



# Factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos de cirugía cardiaca

Ramón Raúl Marín-Vivas,<sup>a</sup> Cecilio Ernesto Saldivar-Müller,<sup>a</sup> Cecilia Consuelo Sánchez- Bañuelos,<sup>b</sup> Janet Flores-Lujano,<sup>b</sup> Juan Carlos Núñez-Enríquez<sup>b</sup>

## Prognostic factors of postoperative severe hyperglycemia after cardiac surgery in pediatric patients

**Background:** Patients who underwent surgery for congenital heart disease requiring cardiopulmonary bypass (CPB) have metabolic complications, like hyperglycemia, which is associated to a greater postoperative morbidity and mortality. Our objective was to identify predictors of severe postoperative hyperglycemia ( $\geq 200$  mg/dL) in pediatric patients after cardiopulmonary bypass.

**Methods:** A case-control study was conducted from January 1 to December 31, 2014. We included all pediatric patients undergoing cardiac surgery attended at postoperative care in a pediatric intensive care unit from a third level hospital. The dependent variable was severe postoperative hyperglycemia ( $\geq 200$  mg/dL). An unconditional logistic regression analysis was performed and confidence intervals of 95% (95% CI) were calculated to identify the most important and independent predictors associated with severe postoperative hyperglycemia.

**Results:** The frequency of severe postoperative hyperglycemia in our sample was 45.9%, being the most important and independent predictors the cyanotic heart disease ( $p = 0.04$ ), postoperative serum lactate levels of more than 3 mmol/L ( $p = 0.001$ ) and a level of deep hypothermia ( $< 25^\circ\text{C}$ ) during perfusion ( $p = 0.01$ ). The frequency of severe postoperative hyperglycemia was high in the studied population.

**Conclusions:** It is important to carry out systematic monitoring of postoperative blood glucose in order to timely detect and treat these patients.

### Keywords Palabras clave

Hyperglycemia	Hiperglucemia
Cardiac surgery	Cirugía cardiaca
Child	Niño
Intensive care	Terapia intensiva
Congenital heart defects	Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas tienen una prevalencia a nivel mundial que va de 2.1 a 12.3 por 1000 recién nacidos y como causa de muerte infantil se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años; con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10 000 a 12 000 niños nacen con algún tipo de malformación cardiaca y entre las cardiopatías congénitas que requieren de circulación extracorpórea se encuentran la comunicación interventricular, la comunicación interauricular, el canal atrio ventricular, la tetralogía de Fallot, la conexión anómala de venas pulmonares, la trasposición de grandes vasos, el ventrículo único y el ventrículo izquierdo hipoplásico, entre otras.<sup>1</sup>

El periodo postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca se caracteriza por una respuesta intensa al estrés con activación de la cascada inflamatoria y de los sistemas inmunológico y neuroendocrino, lo cual favorece el desarrollo de complicaciones metabólicas como la hiperglucemia.<sup>2</sup> Entre los factores relacionados con la aparición de hiperglucemia en el postoperatorio de estos pacientes se encuentran la elevación de hormonas contrarreguladoras, el uso de productos sanguíneos con contenido de glucosa, la administración de catecolaminas exógenas y el uso de glucocorticoides, entre otros.<sup>3,4</sup>

Se ha referido además que un nivel óptimo de glucemia postoperatoria después de una cirugía cardiaca en pacientes pediátricos debe estar entre 110 y 126 mg/dL y que niveles de más de 126 mg/dL y de 200 mg/dL deben ser considerados como hiperglucemia e hiperglucemia severa postoperatorias, respectivamente.<sup>5</sup>

Desde hace varios años se ha estudiado si existe asociación entre la hiperglucemia postoperatoria y el riesgo de complicaciones graves que pueden comprometer la vida de los niños que fueron intervenidos de cirugía cardiaca;<sup>6,7</sup> sin embargo, los estudios en población pediátrica son escasos o no son lo suficientemente concluyentes, lo cual conlleva a que en muchas ocasiones se extrapole la información obtenida de estudios realizados en adultos.<sup>8,9,10,11,12</sup> Por lo tanto, la identificación de los factores predictores específicos para este desenlace permitirá que se detecte de manera temprana y oportuna a aquellos pacientes en mayor

<sup>a</sup>Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

<sup>b</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

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

Comunicación con: Juan Carlos Núñez-Enríquez

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451

Correo electrónico: jcarlos\_nu@hotmail.com

Recibido: 22/10/2015

Aceptado: 14/02/2017

**Introducción:** los pacientes postoperados de cardiopatía congénita que requieren circulación extracorpórea (CEC) presentan complicaciones metabólicas, como la hiperglucemia severa, que se asocia a mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria. El objetivo fue determinar la frecuencia y los factores asociados a hiperglucemia postoperatoria severa ( $\geq 200$  mg/dL) en pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea.

**Métodos:** se realizó un estudio de casos y controles del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos de cirugía cardíaca atendidos en el postoperatorio de una unidad de terapia intensiva pediátrica de un hospital de tercer nivel. La variable dependiente fue la hiperglucemia postope-

ratoria severa (HPS) ( $\geq 200$  mg/dL). Se hizo un análisis de regresión logística no condicional y se obtuvieron intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a fin de identificar los predictores más importantes relacionados con HPS.

**Resultados:** la frecuencia de HPS fue de 45.9% y los predictores independientes más importantes fueron las cardiopatías cianógenas ( $p = 0.04$ ), el lactato sérico postbomba  $> 3$  mmol/l ( $p = 0.001$ ) y la hipotermia profunda  $< 25$  °C durante la perfusión ( $p = 0.01$ ). La frecuencia de HPS fue alta en la población estudiada.

**Conclusión:** se debe llevar a cabo de forma sistemática la monitorización de la glucemia postoperatoria con la finalidad de detectar y tratar oportunamente a estos pacientes.

## Resumen

riesgo de presentar hiperglucemia postoperatoria tras haber sido sometidos a corrección de su cardiopatía mediante el uso de circulación extracorpórea, con la finalidad de monitorizarlos estrechamente y tratarlos de forma oportuna. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea.

## Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el grupo de pacientes postoperados de cardiopatía congénita que requirieron de circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. Los casos correspondieron a aquellos pacientes que desarrollaron hiperglucemia severa ( $\geq 200$  mg/dL) durante el postoperatorio. Los controles fueron aquellos pacientes que no desarrollaron dicha complicación en ningún momento durante su hospitalización postoperatoria. Se incluyeron pacientes mayores de un mes de edad y menores de 17 años de edad, cumplidos al momento de la cirugía. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieron terapia continua con esteroides inmediatamente antes del momento de la cirugía, así como aquellos con antecedentes previos a la cirugía de diabetes mellitus, sepsis, infección, disfunción hepática o renal. Previa autorización por parte del Comité Local de Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los pacientes registrados y sesionados durante el periodo de estudio por el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó la revisión de los expedientes clínicos para registrar las variables de estudio. Se elaboró la hoja de recolección de datos y se construyó la base de datos en el programa Excel, en el que se capturó la

información obtenida. Las variables de estudio fueron: sexo del paciente, edad al momento de la cirugía, tipo de cardiopatía de acuerdo con la presencia/ausencia de cianosis y de flujo pulmonar aumentado/disminuido, estado nutricional al momento de la cirugía, presencia/ausencia de síndrome de Down, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, temperatura mínima y nivel de hipotermia durante la circulación extracorpórea, nivel de lactato sérico postbomba, nivel de glucosa sérica durante las primeras 72 horas después de la cirugía cardíaca, tiempo de ventilación mecánica asistida, tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), tiempo de estancia intra-hospitalaria, uso de insulina, tiempo de administración de la insulina, presencia/ausencia de lesiones residuales y complicaciones infecciosas o neurológicas durante el postoperatorio inmediato (primeras 72 horas).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 21. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central, dependiendo de la distribución de las variables; posteriormente, se realizó un análisis bivariado mediante chi cuadrada,  $t$  de Student y  $U$  de Mann Whitney para las variables cualitativas y cuantitativas. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística no condicional y se calcularon intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

En el presente estudio se incluyeron un total de 61 pacientes pediátricos atendidos en la UTIP del hospital mencionado, los cuales fueron intervenidos de cirugía cardíaca en el periodo referido y cumplían con los criterios de selección. El 60.7% ( $n = 37$ ) eran del sexo masculino y 52.5% ( $n = 32$ ) tenían menos de dos años de edad, con una mediana de edad de 22 meses

(rango 2-104) al momento de la cirugía. En cuanto al estado nutricional de los pacientes, el 55.7% ( $n = 34$ ) tenía algún grado de desnutrición, calculado este de acuerdo con las tablas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) del año 2000 (cuadro I).

Las cardiopatías estudiadas se clasificaron según la presencia o ausencia de cianosis (saturación  $< 90\%$ ), o si se trataba de una cardiopatía de flujo pulmonar

aumentado o disminuido. Cabe mencionar que la mayoría de las cardiopatías (50.8%) con flujo pulmonar aumentado no presentaron cianosis (comunicación interventricular, interauricular, conducto arterioso permeable, etcétera) (figura 1).

Se recolectó la información de la temperatura mínima durante la perfusión. La mediana de temperatura mínima fue de  $26^{\circ}\text{C}$  (rango de  $14\text{--}34^{\circ}\text{C}$ ). Asimismo, se clasificó el nivel de hipotermia de los

**Cuadro I** Resultados del análisis descriptivo para las variables clínicas de la población estudiada y a partir de estratificar según la presencia o ausencia de hiperglucemia severa posquirúrgica

Variables		Población total (n = 61)		Hiperglucemia severa (≥ 200 mg/dL)				p	
		n	%	No (controles)		Sí (casos)			
				n	%	n	(%)		
Sexo									
	Masculino	37	60.7	21	50	16	43.3	0.40	
	Femenino	24	39.3	12		12	50		
Edad									
	> 2 años	29	47.5	16	55.1	13	44.9	0.54	
	< 2 años	32	52.5	17	53.1	15	46.9		
Estado nutricional									
	Normal	27	44.3	15	55.6	12	44.4 52.9	0.58	
	Desnutrición leve	17	27.9	8	47.1	9	46.7		
	Desnutrición moderada	15	24.6	8	53.3	7			0.89
	Desnutrición severa	2	3.2	2	100	—			0.99
Tipo de cardiopatía									
	Hipoflujo con cianosis	18	29.5	8	44.5	10	55.5	0.44	
	Hipoflujo sin cianosis	3	4.9	3	100	0	---		0.25
	Hiperflujo con cianosis	9	14.8	3	33.3	6	66.7		0.58
	Hiperflujo sin cianosis	31	50.8	19	61.3	12	38.7		0.99
Nivel de hipotermia (°C)									
	Leve (32-34)	11	18	7	63.6 75	4	36.4 25	—	
	Moderada (26-31)	20	32.8	15	38.5	5	61.5	0.50	
	Profunda (15-25)	26	42.6	10	25	16	75	0.16	
	Profunda con PC (15-25)	4	6.6	1		3		0.20	
Hiperglucemia severa postoperatoria									
	No	33	54.1	—		—		—	
	Sí	28	45.9						
Complicaciones durante la cirugía									
	No	53	83.9	31	58.5	22	41.5	0.08	
	Sí	8	13.1	2	25	6	75		
Uso de inotrópicos									
	No	3	4.9	2	66.7	1	33.3	0.56	
	Sí	58	95.1	31	53.5	27	46.5		
Presencia de defecto residual									
	No	54	88.5	29	53.7	25	46.3	0.59	
	Sí	7	11.5	4	57.1	3	42.9		
Uso de insulina									
	No	44	72.1	33	75	11	25	< 0.01	
	Sí	17	27.9	0		17	100		

PC = paro cardiorrespiratorio

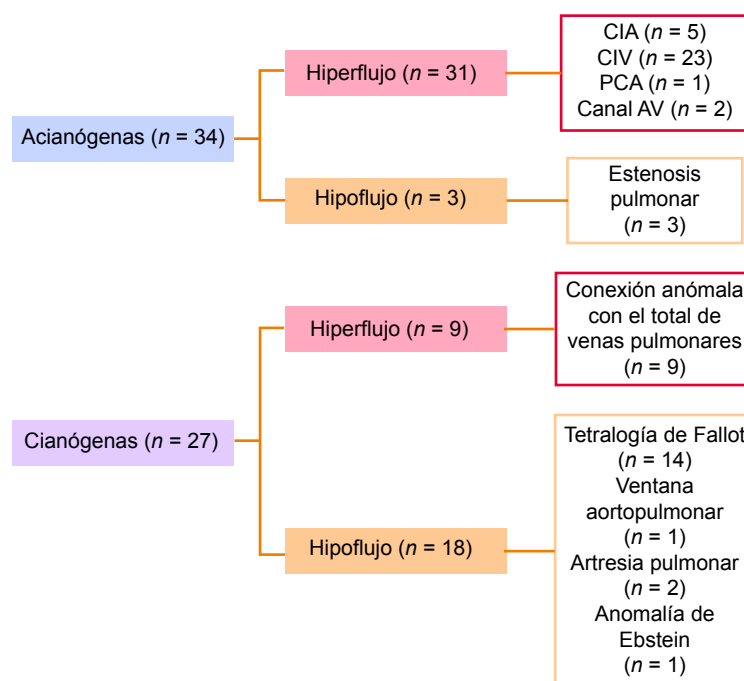
pacientes en leve (32-34 °C), moderado (26-31 °C), profundo (15-25° C) y profundo con paro cardiorrespiratorio y el 49.2% de los pacientes ( $n = 30$ ) presentó un nivel de hipotermia profundo. La mediana del tiempo de circulación extracorpórea fue de 105 min (rango 44-240 min) y la de pinzamiento aórtico de 51 min (rango 9-133 min) (cuadro II). Se reportó en el expediente clínico que el 13.1% ( $n = 8$ ) de los pacientes había presentado alguna complicación durante la cirugía. Las complicaciones reportadas fueron del tipo de bloqueo auriculoventricular completo ( $n = 3$ ), paro cardiorrespiratorio ( $n = 2$ ) y fibrilación ventricular ( $n = 3$ ). Los pacientes que no requirieron de inotrópicos durante o después de la cirugía ( $n = 3$ ) tenían diagnóstico de atresia pulmonar ( $n = 1$ ) y de comunicación interauricular ( $n = 2$ ).

El 45.9% ( $n = 28$ ) de los pacientes presentó hiperglucemia postoperatoria severa ( $\geq 200$  mg/dL) durante su estancia en la UTIP. Los predictores independientes más importantes para la presencia de hiperglucemia severa postoperatoria en los pacientes estudiados fueron las cardiopatías cianógenas ( $p = 0.04$ ), el lactato sérico postbomba  $> 3$  mmol/L ( $p = 0.001$ ) y un nivel de hipotermia profunda ( $p = 0.01$ ) (cuadro III). Por otra parte, encontramos una frecuencia baja (del 8.2%,  $n = 5$ ) para crisis convulsivas postoperatorias y del 67.2 % ( $n = 41$ ) para infección posquirúrgica sin encontrar alguna asociación estadísticamente significativa con hiperglucemia severa ( $> 200$  mg/dL).

## Discusión

La frecuencia de hiperglucemia severa postoperatoria fue alta en la población estudiada. Por esta razón, es importante que se lleve a cabo de forma sistemática la monitorización de la glucemia postoperatoria con la finalidad de detectar y tratar oportunamente a los pacientes con hiperglucemia severa.<sup>8,9,10,11</sup>

**Figura 1** Clasificación de las cardiopatías congénitas de acuerdo a presencia/ausencia de cianosis y flujo pulmonar aumentado/disminuido



CIA = comunicación interauricular; CIV = comunicación interventricular; PCA = persistencia de conducto arterioso; AV = atrioventricular

El presente estudio permitió identificar factores predictores independientes para hiperglucemia severa postoperatoria en una subpoblación de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca. Aquellos pacientes con cardiopatías cianógenas, un nivel de lactato sérico postbomba  $> 3$  mmol/L y con un nivel de hipotermia profunda se encuentran en un riesgo elevado para el desarrollo de esta complicación durante el postoperatorio.

Tanto la hiperglucemia como la elevación del lactato sérico (hiperlactatemia) sugieren alteraciones en el

**Cuadro II** Análisis descriptivo de variables cuantitativas de la población en estudio

Variables	Mediana	Mín-máx	Casos		Controles	
			Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx
Antes de la cirugía						
Edad (en meses)	22	2-104	25	2-67	19	4-104
Durante la cirugía						
Tiempo CEC (en min)	105	44-240	117	80-205	108	49-240
Tiempo de pinzamiento aórtico (en min)	51	9-133	60.5	9-101	47	12-133
Temperatura mínima	26	14-34	22	14-33	26	16-34
Tiempo de cirugía (en min)	210	110-480	212	165-480	210	110-325
Durante el postoperatorio						
Lactato postbomba (en mmol/L)	3	1.3-11.5	4.1	1.6-8.3	2.3	1.3-11.5

CEC = circulación extracorpórea; Mín-máx = valores de los rangos mínimo y máximo

**Cuadro III** Análisis de regresión logística para identificar factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita que requirieron de circulación extracorpórea

Variable	RM	IC 95%	p
Edad (< 2 años)	1.59	0.32-7.76	0.56
Sexo masculino	2.87	0.61-13.55	0.18
Cardiopatía cianógena	6.32	1.03-38.7	0.04
Tiempo de circulación extracorpórea (> 90 minutos)	0.64	0.08-4.66	0.65
Tiempo de pinzamiento aórtico (> 60 minutos)	0.41	0.07-2.36	0.32
Lactato postbomba ( $\geq 3$ mmol/L)	12.21	2.61-57.08	< 0.01
Hipotermia profunda ( $\leq 25$ °C)	9.49	1.54-58.55	< 0.01

RM = razón de momios; IC 95% = intervalo de confianza al 95%

metabolismo celular y se observan frecuentemente en pacientes graves.<sup>13</sup> La acidosis láctica ha sido reportada como un indicador de mal pronóstico en pacientes pediátricos, incluidos aquellos que se encuentran en recuperación postoperatoria por un *bypass* cardiopulmonar, lo cual se encuentra relacionado posiblemente con la falla circulatoria y con una alteración en la entrega de oxígeno a nivel tisular.<sup>14</sup> El lactato es un producto final de la glucólisis anaerobia. Cuando el oxígeno se encuentra disponible el piruvato entra a la mitocondria y sufre descarboxilación oxidativa, la cual no sería posible en condiciones de anaerobiosis y lleva a la formación de lactato, el cual puede también entrar al ciclo de Cori y ser convertido a glucosa.<sup>15</sup>

Recientemente se ha reportado que el subgrupo de pacientes con hiperglucemia postoperatoria que además presentan niveles elevados de lactato sérico postoperatorios se benefician con el tratamiento a base de insulina. En nuestro estudio un total de 20 pacientes (32.8%) presentaron hiperglucemia e hiperlactatemia > 3 mmol/L, de los cuales la mayoría (70%) recibió tratamiento con insulina.<sup>2,16</sup> Sin embargo, entre los pacientes que no recibieron insulina dentro del subgrupo hiperlactatemia-hiperglucemia, el 83.3% ( $n = 5$ ) presentaron infección postquirúrgica y el 66.7% ( $n = 2$ ) tuvieron un tiempo de ventilación mecánica > 72 horas. Lo anterior nos permitió identificar un área de oportunidad importante para iniciar de manera oportuna el tratamiento con insulina en pacientes con hiperglucemia severa/hiperlactatemia postoperatorias en pacientes pediátricos intervenidos de

cirugía cardíaca con la finalidad de evitar en la medida de lo posible complicaciones como las infecciones o un tiempo de ventilación prolongado. Esto, sin dejar de hacer notar que el tratamiento con insulina conlleva el riesgo de hipoglucemia en hasta el 25% de los pacientes críticamente enfermos con hiperglucemia.<sup>17</sup>

## Conclusión

La hiperglucemia severa postoperatoria fue una complicación metabólica altamente frecuente en los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron el uso de circulación extracorpórea. Además, con el presente estudio se pudieron identificar factores predictores independientes, los cuales estuvieron asociados a un mayor riesgo de hiperglucemia severa, como un nivel de lactato sérico de más de 3 mmol/L, las cardiopatías cianógenas y un nivel de hipotermia profunda. Esto permite detectar subgrupos de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca con alto riesgo de presentar hiperglucemia postoperatoria severa.

**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 que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Samánek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival and quality of life. *Cardiol Young*. 2000 May;10(3):179-85.
- Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jul-Aug;27(4):408-13.
- Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):173-9.
- Vanhorebeek I, Langouche L, van den Berghe G. Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest*. 2007 Jul;132(1):268-78.

5. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, Gauvreau K, Agus MS, Scheurer MA, et al. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation*. 2008 Nov 25; 118(22):2235-42.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
7. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009 Apr 14;180(8):821-7.
8. Rossano JW, Taylor MD, Smith EO, Fraser CD Jr, McKenzie ED, Price JF, et al. Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: hyperglycemia is not associated with adverse events. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;135(4):739-45.
9. Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2006 Jul;7(4):351-5.
10. De Ferranti S, Gauvreau K, Hickey PR, Jonas RA, Wypij D, du Plessis A, et al. Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1345-52.
11. Ballweg JA, Wernovsky G, Ittenbach RF, Bernbaum J, Gerdes M, Gallagher PR, et al. Hyperglycemia after infant cardiac surgery does not adversely impact neurodevelopmental outcome. *Ann Thorac Surg*. 2007 Dec;84(6):2052-8.
12. Nicolson SC, Jobes DR, Zucker HA, Steven JM, Schreiner MS, Betts EK. The effect of administering or withholding dextrose in pre-bypass intravenous fluids on intraoperative blood glucose concentrations in infants undergoing hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992 Jun;6(3):316-8.
13. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med*. 2003 Feb; 29(2):286-91.
14. Park R, Arief AI. Lactic acidosis: current concepts. *Clin Endocrinol Metab*. 1983 Jul;12(2):339-58.
15. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005 Sep-Oct;20(5):255-71.
16. Cabrera AG, Prodhan P, Bhutta AT. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Mar;25(2):88-94.
17. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009 Feb 14;373(9663):547-56.