
 - Acidosis metabólica inmanejable (ph < 7.15 por 4 h)
 - Ausencia de hemorragia intracraneana mayor
 - Ausencia de hemorragia incontrolable
 - Sin evidencia de daño cerebral masivo
 - Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal

II. POR HTPP/FALLA RESPIRATORIA SEVERA POR HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA:

i. TRASLADO PRE-NATAL A CENTRO ECMO NEONATAL

Si la evaluación prenatal indica que existe alto riesgo de requerir ECMO al nacer porque muestra hipoplasia pulmonar importante, se sugiere traslado prenatal a centro ECMO cuando exista al menos uno de los criterios prenatales de gravedad indicados en la Tabla 5 (*Neo PUC 2010, Aly et al. 2010*); para resguardar que el nacimiento ocurra en

el centro con disponibilidad de conexión inmediata a ECMO. Si el binomio se encuentra fuera de la RM es importante gestionar el traslado oportuno desde el lugar de origen, ya sea para hospitalización a un establecimiento de la red, domicilio alternativo u otro, a la espera de la indicación de parto en establecimiento que cuente con ECMO neonatal.

TABLA 5. CRITERIOS PRENATALES DE GRAVEDAD

Hígado en tórax	Detectado por ecografía/RNM, asociado a cualquier tipo de HDC
Diagnóstico prenatal con signos de hipoplasia pulmonar grave en la ecografía determinada por:	Relación pulmón/cabeza (LHR) < 1.2 o LHR O/E (observado/esperado) < 35 % Signos de hipoplasia pulmonar grave en Resonancia Nuclear magnética. Volumen pulmonar total (VPT) < 20 ml o VPT O/E < 35% (Lee TC et al. J Ped Surg 2011)
HDC derechas	Con diagnóstico prenatal (Wynn J et al. J Pediatr 2013)
Antecedentes de procedimiento quirúrgico fetal para el tratamiento de HDC	Fetos con HDC tratados con oclusión traqueal.

Aquellos pacientes con HDC **sin alto riesgo de requerir ECMO** deben nacer en establecimientos que cuente con:

- Unidad de Neonatología de Alta Complejidad nivel III o IV dentro de la Red Ministerial autorizada (*Logan et al. 2007, Mills et al. 2010, Antonoff et al 2011*)
- Es recomendable que las unidades que reciban RN con HDC tengan antecedentes de tratar 6 o más pacientes anuales con HDC (*Javid et al. 2004, Grushka JR et al 2009, Davis JS et al 2012*), que cuente con VAFO, NOi, cirugía infantil, ecocardiografía las 24 horas. Se sugiere evaluación genética precoz de estos niños, mandatorio si tienen una segunda malformación mayor.

ii. **TRASLADO POST-NATAL PACIENTES HDC A CENTRO ECMO NEONATAL**

Si se cuenta en centro de origen con NOi y VAFO, pero recién nacido persiste grave con índice de oxigenación (IO) > 25, derivar a centro ECMO. Si paciente se encuentra a más de 100 km del Centro ECMO (más de una hora de traslado terrestre) derivar con IO > 20. Si tiempo estimado de traslado terrestre es superior a 3 horas o requiere traslado aéreo, derivar con IO > 15.

TABLA 6. TIEMPO ESTIMADO DE TRASLADO/IO DE DERIVACIÓN

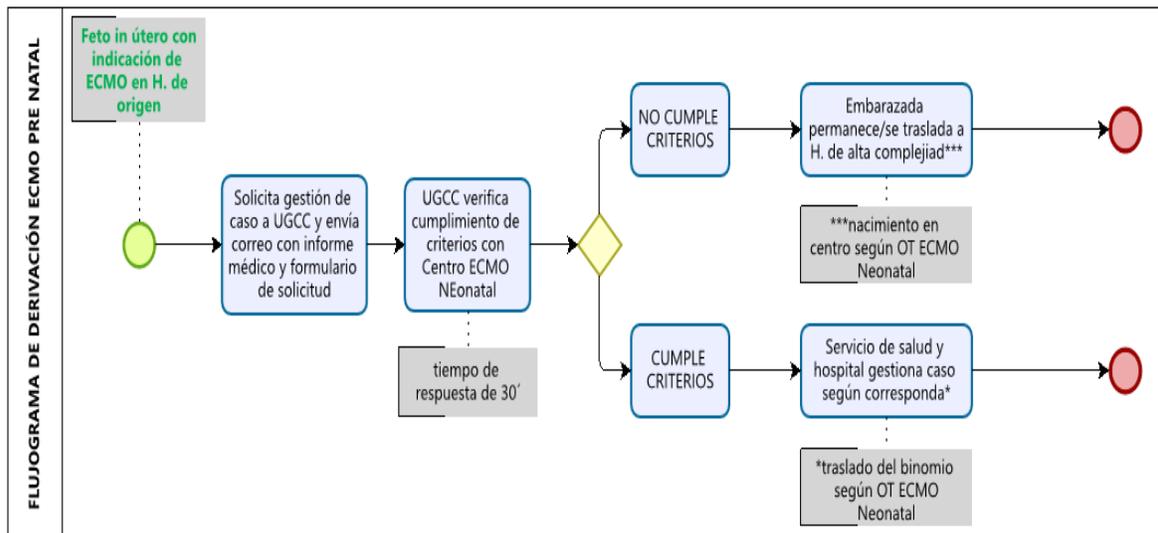
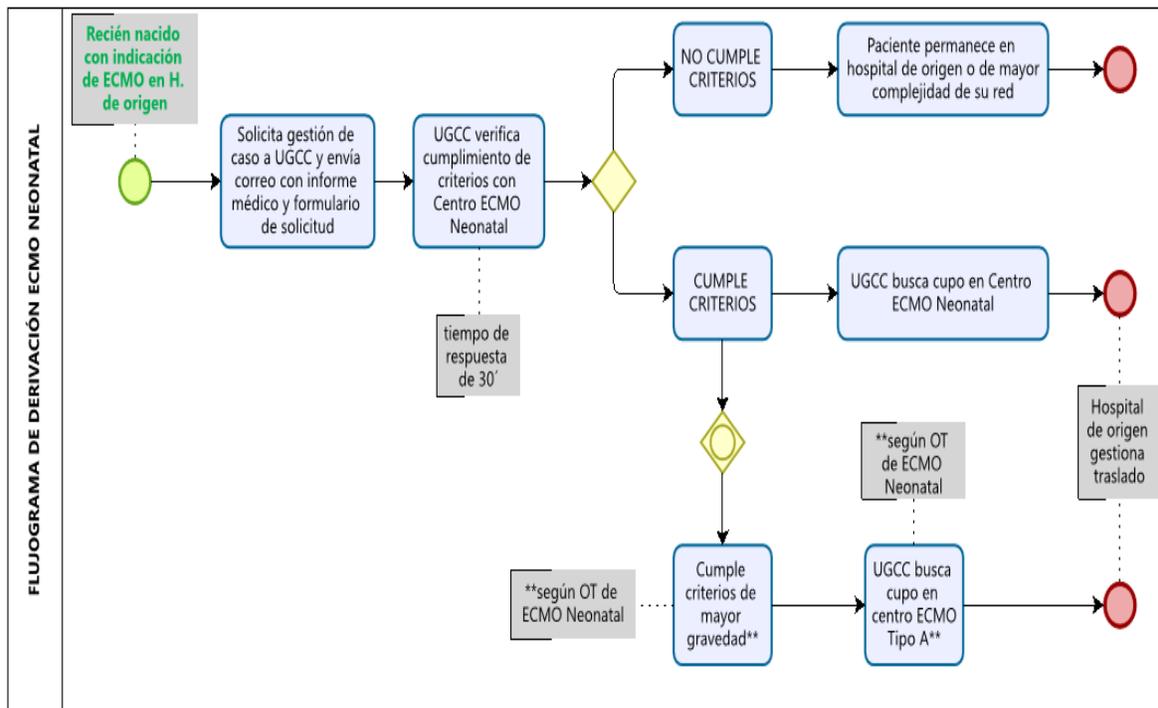
Tiempo estimado en Traslado (h)	IO de derivación
< 1	> 25
> 1 a < 3	> 20
> 3	> 15

Además, derivar a centro ECMO:

- a. RN con baja respuesta al NOi y/o VAFO, manteniendo un índice de oxigenación > 15 en dos gases arteriales separados por 30 minutos, después de **48 h de NOi y VAFO**.

- b. RN con diagnóstico postnatal de HDC con hipoplasia pulmonar severa y/o deterioro cardiopulmonar progresivo:
 - Rx. tórax con evidencia de hipoplasia pulmonar grave
 - Aparición de complicaciones como neumotórax, hemorragia pulmonar
 - Hipertensión pulmonar supra sistémica por ecocardiografía
 - Falla función cardiaca derecha y/o izquierda
 - Acidosis metabólica inmanejable (ph <7.15 por 4 h) con acidosis metabólica medida por láctico ≥ 5 mmol/l y pH < 7.15
 - Hipotensión sistémica, resistente a fluidos e Inótrapos, con diuresis < 0.5 ml/kg/h por 6 a 12 horas.
 - c. HDC con herniación hepática significativa, > 5%
 - d. Hipoplasia severa de la vasculatura pulmonar evaluada por el Índice de Mc Goon modificado, mediante ecocardiografía. Considerar traslado cuando este índice es < 1,3 en especial si se asocia a peso de nacimiento < 2.800 g.
- iii. **CRITERIOS ENTRADA A ECMO UNA VEZ LLEGADO AL CENTRO ECMO NEONATAL, EN PACIENTES CON HDC: (ELSO 2021, Consorcio Europeo HDC 2016)**
- a. Edad gestacional > 34 semanas
 - b. Peso de Nacimiento > 2 kg
 - c. Falla al manejo médico máximo (VAFO, NOi)
 - d. **Condición cardiopulmonar reversible.** Período previo con saturación arterial preductal > 90%, o al menos un gas con PaO₂ preductal > 60 y PaCO₂ < 60)
 - e. Ventilación mecánica <14 días
 - f. Alta mortalidad pulmonar (> 80%), con cualquiera de los siguiente:
 - IO > 35-40 en 2 o más gases.
 - PaO₂ < 40 por 4 h (100% O₂).
 - PCO₂ > 100 en 2 gases.
 - IO > 25 en 2 gases luego de 48 horas con VAFO-NOi.
 - Imposibilidad de mantener saturación preductal > 85% o saturación post ductal > 70%.
 - Aumento PaCO₂ y acidosis respiratoria con pH < 7.15 mantenido por 4 horas.
 - PIM > 28 cm H₂O o PMVA > 17 para saturación > 85%.
 - Acidosis metabólica inmanejable (ph < 7.15 por 4 h). Considerar entrega inadecuada de O₂ con acidosis metabólica medida por láctico ≥ 5 mmol/l y pH < 7.15.
 - Hipotensión sistémica, resistente a fluidos e Inótrapos, que lleva a diuresis < 0.5 ml/kg/h por 12 a 24 horas.
 - g. Ausencia de hemorragia intracraneana mayor.
 - h. Ausencia de hemorragia incontrolable.
 - i. Sin evidencia de daño cerebral masivo.
 - j. Sin malformaciones o síndromes con pronóstico letal.

FLUJO ADMINISTRATIVO DE DERIVACIÓN A ECMO NEONATAL:



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fortenberry JD. The history and development of extracorporeal support. In: *ECMO: Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*. 4th ed. Ann Arbor Michigan: ELSO; 2012. p. 1-10.
2. ELSO Data Registry. University of Michigan: Ann Arbor M. ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). In: University of Michigan: Ann Arbor, Michigan; 2023.
3. Macrae DJ, Field DJ. Our study 20 years on: UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):841-843.
4. McNally H, Bennett CC, Elbourne D, Field DJ. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics*. 2006;117(5):e845-854.
5. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996;348(9020):75-82.
6. Bennett CC, Johnson A, Field DJ, Elbourne D. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 4 years. *Lancet*. 2001;357(9262):1094-1096.
7. Petrou S, Bischof M, Bennett C, Elbourne D, Field D, McNally H. Cost-effectiveness of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on 7-year results from the United Kingdom Collaborative ECMO Trial. *Pediatrics* 2006;117(5):1640-1649.
8. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg*. 2006;16(6):385-391.
9. Kattan J, Godoy L, Zavala A, Faunes M, Becker P, Estay A, et al. Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(7):671-676.
10. Kattan J, Gonzalez A, Becker P, Faunes M, Estay A, Toso P, et al. Survival of newborn infants with severe respiratory failure before and after establishing an extracorporeal membrane oxygenation program. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(9):876-883.
11. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1351-1363.
12. Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1925-1934.
13. Gobierno de Chile MINSAL, Departamento de Estadísticas e Información de Salud Defunciones de menores de un año, por algunos grupos de causas específicas de muerte y por servicio de salud 2013. Estadísticas de Natalidad y Mortalidad. Published 2013.
14. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol*. 2014;38(2):65-70.
15. Segura S, Cambra FJ, Moreno J, Thio M, Riverola A, Iriando M, et al. [ECMO: experience in paediatrics]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(1):12-19.
16. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of

- mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):364-370.
17. Thiagarajan RY, V Bratton, SL. Cardiac failure: principles and physiology. . In: Annich GM LW, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH, editor. *ECMO: extracorporeal cardiopulmonar support in critical care.* 4th ed. Ann Arbor, Michigan: ELSO; 2012. p. 33-39.
 18. Kattan J, Gonzalez A, Becker P, Rodriguez J, Estay A, Faunes M, et al. [Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): Consolidation of a neonatal-pediatric program in Chile and report of three cases.]. *Rev Med Chil.* 2005;133(9):1065-1070.
 19. Ogino MT, Chuo J, Short BL. ECLS administrative and training issues, and sustaining quality. In: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH, editors. *ECMO: Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care.* 4th Edition ed. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; 2012. p. 479 - 497.
 20. Florez CX, Bermon A, Castillo VR, Salazar L. Setting Up an ECMO Program in a South American Country: Outcomes of the First 104 Pediatric Patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015;6(3):374-381.
 21. Miana LA, Caneo LF, Tanamati C, Penha JG, Guimaraes VA, Miura N, et al. Post-cardiotomy ECMO in pediatric and congenital heart surgery: impact of team training and equipment in the results. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(4):409-416.
 22. Caneo LF, Neirotti RA. ECMO: Improving our Results by Chasing the Rabbits. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015;30(6):657-659.
 23. Kattan J, González Á, Castillo A, Caneo LF. Neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation in developing Latin American countries. *J Pediatr (Rio J)* 2017;93(2):120-129.
 24. Alvarado-Socarras JL, Gomez C, Gomez A, Cruz M, Diaz-Silva GA, Nino MA. [Current state of neonatal extracorporeal membrane oxygenation in Colombia: description of the first cases]. *Arch Cardiol Mex.* 2014;84(2):121-127.
 25. Dominguez ED, Salas G, Valdes M, Rubio C, Bellani P, Rodas S, et al. [Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): experience in a neonatal intensive care unit]. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(5):404-411.
 26. Bartlett R. Physiology of ECLS. In: Annich GM LW, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH, editor. *ECMO: Extracorporeal cardiopulmonar support in critical care.* 4th ed. Ann Arbor, Michigan: ELSO; 2012. p. 11-31.
 27. Kossel H, Bauer K, Kewitz G, Karaca S, Versmold H. Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1489-1495.
 28. Haines NM, Rycus PT, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Undar A. Extracorporeal Life Support Registry Report 2008: neonatal and pediatric cardiac cases. *Asaio J.* 2009;55(1):111-116.
 29. Short BL. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28 Suppl 3:S79-83.
 30. Karimova A, Brown K, Ridout D, Beierlein W, Cassidy J, Smith J, et al. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: practice patterns and predictors of outcome in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(2):F129-132.
 31. Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, Goldman AP, Davis CF, Smith JH, et al. Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr.* 2004;144(3):309-315.
 32. Kattan J, Guerrero X, Saldias MI, Bertrand P, Escobar R, Moore R, Faunes M, Toso P, Reyes B, González A. Seguimiento de los recién nacidos graduados del primer

- programa neonatal de oxigenación con membrana extracorpórea en Chile. In: *VIII Congreso Iberoamericano de Neonatología*. Santiago, Chile: Sociedad Iberoamericana de Neonatología; 2011.
33. Hamutcu R, Nield TA, Garg M, Keens TG, Platzker AC. Long-term pulmonary sequelae in children who were treated with extracorporeal membrane oxygenation for neonatal respiratory failure. *Pediatrics*. 2004;114(5):1292-1296.
 34. Smalley N, MacLaren G, Best D, Paul E, Butt W. Outcomes in children with refractory pneumonia supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):1001-1007.
 35. Caneo LF, Jatene M.B. Pediatric mechanical circulatory support systems in Latin America. *Artificial Organs*. 2016.
 36. Bae JO, Frischer JS, Waich M, Addonizio LJ, Lazar EL, Stolar CJ. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac transplantation. *J Pediatr Surg*. 2005;40(6):1051-1056; discussion 1056-1057.
 37. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, McGovern PE, Mejaddam AY, Vrecenak JD. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun* 2017;8:15112
 38. El-Ferzli GT, Philips JB 3rd, Bulger A, Ambalavanan N. Evaluation of a pumpless lung assist device in hypoxia-induced pulmonary hypertension in juvenile piglets. *Pediatr Res*. 2009;66(6):677-681.
 39. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Leach C, Morin FC, Fuhrman BP. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allows nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med*. 1995;23(11):1858-1863.
 40. Mychaliska G, Bryner B, Dechert R, Kreutzman J, Becker M, Hirschl R. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia: Results of a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2015;50(7):1083-1087.
 41. Wild KT; Rintoul N; Kattan J; Gray B. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): Guidelines for Neonatal Respiratory Failure. *ASAIO*. 2020. 66:p 463-470.
 42. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D; CDH EURO Consortium. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*. 2016;110(1):66-74.
 43. Shazia Bhombal, Neil Patel. Diagnosis & management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022; 27(4):101383.
 44. Guner Y, Jancelewicz T, Di Nardo M, Yu P, Brindle M, Vogel AM, Gowda SH, Grover TR, Johnston L, Mahmood B, Gray B, Chapman R, Keene S, Rintoul N, Cleary J, Ashrafi AH, Harting MT; ELSO CDH Interest Group. Management of Congenital Diaphragmatic Hernia Treated with Extracorporeal Life Support: Interim Guidelines Consensus Statement from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021, 1;67(2):113-120.