

Factores pronóstico de morbilidad posquirúrgica en pacientes pediátricos con comunicación interventricular aislada

Claudia Olimpia Castro-Rodríguez,^a Lydia Rodríguez-Hernández,^a María de Jesús Estrada-Loza,^a Julia Rocío Herrera-Márquez,^b Maricela Gómez-Salvador,^c Janet Flores-Lujano,^c Juan Carlos Núñez-Enríquez^c

Prognostic factors associated with postoperative morbidity in children with isolated ventricular septal defect

Background: Isolated ventricular septal defect (VSD) is one of the most common congenital heart diseases worldwide. Prognostic factors associated with postoperative morbidity in patients with isolated VSD in the Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI have not been identified.

Methods: A retrospective cohort study was conducted from January 1, 2009 to December 31, 2013. Descriptive statistics and comparisons between groups were performed using chi-square test, Mann Whitney U test and linear regression. Relative risks (RR) and 95 % confidence intervals (95% CI) were calculated.

Results: A total of 64 patients who underwent isolated VSD closure were included, 12.5 % ($n = 8$) had a history of pulmonary banding and 22 patients (34.3 %) had Down syndrome. The perimembranous and subaortic lesions occurred in 70 % of cases. Factors associated with an increased morbidity and a prolonged intensive care unit (ICU) stay were: lactate at the end of extracorporeal circulation (ECC) greater than 3 mmol/L ($p = 0.02$) and Down syndrome ($p = 0.02$), who had the highest incidence of postoperative complications ($p = 0.02$).

Conclusions: A statistically significant association was found: the higher the preoperative functional class, the longer the hospital stay, the number of days at ICU and the hours of mechanical ventilation.

Keywords Palabras clave

Congenital heart defects	Cardiopatías congénitas
Ventricular heart septal defects	Defectos del tabique interventricular
Down syndrome	Síndrome de Down
Pediatrics	Pediatría
Operative surgical procedures	Procedimientos quirúrgicos operativos

La comunicación interventricular (CIV) se describe como un orificio en el tabique interventricular, que puede encontrarse en cualquier punto de este; puede ser único o múltiple, de tamaño y forma variable.¹ Las comunicaciones interventriculares pueden presentarse aisladas o formar parte de otras cardiopatías más complejas (tronco arterioso, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho, transposición de grandes arterias, canal auriculoventricular, etcétera). En este estudio solo nos referiremos a las primeras.

La comunicación interventricular es la cardiopatía congénita más frecuente en todo el mundo, pues representa el 17.3 %² y es la segunda causa que requiere tratamiento quirúrgico.³⁻⁵ En México no se conoce la prevalencia real de las cardiopatías congénitas. La prevalencia de CIV se estima aproximadamente entre 1 y 3.5 por cada 1000 recién nacidos vivos (RNV), sobre todo en prematuros;⁶ sin embargo, otras publicaciones han dado cifras más elevadas, hasta de cinco por 1000 RNV.⁷

Los defectos septales ventriculares se pueden ubicar en cualquier parte del tabique (en la zona muscular o en la membranosa) y han tenido numerosas clasificaciones.^{8,9} Actualmente se utiliza la clasificación de la Sociedad de Cirujanos del Tórax de los Estados Unidos, según la cual al subtipo 1 (subarterial) corresponden los defectos de tipo conal, subpulmonar, infundibular y supracristal; al subtipo 2 (membranoso), los defectos perimembranosos y conoventriculares; al subtipo 3 (tracto de entrada), los defectos del tracto de entrada derecho con o sin canal atrioventricular; y al subtipo 4 (muscular), los defectos musculares.^{10,11}

La repercusión hemodinámica depende fundamentalmente de la dirección y de la cantidad del cortocircuito. La magnitud del cortocircuito está condicionada por el tamaño del defecto; en ausencia de defectos asociados, va a depender exclusivamente de la relación de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (RVP).¹ Las resistencias pulmonares se van modificando desde el periodo neonatal y conforme crece el paciente generalmente

^aServicio de Cardiología Pediátrica

^bDivisión de Investigación

^cUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451

Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: la comunicación interventricular aislada (CIV) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel mundial. Se desconoce cuáles son los factores pronósticos asociados a la morbilidad postoperatoria de los pacientes con CIV aislada en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013. Se utilizó estadística descriptiva y comparaciones entre los grupos mediante chi cuadrada, *U* de Mann Whitney y regresión lineal. Se calcularon riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95%).

Resultados: se incluyeron 64 pacientes a quienes se les realizó cierre de comunicación interventricular aislada. El 12.5 % ($n = 8$) tenían antecedente de cerclaje

pulmonar y 22 (34.3 %) pacientes tenían síndrome de Down. Las CIV perimembranas y la subaórtica se presentaron en 70 % de los casos. Los factores asociados a una mayor morbilidad y estancia prolongada en terapia intensiva fueron: lactato al final de la circulación extracorpórea (CEC) mayor a 3mmol/L ($p = 0.02$) y el síndrome de Down ($p = 0.02$) quienes presentaron una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias ($p = 0.02$).

Conclusiones: se encontró una asociación estadísticamente significativa: cuanto mayor era la clase funcional preoperatoria, mayor era su estancia intrahospitalaria, con mayor número de días en terapia intensiva y mayor tiempo de ventilación mecánica asistida.

Resumen

se encuentran elevadas en el periodo neonatal con cortocircuito de derecha a izquierda. Posteriormente se reducen progresivamente, hasta alcanzar en unas semanas unos valores similares a los del adulto; cuando disminuye la presión ventricular derecha va aumentando gradualmente el cortocircuito y sus repercusiones.¹

En los niños con CIV pequeña no hay indicación de tratamiento médico ni quirúrgico. El tratamiento quirúrgico dependerá del tamaño del defecto, de las manifestaciones clínicas y de la presencia de hipertensión pulmonar. En los casos con defectos septales amplios o con gran repercusión hemodinámica puede optarse por realizar en un primer tiempo quirúrgico el cerclaje de la arteria pulmonar (cerclaje) para controlar la insuficiencia cardíaca y dejar para más adelante la cirugía correctiva,¹² sobre todo en aquellos neonatos con defectos septales muy grandes en los que puede existir un rápido deterioro de la función cardíaca con aparición de insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar.^{13,14}

Actualmente, la corrección completa (cierre directo del defecto) se considera como el tratamiento de elección. No suele realizarse cerclaje pulmonar como procedimiento paliativo, salvo que existan factores adicionales que dificulten la reparación completa (CIV múltiples, cabalgamiento de válvulas auriculoventriculares, muy bajo peso o enfermedad sistémica grave de pronóstico incierto).¹⁵ La mortalidad quirúrgica global es de menos del 3 % para la CIV aislada o CIV con insuficiencia aórtica en niños de más de un año de edad, y ligeramente mayor en los lactantes y pacientes con defectos múltiples. Sin embargo, la morbilidad en estos pacientes aún es elevada.¹⁵

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia y los factores pronóstico de morbilidad postoperatoria asociados al cierre de la comunicación interventricular aislada.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría "Sil-

vestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número: R-2014-3603-46.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y comparativo en el grupo de pacientes pediátricos atendidos con comunicación interventricular que se consideró requerían tratamiento quirúrgico. Todos tuvieron decisión médico-quirúrgica en sesión realizada por el servicio de Cirugía Cardiovascular y Cardiología en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de comunicación interventricular (realizado por médicos del servicio de Cardiología Pediátrica del hospital mencionado), cuya edad fuera de menos de 17 años, de cualquier sexo, que tuvieran un mínimo de tres meses de tratamiento sin respuesta favorable, sin antecedentes de cirugía correctiva previa, además de que estuvieran sesionados por el servicio de Cardiología Pediátrica y fueran candidatos a cirugía correctiva.

Asimismo, se excluyeron los pacientes manejados en otros hospitales, los que tuvieran diagnóstico de padecimiento de cardiopatía congénita compleja (DVSVD, TGA, CIV, Canal AV, atresia tricúspide IC, etcétera), aquellos con diagnóstico e inicio de tratamiento en una unidad ajena a la participante, y aquellos que fallecieron antes de tener corrección.

Se descartaron los pacientes con expediente incompleto.

Mediante el programa estadístico SPSS versión 21 se realizó inicialmente estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión

de acuerdo con la distribución de los datos, así como mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Posteriormente se calcularon riesgos relativos e intervalos de confianza al 95 % con la finalidad de identificar los factores asociados a la mayor morbilidad posquirúrgica inmediata (estancia en UTIP mayor de 72 horas o desarrollo de alguna complicación durante su estancia en la UTIP). Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio (del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013) en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, fueron aceptados en sesión médico-quirúrgica un total de 89 pacientes, para el cierre de comunicación interventricular (CIV). De ellos, un total de 86 pacientes cumplían con los criterios de inclusión (figura 1); sin embargo, 15 pacientes fueron descartados debido a que su expediente estaba incompleto ($n = 2$), no se encontró su expediente en archivo clínico después de buscarlo en más de tres ocasiones ($n = 15$), un paciente se encontraba en espera de cirugía hasta el momento en que se realizó el presente análisis, algunos pacientes se encontraban en vigilancia por haber disminuido el diámetro de la CIV ($n = 3$) y un paciente se encontraba fuera de rango quirúrgico de acuerdo con una segunda valoración

($n = 1$). Quedaron un total de 64 pacientes, los cuales fueron incluidos en el presente estudio.

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes antes de la cirugía

Hubo 35 pacientes del Distrito Federal (54.7 %), de Querétaro 9 (14.1 %), de Morelos 9 (14.1 %), de Guerrero 4 (6.3 %) y de Chiapas 3 (4.7 %). Veracruz, Baja California, Tlaxcala y Chihuahua tuvieron un paciente (1.6 % cada entidad). El 53.1 % ($n = 34$) de los pacientes eran del sexo femenino. El rango de edad de la población total iba desde los tres a los 72 meses con una mediana de 16 meses. En el caso de los pacientes con cerclaje previo la mediana de edad fue de 40 meses (3.3 años; rango: 19-67 meses) mientras que la de los pacientes sin cerclaje previo fue de 15 meses (3-72 meses) ($p < 0.01$). El 59.4 % de los pacientes tenía menos de dos años de edad al momento de la intervención quirúrgica.

De acuerdo con el tipo de comunicación interventricular (CIV), la CIV perimembranosa fue la más frecuente con el 28.1 % ($n = 18$) de los casos, seguida por la CIV perimembranosa con extensión al tracto de salida (TS) con el 23.4 % ($n = 15$), mientras que la CIV subaórtica se presentó en el 18.8 % ($n = 12$) de los casos. Otros tipos de CIV fueron las CIV mal alineadas ($n = 8$; 12.5 %), de entrada ($n = 5$; 7.8 %), subpulmonares ($n = 3$; 4.7 %), de entrada con extensión al TS ($n = 1$; 1.6 %) y la de tipo trabecular ($n = 2$; 3.1 %). Del total de pacientes ($n = 64$), el 12.5 % ($n = 8$) tenían el ante-

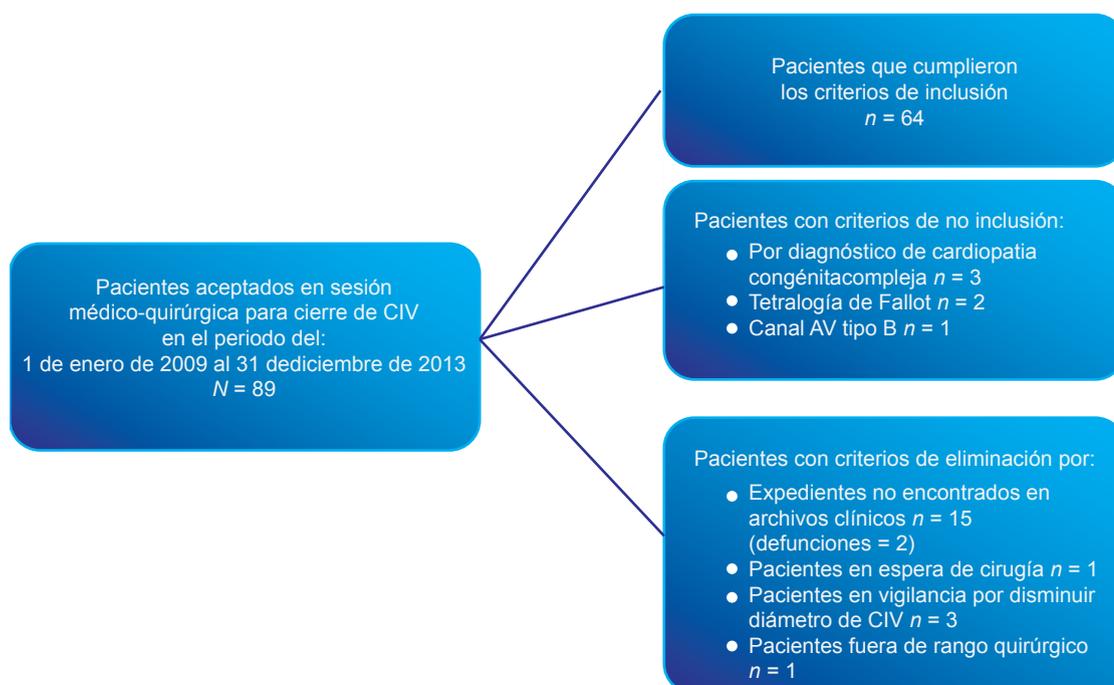


Figura 1 Flujograma de selección de pacientes

cedente de cerclaje pulmonar. La mediana del tamaño del defecto encontrado por ecocardiograma previo a su cierre fue 10 mm (rango: 5-19 mm), del gradiente transCIV de 34 mmHg (rango: 4-107 mmHg) y de la relación Qp:Qs de 1.45:1 (rango:1-2.5:1).

La mediana de peso y talla al momento de la intervención quirúrgica fue de 8.9 kilos (rango: 2.3-22 kilogramos) y 76 cm (rango: 47-109 cm), respectivamente (cuadro I). En pacientes con antecedente de cerclaje pulmonar la mediana de peso y talla fueron de 12.4 kg (rango: 7.9-22.0 kg) y 89 cm (74-109 cm), respectivamente; mientras que en pacientes sin cerclaje fue de 8 kg (rango: 2.3-22.0 kg) y 74 cm (47-105 cm); sin embargo, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos con y sin cerclaje ($p > 0.05$).

El 34.3 % ($n = 22$) de los pacientes con CIV tenían síndrome de Down. De estos, el 54.5 % ($n = 12$) eran del sexo femenino y tuvieron una mediana de edad al diagnóstico de 15.5 meses (3-62 meses), de peso de 7.1 kg (2.3-17.8 kg) y de talla de 73.5 cm (47-100 cm). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables basales preoperatorias como el sexo ($p = 0.54$), edad ($p = 0.22$), peso ($p = 0.13$), talla ($p = 0.84$), nivel socioeconómico ($p = 0.09$), antecedente de cerclaje ($p = 0.26$) y RACHS-1 ($p = 0.42$) (cuadro II) entre los pacientes con y sin síndrome de Down.

Antes de la cirugía, el 50 % de los pacientes tenían una clase funcional II, el 26.6 % clase funcional I, el 14.1 % clase funcional III y 9.4 % tenía clase funcional IV. En la primera revaloración en consulta externa (CE) la mayoría de los pacientes (62.5 %) fueron clasificados por tener una clase funcional I y ningún paciente fue clasificado dentro de clase funcional IV (cuadro III). Algo similar se presentó con el grado de hipertensión pulmonar preoperatoria y postoperatoria de los pacientes, en la que 45.3 % ($n = 23$) de los pacientes tenía hipertensión pulmonar severa antes de la cirugía y se redujo al 10.9 % ($n = 7$) para la primera revaloración postoperatoria en la CE. Al comparar tanto la clase funcional como la severidad de la hipertensión pulmonar entre los pacientes con y sin síndrome de Down, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (cuadro IV).

Evaluación de las variables asociadas a la morbilidad de los pacientes con CIV aislada

El tiempo de circulación extracorpórea fue de 47 a 152 minutos con mediana de 80 minutos, el tiempo de pinzamiento aórtico fue 20-108 minutos con mediana de 46 minutos. La mayoría de los pacientes (96.9 %) fueron clasificados con un riesgo 2 de RACHS-1 y el 70.3 % ($n = 45$) requirieron del uso de inotrópicos durante su estancia en la terapia intensiva. No se presentaron dife-

Cuadro I Análisis descriptivo de características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas antes, durante y después de la cirugía en los pacientes con comunicación interventricular

Variables analizadas	Mediana	Mínimo-máximo
Antes de la cirugía		
Edad (meses)	16	3-72
Peso (kg)	8.9	2.3-22.0
Talla (cm)	76	47-109
Tamaño CIV (mm)	10	5-19
Gradiente transCIV (mmHg)	34	4-107
Relación Qp:Qs	1.45	1-2.5
Puntaje Aristóteles	9	6-20
Durante la cirugía		
Tiempo CEC (min.)	80	47-152
Tiempo pinzamiento aórtico (min.)	46	20-108
Lactato inicio CEC (mmol/L)	1	0-3.5
Durante el postoperatorio		
Lactato al termino CEC (mmol/L)	2.5	1-9
Lactato 1as. horas en UTIP (mmol/L)	1.5	0-8
Lactato a 24 horas en UTIP (mmol/L)	1.1	0.5-3
Tiempo ventilación mecánica (horas)	12	0-264
Días en UTIP	3	1-18
Días de Hospitalización	10	3-59
Relación Qp:Qs 1ª. Rev. PO	1.3	1-1.5
Relación Ao:Ai 1ª. Rev. PO	1.2	0.9-1.5
PSAP por IT P 1ª. Rev. PO (mmHg)	35	15-80
Defecto residual 1ª. Rev. PO (mm)	2.4	1-6

CEC = circulación extracorpórea; UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; PO = postoperado; PSAP por IT = presión sistólica arterial pulmonar por insuficiencia tricúspidea

rencias estadísticamente significativas para estas variables entre el grupo con y sin cerclaje previo.

La clase funcional previa a la intervención quirúrgica mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con los días de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), de estancia hospitalaria y con el tiempo de ventilación mecánica ($p < 0.05$). En el análisis de regresión lineal, al tomar en cuenta como unidad de cambio la clase funcional, se observó que había un incremento estadísticamente significativo en 1.3 días de estancia en la UTIP, 3.48 días de estancia intrahospitalaria y 12.19 horas de ventilación mecánica al cambiar de una clase funcional menos severa a una más severa.

Al evaluar si algunas de las variables clínicas y de laboratorio preoperatorias, transoperatorias o postoperatorias inmediatas influían en una estancia en la UTIP mayor a 72 horas, el lactato al final de

Cuadro II Resultados del análisis descriptivo para las variables sociodemográficas y clínicas. Estratificación según la presencia o ausencia de síndrome de Down

Variables	Población Total		Síndrome de Down				p*
	n = 64	%	No		Sí		
			n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	30	46.9	20	66.7	10	33.3	---
Femenino	34	53.1	22	64.7	12	35.3	0.54
Edad							
> 2 años	26	40.6	19	73.1	7	26.9	---
< 2 años	38	59.4	23	60.5	15	39.5	0.22
Nivel socioeconómico							
Bueno	23	35.9	18	78.3	5	21.7	---
Regular/malo	41	64.1	24	58.5	17	41.5	0.09
Antecedente de cerclaje							
No	56	87.5	38	67.9	18	32.1	---
Sí	8	12.5	4	50	4	50	0.26
RACHS-1							
Riesgo 1	---	---	---	---	---	---	---
Riesgo 2	62	96.9	40	64.5	22	35.5	0.42
Riesgo 3	---	---	---	---	---	---	---
Riesgo 4	2	3.1	2	100	0	0	---
Riesgo 5	---	---	---	---	---	---	---
Riesgo 6	---	---	---	---	---	---	---
Complicaciones en quirófano							
No	60	93.8	40	66.7	20	33.3	---
Sí	4	6.3	2	50	2	50	0.42
Uso de inotrópicos al ingreso en la UTIP							
No	19	29.7	12	63.2	7	36.8	---
Sí	45	70.3	30	66.7	15	33.3	0.50
Defecto residual a la primera revisión en consulta externa							
No	35	54.7	22	59.5	15	40.5	---
Sí	24	37.5	20	74.1	7	25.9	0.17

* Se usó chi cuadrada

NSE = nivel socioeconómico; UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; PO = postoperado

la CEC mayor a 3 mmol/L resultó estadísticamente significativo ($p = 0.02$) para predecir una estancia en UTIP mayor a 72 horas (cuadro V) con un riesgo relativo (RR) de 3.37 (IC 95 %: 1.1-11.47). Aunque sin ser significativamente estadístico, se observó un riesgo de estancia en la UTIP > 72 horas a mayor severidad de clase funcional. Dicho hallazgo pudo no ser significativo debido a un tamaño de muestra insuficiente, ya que, como se mencionó anteriormente, en el análisis de regresión lineal, al evaluar la clase funcional como variable de tipo ordinal y la estancia en la UTIP como variable dependiente de tipo continuo, sí se observó una mayor duración en días de estancia hospitalaria estadísticamente significativa ($p < .05$). Las mismas variables fueron analizadas para estancia en hospital > 10 días, tiempo de ventilación mecánica en UTIP (> o < 12 horas) y alguna complicación durante su hospitalización (sí/no), pero ninguna fue estadísticamente significativa (datos no mostrados).

En general, el 14.1 % ($n = 9$) de los pacientes tuvieron alguna complicación en la UTIP. Las complicaciones más frecuentes durante la estancia en la UTIP fueron de tipo respiratorio e infeccioso. Tres pacientes (33.3 %) presentaron crisis de hipertensión pulmonar y dos pacientes presentaron paro cardiopulmonar, recuperándose tras su reanimación cardiopulmonar avanzada. Ninguno de los pacientes falleció (cuadro VI).

Para la presencia de alguna complicación en UTIP (sí/no), tener síndrome de Down se comportó como un factor de riesgo estadísticamente significativo ($p = 0.02$) con un RR de 4.87 (IC 95 %: 1.08-

Cuadro III Comparación entre la clase funcional y el grado de hipertensión pulmonar de los pacientes previo a la cirugía y posterior a la cirugía en la primera revaloración en la consulta externa (CE)

Variables	Previo a cirugía		Posterior a cirugía primera revaloración CE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Clase funcional				
I	17	26.6	40	62.5
II	32	50	17	26.6
III	9	14.1	7	10.9
IV	6	9.4	---	---
Hipertensión pulmonar				
Normal	1	1.6	15	23.4
Leve	17	26.6	26	40.6
Moderada	16	25	16	25
Severa	29	45.3	7	10.9
Sin clasificar	1	1.6	---	---

21.91) en el análisis bivariado (cuadro VII). Las variables tiempo de CEC y de pinzamiento aórtico no influyeron significativamente en tener alguna complicación en la terapia intensiva por parte de los pacientes con CIV.

De los 64 pacientes estudiados, un total de 15 (23.4 %) desarrollaron alguna complicación durante su estancia hospitalaria posterior al procedimiento quirúrgico. Entre las más frecuentes se encontraron las complicaciones infecciosas en el 73.3 % ($n = 11$) de los casos y las respiratorias (13.3 %) y un paciente

Cuadro IV Comparación entre la clase funcional y la hipertensión arterial pulmonar preoperatorias en pacientes con y sin síndrome de Down

Variable	Sin síndrome de Down		Con síndrome de Down		<i>p</i>
	<i>n</i> = 42	%	<i>n</i> = 22	%	
Clase funcional					
I	11	26.2	6	27.3	0.42*
II	22	52.4	10	45.5	0.59*
III	4	9.5	5	22.7	0.14†
IV	5	11.9	1	4.5	0.33†
Hipertensión pulmonar					
Normal	1	2.4	---	---	---
Leve	10	23.8	7	31.8	0.49*
Moderada	11	26.2	5	22.7	0.76†
Severa	20	47.6	10	45.5	0.86*

* se usó prueba de chi cuadrada

† se empleó prueba exacta de Fisher

Cuadro V Análisis bivariado para estancia en UTIP mayor de 72 horas

Variable	< 72 horas		> 72 horas		RR	IC 95 %		p*
	n = 48	%	n = 16	%		Inferior	Superior	
Sexo								
Masculino	24	50	6	37.5	---	---	---	---
Femenino	24	50	10	62.5	1.66	0.52	5.31	0.86
Lactato final CEC								
< 3mmol/L	39	81.3	9	56.3	---	---	---	---
> 3 mmol/L	9	18.8	7	43.8	3.37	1.1	11.47	0.02
Clase funcional								
I	15	31.3	2	12.5	---	---	---	0.50
II	25	52.1	7	43.8	2.1	0.38	11.45	0.44
III	5	10.4	4	25	6.0	0.83	43.29	0.56
IV	3	6.3	3	18.8	7.5	0.85	66.12	0.18
Síndrome de Down								
No	33	68.8	9	56.3	---	---	---	---
Sí	15	31.3	7	43.8	1.71	0.53	5.46	0.88
Antecedentes de cerclaje pulmonar								
No	42	87.5	14	87.5	---	---	---	---
Sí	6	12.5	2	12.5	1	0.18	5.53	0.06
Nivel socioeconómico[†]								
Bueno	16	33.3	7	43.8	---	---	---	---
Regular/malo	32	66.7	9	56.3	0.64	0.20	2.04	0.15

* Se empleó chi cuadrada

† El nivel socioeconómico se evaluó mediante el índice de hacinamiento de Bronfman (validado en población mexicana): más de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico regular/malo, menos de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico bueno
UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; CEC = circulación extracorpórea; RR = riesgo relativo; IC 95% = intervalo de confianza al 95 %

presentó bloqueo AV completo. En relación con las complicaciones infecciosas, resalta mencionar que cinco pacientes presentaron sepsis nosocomial, dos pacientes bacteriemia relacionada a catéter venoso central y dos pacientes infección de herida quirúrgica, todos con etiología *Staphylococcus aureus*. Dentro de las respiratorias, solo dos pacientes presentaron neumonía catalogada como nosocomial, aunque con proceso infeccioso.

Discusión

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En este hospital se atienden pacientes provenientes de la Delegación Sur del DF y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro. Además, esta Unidad Médica de Alta Especialidad

(UMAЕ) da apoyo a otras UMAЕ del país. Se incluyeron pacientes provenientes de las zonas de afluencia antes mencionadas, por lo cual nuestra muestra fue representativa de dicha población.

Los tipos de CIV más frecuentes fueron las perimembranosas con extensión al tracto de salida y las subaórticas en el 70 % de los casos. Dicha frecuencia es consistente con lo reportado en la literatura en la que se señala que estos tipos de CIV representan el 75 % de los casos. Uno de los pacientes con CIV subaórtica con cerclaje previo presentó bloqueo AV completo de tipo transitorio durante el postoperatorio y otro con CIV de entrada tuvo bloqueo auriculoventricular completo y requirió marcapaso permanente. Se ha mencionado que una complicación quirúrgica potencial al cierre de CIV es el bloqueo cardíaco, ya sea transitorio o permanente debido a la cercanía del defecto interventricular con el tejido de conducción cardíaco. El bloqueo cardíaco permanente se presenta en menos del 1 % de los casos.¹⁶

Cuadro VI Frecuencia y tipo de complicaciones en UTIP

Tipo de complicación	n = 9	%
Respiratoria		
Crisis Hipertensión pulmonar	3	33.3
Atelectasia Pulmonar	1	11.1
Neumonía asociada a ventilador	1	11.1
Neumotórax	1	11.1
Infecciosa		
Infección vías urinarias	1	11.1
Otras		
Paro cardiorrespiratorio	2	22.2

UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica

Por otro lado, la frecuencia de CIV supbulmonar fue del 4.7 %, similar a lo reportado en pacientes norteamericanos y del oeste de Europa, que es del 5 %, aproximadamente,¹⁷ mientras que dicha frecuencia fue baja en comparación con el 30 % que ha sido reportado para este tipo de CIV en pacientes Asiáticos.¹⁸ Asimismo, la frecuencia (7.8 %) encontrada en nuestro estudio para las CIV de entrada aislada fue similar a la reportada en otros países. Es frecuente que las CIV de entrada se presenten asociadas a defectos del *septum* interauricular como parte de un defecto llamado canal AV completo, el cual no cierra espontáneamente.¹⁹

La comunicación interventricular (CIV) aislada es la cardiopatía congénita más frecuente con el 20 % de los casos¹⁹ en países desarrollados. En nuestro hospital es la segunda causa de atención con ele-

Cuadro VII Análisis bivariado para complicaciones en UTIP

Variable	No		Sí		RR	IC 95 %		p*
	n = 55	%	n = 9	%		Inferior	Superior	
Sexo								
Masculino	27	49.1	3	33.3	---	---	---	---
Femenino	28	50.9	6	66.7	1.92	0.43	8.50	0.38
Lactato final CEC								
< 3 mmol/L	42	76.4	6	66.7	---	---	---	---
> 3 mmol/L	13	23.6	3	33.3	1.61	0.35	7.37	0.53
Síndrome de Down								
No	39	70.9	3	33.3	---	---	---	---
Sí	16	29.1	6	66.7	4.87	1.08	21.91	0.02
Antecedentes de cerclaje pulmonar								
No	48	87.3	8	88.9	---	---	---	---
Sí	7	12.7	1	11.1	0.85	0.09	7.93	0.89
Nivel socioeconómico[†]								
Bueno	18	32.7	5	55.6	---	---	---	---
Regular/malo	37	67.3	4	44.4	0.38	0.93	1.62	0.18
Tiempo CEC (minutos)								
< 100	42	76.4	6	66.7	---	---	---	---
> 100	13	23.6	3	33.3	1.61	0.35	7.37	0.53
Tiempo pinzamiento aórtico (minutos)								
< 60	41	74.5	6	66.7	---	---	---	---
> 60	14	25.5	3	33.3	1.46	0.32	6.64	0.62

* Se usó chi cuadrada

[†] El nivel socioeconómico se evaluó mediante el índice de hacinamiento de Bronfman (validado en población mexicana):

más de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico regular/malo, menos de 1.6 personas por habitación = nivel socioeconómico bueno UTIP = unidad de terapia intensiva pediátrica; CEC = circulación extracorpórea; RR = riesgo relativo; IC 95 % = intervalo de confianza al 95 %

vada probabilidad de cierre espontáneo o como parte de la evolución natural puede tener disminución del tamaño y ya no requerir ningún tratamiento. La necesidad de cierre quirúrgico depende del tamaño y la localización del defecto; cuando es de entrada, puede involucrar las válvulas cardíacas y a pesar de tratamiento médico el paciente puede tener sintomatología con insuficiencia cardíaca de difícil control o severa elevación de la presión pulmonar, por lo cual es necesario un tratamiento quirúrgico temprano. Puede realizarse con o sin la utilización de cerclaje previo de la arteria pulmonar.²⁰ En el presente estudio, la proporción de pacientes con antecedente de cerclaje pulmonar (12.5 %) fue baja en comparación con los pacientes sin cerclaje previo (87.5 %) y la edad de los pacientes con cerclaje previo fue significativamente mayor que la de los pacientes sin este antecedente (40 frente a 15 meses, respectivamente; $p < 0.01$). Cuando el defecto es muy grande, y el paciente es muy pequeño y presenta muchos síntomas, se considera hacer tratamiento quirúrgico paliativo, que implica cerclaje de la arteria pulmonar. Durante este tratamiento se coloca una banda alrededor de la arteria pulmonar, con la finalidad de incrementar la resistencia del flujo sanguíneo expulsado del ventrículo derecho y disminuir el cortocircuito de izquierda a derecha, con reducción de la presión pulmonar distal a la banda. Después de seis meses aproximadamente se considera la posibilidad de cierre del defecto mediante la colocación de un parche bajo circulación extracorpórea. Actualmente, se prefiere realizar el cierre definitivo de primera intención, es decir, sin cerclaje previo de la arteria pulmonar, ya que con el avance en las técnicas quirúrgicas se han logrado mejores tasas de sobrevida y de morbilidad en comparación con el tratamiento consistente en dos etapas.²⁰ Sin embargo, se ha reportado que la elección del cierre quirúrgico puede variar entre centros hospitalarios e incluso entre cirujanos.²⁰

Al nacimiento, entre el 80 y el 85 % de los defectos interventriculares son pequeños (de menos de 3 mm de diámetro). La mayoría cerrará espontáneamente durante los primeros años de vida. Se estima que el 50 % de los defectos pequeños cerrará durante los primeros dos años de vida, y aproximadamente un 90 % lo hará a los seis años de edad.²¹ En nuestro estudio, el 59.4 % de los pacientes eran mayores de dos años de edad y el 50 % tenía un tamaño del defecto < 10 mm con un rango que variaba entre 5 y 19 mm al momento de la cirugía. El momento de la cirugía depende de la situación clínica de los pacientes y no solo del tamaño del defecto. Muchos pacientes con grandes tamaños de la CIV, pero con resistencias vasculares pulmonares elevadas pueden no desarrollar manifestaciones clínicas como falla para crecer, taquipnea o fatiga a

la alimentación. Además, la edad al momento de la cirugía también se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes. Se ha mencionado que la realización del cierre quirúrgico antes de los dos años de edad en pacientes con tamaño grande del defecto (de más de 5 mm) disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar.²²

Factores asociados a la morbilidad de los pacientes intervenidos de corrección quirúrgica de CIV aislada

No se observó la defunción de ninguno de los pacientes incluidos. Aunque es bien conocido que la mortalidad por este tipo de CIV es menor al 1 % en países desarrollados, el hecho de que no hubiera ninguna defunción en nuestro estudio pudo ser el resultado de un sesgo de sobrevida; es decir, no podemos descartar que entre alguno de los expedientes que no se localizaron pudiera existir alguna defunción. Lo anterior es una limitación importante de nuestro estudio, pues no contamos con todos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Otro de los objetivos importantes de nuestro estudio era investigar la frecuencia y los factores de riesgo para morbilidad en los pacientes con CIV con y sin cerclaje. La morbilidad de los pacientes con CIV se evaluó de acuerdo con variables que se han asociado a la morbilidad de este tipo de pacientes en otros estudios, como la duración en estancia intrahospitalaria, la estancia en la terapia intensiva (UTIP), la duración de la ventilación mecánica y la presencia de complicaciones postoperatorias.

Pacientes con CIV y síndrome de Down

Se ha reportado que los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen frecuentemente (entre 40 y 60 %) algún tipo de cardiopatía congénita.²³ La CIV es una de las cardiopatías más frecuentemente diagnosticadas en estos pacientes. En nuestro estudio, un total de 22 pacientes (34.3 %) tenían SD con un ligero predominio del sexo femenino (52.5 %). En un estudio realizado por Fudge *et al.* (2010) en pacientes con SD y CIV ($n = 834$) y sin SD ($n = 3392$) se observó que el 53 % de los pacientes con SD-CIV eran del sexo femenino. Además, los mismos autores refirieron que los pacientes con SD y CIV tenían una mediana de edad, talla y peso significativamente menor que los pacientes con CIV sin SD, lo cual en la presente investigación no se observó, posiblemente debido al tamaño de muestra. En el mismo estudio, se mencionó que los pacientes con CIV y SD tienen un riesgo mayor de morbilidad que aquellos pacientes sin esta condición genética.

Por ejemplo, se encontró que los pacientes con SD tuvieron una presión pulmonar postoperatoria mayor ($p < 0.001$), una estancia hospitalaria más prolongada ($p < 0.001$), una mayor frecuencia de infección durante el postoperatorio ($p < 0.001$), de complicaciones respiratorias ($p < 0.001$), de bloqueo auriculoventricular permanente ($p < 0.001$) y de quilotórax ($p < 0.001$) en comparación con los pacientes sin SD.²³

En nuestro estudio se observó un mayor riesgo de complicaciones, sobre todo de origen pulmonar e infeccioso en los pacientes con SD. Se ha mencionado que los pacientes con SD con frecuencia presentan algún grado de hipotiroidismo subclínico que puede conllevar a una respuesta inmune anormal y que podría expresarse con anomalías en la maduración de linfocitos T o alteraciones en el sistema linfático. Por otra parte, cabe mencionar que estos pacientes con síndrome de Down frecuentemente padecen una obstrucción crónica de la vía aérea superior, un aumento en la producción de secreciones, y un mayor riesgo de presentar reflujo gastroesofágico, lo cual conduce a la aspiración crónica y con ello a daño pulmonar secundario.²³

Clase funcional y grado de hipertensión pulmonar en la morbilidad postoperatoria

El grado de clase funcional previo a la cirugía que presentaban los pacientes era clase funcional II en un 50 % de los casos y el 14.1% tenía una clase funcional IV. La clase funcional de los pacientes mejoró significativamente al momento de la primera revaloración en la consulta externa, en donde se encontró que la mayoría de los pacientes (62 %) tuvieron una clase funcional I. Sin embargo, esta mejoría fue menor al compararla con los resultados de Vázquez-Roque *et al.*, (2007) quienes reportaron para el periodo de 1997-2007 que antes de la cirugía, el 32.2 % tenía clase funcional II y durante el seguimiento el 96.1 % de los pacientes pasaron a clase funcional I. Una de las posibles explicaciones entre nuestro estudio y el estudio llevado a cabo por Vázquez-Roque *et al.* es que en dicho estudio fueron incluidos pacientes con tamaños pequeños y medianos del defecto, mientras que en nuestro estudio los tamaños del defecto fueron grandes (hasta 15 mm).²⁴

La clase funcional se correlacionó significativamente ($p < 0.01$) con un mayor número de días de estancia en la UTIP, intrahospitalaria y de horas de ventilación mecánica en la UTIP. Consideramos que este resultado es importante desde el punto de vista clínico, ya que predice el riesgo de una forma cuantitativa acerca de cuántos días en promedio un paciente podría permanecer hospitalizado, en UTIP o bajo ventilación mecánica, dependiendo de su clase funcional antes de la cirugía.

La caracterización de los signos y síntomas de la congestión venosa pulmonar, por la clase funcional en un niño con un defecto septal ventricular, es de utilidad para categorizar la severidad, puesto que se ha reconocido que las causas de la insuficiencia cardíaca en los niños son de etiología multifactorial y no se limitan a la presencia de disfunción ventricular. La insuficiencia cardíaca en los niños clasificada por clase funcional resulta útil para ir valorando el tratamiento médico de estos pacientes. Como se mostró en este estudio, su utilidad permitió predecir o estimar el tiempo de recuperación postquirúrgica del cierre de CIV.²⁵

Por otro lado, la hipertensión arterial pulmonar, que usualmente es el resultado de un corto circuito pulmonar sistémico grande y que con frecuencia lleva a falla ventricular derecha y a muerte temprana,²⁶ en nuestro estudio se presentó en su forma severa en el 45.3 % de los casos, mientras que se observó una significativa reducción (hasta un 10.9 %) para el postoperatorio al momento de la primera revaloración en la consulta externa. En nuestra serie no se encontró una diferencia significativamente estadística para el grado de hipertensión severa entre los pacientes con y sin síndrome de Down, lo cual ha sido reportado consistentemente en la literatura. No podemos descartar que existan diferencias en el grado de hipertensión pulmonar en niños con y sin SD debido al tamaño de muestra limitado de nuestro estudio.

Históricamente se ha establecido que a mayor tiempo de circulación extracorpórea (CEC), mayor tiempo de pinzamiento aórtico, el RACHS-1 y el uso de inotrópicos son factores asociados a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con cardiopatías congénitas. Sin embargo, en nuestro estudio dichos factores no resultaron significativamente estadísticos (cuadro II) para una mayor morbilidad.²⁷ Esto se ha visto también en otros estudios en los que la falta de asociación entre estos parámetros y una mayor morbimortalidad en los pacientes con CIV se ha debido a los avances en las técnicas quirúrgicas empleadas, a la experiencia del cirujano y de los intensivistas.²⁸⁻³⁰

La mitad de los pacientes en este estudio tuvieron una estancia en UTIP mayor a 72 horas, la cual es prolongada de acuerdo con otros estudios en los que se reporta que el promedio de estancia posoperatoria en UTIP de los pacientes con CIV aislada es de 1 a 2 días.²³ Al evaluar cuál de los factores clínicos o de laboratorio podrían influir en una estancia intrahospitalaria prolongada (> 72 horas), encontramos que los pacientes con un nivel de lactato al final de la CEC > 3mmol/L tienen un riesgo tres veces mayor de una estancia prolongada en la UTIP.

El lactato es considerado como un marcador de hipoperfusión regional o de un aumento de la demanda

metabólica. Un aumento en su concentración puede ser el resultado de la disminución de la perfusión tisular con caída en la saturación venosa mixta de oxígeno durante la CEC, en la entrega y extracción de oxígeno, sobre todo en la periferia, a pesar de que la presión de perfusión parezca adecuada o durante el proceso de recalentamiento haya un mal manejo o una mala respuesta a la anestesia. Un desajuste entre la demanda de oxígeno y la entrega se puede producir a nivel regional, pero el flujo sanguíneo regional es difícil de controlar durante la CEC. La salida de CEC, el tono vasomotor de varios órganos y la permeabilidad de la microcirculación se alteran durante el *bypass*. Además, las demandas metabólicas regionales pueden aumentar debido a la refrigeración y el recalentamiento no homogéneo y como consecuencia de la falta de oxígeno por hipoperfusión durante la CEC. La respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas y la liberación de hormonas de estrés endógenos que se producen durante la CEC también aumentarán la demanda metabólica regional, aunque no de manera específica, con un aumento o cambio en el nivel de lactato durante la CEC. Los órganos con más probabilidades de producir lactato en respuesta a la hipoperfusión o disminución de la extracción de oxígeno son el cerebro, el intestino, el hígado, los riñones y el músculo-esqueleto,³¹ por lo que el lactato es útil como indicador de supervivencia o mortalidad.

Conclusiones

En el presente estudio se identificaron factores pronóstico asociados a morbilidad en pacientes pediátricos postoperados de cierre de comunicación interventricular aislada. Aquellos pacientes con lactato sérico > 3mmol/L al final de la CEC, con síndrome de Down o con clasificación funcional grado II en adelante deben ser considerados como un subgrupo de alto riesgo para presentar una mayor frecuencia de morbilidad postoperatoria, ya que fueron asociados significativamente con una mayor estancia en terapia intensiva, en hospitalización y tuvieron mayor necesidad de ventilación mecánica asistida.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano Del Seguro Social, por el apoyo para la realización del presente trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Insa Albert B, Malo Concepción P. Capítulo 5. Comunicación interventricular. En: Zabala Argüelles JI. coord. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica. p. 237-53. Disponible en: <http://www.telecardiologo.com/descargas/34697.pdf>
- Zhao QM, Ma XJ, Jia B, Huang GY. Prevalence of congenital heart disease at live birth: an accurate assessment by echocardiographic screening. *Acta Paediatr.* 2013; 102(4):397-402. doi: 10.1111/apa.12170.
- The Society of Thoracic Surgeons [Internet]. STS National Database. STS Congenital Heart Surgery Data Summary July 2006 - June 2010. [aproc. 2p.] Disponible en http://www.sts.org/sites/default/files/documents/STSCONG-ChildrenSummary_Fall2010.pdf.
- Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80(2):133-40.
- Vega Rivero T, González Ojeda G, Llanes Camacho MC, Ley Vega L, Gari Llanes M, García Nobrega Y. Morbilidad y mortalidad por cardiopatías congénitas en lactantes. Villa Clara, años 2006-2010. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2011;5(4). Disponible en http://www.actamedica.sld.cu/r4_11/lactantes.htm
- McDaniel NL, Gutgesell HP. Ventricular septal defects. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss & Adams' Heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 669-83.
- Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun;39(12):1890-900.
- Deng K, Liu Z, Lin Y, Mu D, Chen X, Li J, et al. Periconceptional paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013 Apr;97(4):210-6.
- Baker EJ, Leung MP, Anderson RH, Fischer DR, Zuberbuhler JR. The cross sectional anatomy of ventricular septal defects: a reappraisal. *Br Heart J.* 1988;59(3): 339-51.
- López-Ruiz N, Ramírez-Gil L, Escobar-Quijano C, Durango-Gutiérrez L, Franco-Jaramillo G. Comunicación interventricular en adultos: experiencia quirúrgica de 15 años en un centro cardiovascular colombiano. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(1):24-30.
- McCarthy KP, Ho SY, Anderson RH. Categorisation of ventricular septal defects: review of the perimembranous morphology. *Images Paediatr Cardiol.* 2000 Apr-Jun;2(2): 24-40.
- Corno AF, Kandakure PR, Dhannapuneni RR, Gladman G, Venugopal P, Alphonso N. Multiple ventricular

- septal defects: a new strategy. *Front Pediatr*. 2013 Jul 31;1:16. doi: 10.3389/fped.2013.00016.
13. Corno AF. Congenital heart defects. Decision making for surgery: Common defects. Heidelberg: Steinkopff; 2003. pp. 33-44.
 14. Fouilloux V, Bonello B, Gran C, Fraise A, Macé L, Kreitmann B. Periventricular closure of muscular ventricular septal defects in infants with echocardiographic guidance only. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012 Oct 1;3(4):446-51. doi:10.1177/2150135112447958.
 15. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. London, UK: CRC; 2004. pp. 242-55.
 16. Titus JL, Daugherty GW, Edwards JE. Anatomy of the atrioventricular conduction system in ventricular septal defect. *Circulation*. 1963 Jul;28:72-81.
 17. Soto B, Becker AE, Moulart AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J*. 1980;43(3):332-43.
 18. Ando M, Takao A. Pathological anatomy of ventricular septal defect associated with aortic valve prolapse and regurgitation. *Heart Vessels*. 1986;2(2):117-26.
 19. Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations. 2nd ed. New York: Wiley; 2001. p. 197.
 20. Gumbiner CH, Takao A. Ventricular septal defect. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. The science and practice of pediatric cardiology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 1119.
 21. Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 18;50(12):1189-95.
 22. Sondheimer HM, Rahimi-Alangi K. Current management of ventricular septal defect. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 3:131-5.
 23. Fudge JC Jr, Li S, Jaggars J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):315-22.
 24. Vázquez Roque FJ, González Díaz A, Lagomasino Hidalgo A, González Alfonso O, Plasencia Pérez M et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la comunicación interventricular. Nuestra experiencia en 10 años de trabajo. *RAACV*. 2009 Ene-Abr;7(1): 24-37.
 25. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circulation Heart Fail*. 2009 Sep;2(5):490-8.
 26. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 21;120(2):198-204.
 27. Kang N, Cole T, Tsang V, Elliott M, de Leval M. Risk stratification in paediatric open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Jul;26(1):3-11.
 28. Richardson JV, Schieken RM, Lauer RM, Stewart P, Doty DB. Repair of large ventricular septal defects in infants and small children. *Ann Surg*. 1982;195(3):318-22.
 29. Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1994;124(3):461-6.
 30. Hardin JT, Muskett AD, Canter CE, Martin TC, Spray TL. Primary surgical closure of large ventricular septal defects in small infants. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):397-401.
 31. Muñoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(1):55-62.