

ORIGINAL

Neurodesarrollo a los 2 años en cardiopatía congénita: utilidad pronóstica de los marcadores de daño cerebral[☆]



Laia Vega Puyal^{a,*}, Elisa Llurba^{b,c,d,e}, Queralt Ferrer^{e,f}, Paola Dolader Codina^{e,f}, Olga Sánchez García^{b,c}, Alba Montoliu Ruiz^f y Joan Sanchez-de-Toledo^{g,h,i}

^a Hospital Universitari Dexeus, Grupo Quirónsalud, Barcelona, España

^b Women and Perinatal Health Research Group, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

^c Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS-SAMID) (RD21/0012/0001), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^e Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^f Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^g Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^h iCare4Kids Research Group; Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

ⁱ Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EE. UU.

Recibido el 14 de julio de 2023; aceptado el 17 de octubre de 2023

Disponible en Internet el 7 de diciembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Neurodesarrollo;
Cardiopatía
congénita;
Biomarcadores;
S100B;
Enolasa neuronal
específica

Resumen

Introducción: En la actualidad, las alteraciones del neurodesarrollo son la complicación más frecuente en los pacientes con cardiopatía congénita (CC) en edad escolar. Analizamos la incidencia de eventos neurológicos agudos (ENA) en pacientes con CC sometidos a cirugía cardíaca y la utilidad de los neuromarcadores para predecir el neurodesarrollo.

Métodos: Estudio prospectivo observacional en recién nacidos (RN) con CC diagnosticada prenatalmente, y sometidos a cirugía el primer año de vida. Se evaluaron: 1) biomarcadores sanguíneos de lesión cerebral (S100B, enolasa neuronal específica) en sangre de cordón y periquirúrgicos; 2) datos clínicos y analíticos perinatales y periquirúrgicos; 3) tratamientos y complicaciones, y 4) neurodesarrollo (escala de Bayley III) a los 2 años.

Resultados: Se incluyeron 84 RN con CC de diagnóstico fetal, confirmada posnatalmente, sometidos a cirugía cardíaca en el primer año de vida. Diecisiete pacientes tenían corazón univentricular, 20 pacientes obstrucción izquierda y 10 síndromes genéticos. Fallecieron en el

[☆] Presentación en reuniones: parte de este estudio fue presentado en el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal/VII Congreso de Enfermería Neonatal que tuvo lugar del 2 al 4 de octubre de 2019 en Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laivegapuyal@gmail.com (L. Vega Puyal).

periodo posquirúrgico 5 pacientes (5,9%) y 9 pacientes presentaron ENA (10,7%). Las puntuaciones medias en el test de Bayley III fueron normales, pero el 31% tuvieron alteración cognitiva, motora o en el lenguaje. Los pacientes con síndromes genéticos, ENA y CC univentriculares tuvieron peor neurodesarrollo. La elevación de S100B en el postoperatorio inmediato se correlacionó con peores puntuaciones.

Conclusiones: Los pacientes con CC sometidos a cirugía tienen mayor riesgo de sufrir alteraciones del neurodesarrollo. Los pacientes con síndromes genéticos o corazones univentriculares presentan peores resultados. Presentar ENA posquirúrgico puede contribuir a peores resultados. Niveles de S100B elevados en el postoperatorio se correlacionan con peores resultados en los test de neurodesarrollo a los 2 años. Series con más pacientes y con seguimiento a largo plazo nos ayudarán a definir el papel de estos biomarcadores de lesión cerebral en la predicción del neurodesarrollo en pacientes sometidos a cirugía de CC.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Neurodevelopment;
Congenital heart
disease;
Biomarkers;
S100B;
Neuron-specific
enolase

Neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease: Usefulness of biomarkers of brain injury

Abstract

Introduction: At present, neurodevelopmental abnormalities are the most frequent type of complication in school-aged children with congenital heart disease (CHD). We analysed the incidence of acute neurologic events (ANEs) in patients with operated CHD and the usefulness of neuromarkers for the prediction of neurodevelopment outcomes.

Methods: Prospective observational study in infants with a prenatal diagnosis of CHD who underwent cardiac surgery in the first year of life. We assessed the following variables: (1) serum biomarkers of brain injury (S100B, neuron-specific enolase) in cord blood and preoperative blood samples; (2) clinical and laboratory data from the immediate postnatal and perioperative periods; (3) treatments and complications; (4) neurodevelopment (Bayley-III scale) at age 2 years.

Results: The study included 84 infants with a prenatal diagnosis of CHD who underwent cardiac surgery in the first year of life. Seventeen had univentricular heart, 20 left ventricular outflow obstruction and 10 genetic syndromes. The postoperative mortality was 5.9% (5/84) and 10.7% (9/84) patients experienced ANEs. The mean overall Bayley-III scores were within the normal range, but 31% of patients had abnormal scores in the cognitive, motor or language domains. Patients with genetic syndromes, ANEs and univentricular heart had poorer neurodevelopmental outcomes. Elevation of S100B in the immediate postoperative period was associated with poorer scores.

Conclusions: Children with a history of cardiac surgery for CHD in the first year of life are at risk of adverse neurodevelopmental outcomes. Patients with genetic syndromes, ANEs or univentricular heart had poorer outcomes. Postoperative ANEs may contribute to poorer outcomes. Elevation of S100B levels in the postoperative period was associated with poorer neurodevelopmental outcomes at 2 years. Studies with larger samples and longer followups are needed to define the role of these biomarkers of brain injury in the prediction of neurodevelopmental outcomes in patients who undergo surgery for management of CHD.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La mortalidad en cardiopatía congénita (CC) ha disminuido en las últimas décadas. Más del 85% de estos pacientes alcanzan la edad adulta. Este aumento de la supervivencia ha puesto de manifiesto comorbilidades que impactan de forma negativa en su calidad de vida¹. Las alteraciones del neurodesarrollo se han convertido en la comorbilidad

más frecuente en pacientes con CC en edad escolar². Los eventos neurológicos agudos (ENA) o complicaciones neurológicas se han identificado como una de las comorbilidades más temidas en pacientes con CC, pero no está bien identificado su papel pronóstico en el neurodesarrollo a largo plazo³.

Las alteraciones en el neurodesarrollo responden a etiología multifactorial con factores prenatales, neonatales

y perioperatorios contribuyendo al pronóstico neurológico final^{4–6}. En las últimas décadas se han estudiado diversas herramientas con el fin de determinar precozmente el mal pronóstico neurológico, entre ellas el estudio de biomarcadores de daño cerebral en relación a eventos neurológicos y a alteraciones neurológicas a largo plazo^{7,8}.

Presentamos los resultados de nuestro estudio diseñado para identificar los factores de riesgo de las alteraciones del neurodesarrollo en los recién nacidos (RN) con CC y sometidos a cirugía cardíaca. Los objetivos de este estudio son: a) evaluar la incidencia de los ENA en los pacientes con CC compleja y sometidos a cirugía cardíaca, b) evaluar el neurodesarrollo a los 2 años de vida de una cohorte de niñas y niños con CC compleja sometidos a cirugía cardíaca y c) analizar la utilidad de biomarcadores de daño cerebral medidos durante el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca para predecir la aparición de los ENA en el postoperatorio y el mal pronóstico en el neurodesarrollo.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron a RN con CC diagnosticada durante el periodo fetal y sometidos a cirugía cardíaca en el primer año de vida en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón. El periodo de reclutamiento fue de 4 años (de 2012 a 2016 para las gestantes y de 2013 a 2017 para los RN). Se excluyeron: óbitos fetales, alteraciones genéticas prenatales y RN con otras malformaciones congénitas mayores.

La cohorte estudiada está incluida en un estudio multicéntrico, en el que se reclutaron y analizaron gestantes con fetos sanos y gestantes con fetos con CC, cuya metodología de estudio ha sido previamente definida⁹. Se analizaron datos demográficos, variables clínicas, datos analíticos, variables relacionadas con el tratamiento, se registraron complicaciones posquirúrgicas y se midieron biomarcadores de lesión cerebral en sangre. La evaluación del neurodesarrollo se realizó a los 2 años de vida mediante un test de desarrollo neuroconductual (test de Bayley III).

Variables clínicas y demográficas

Se recogieron variables clínicas y analíticas relacionadas con el periodo posnatal y perquirúrgico: género, edad gestacional, prematuridad, somatometría, percentiles y Z score de peso y perímetro craneal, tipo de corrección quirúrgica, edad a la cirugía, puntuaciones en las escalas de mortalidad quirúrgica, tiempo de circulación extracorpórea (CEC) y alteraciones genéticas de diagnóstico posnatal. En todos los casos se realizó una ecocardiografía posnatal para confirmación del diagnóstico prenatal. Los RN fueron clasificados en función de su anatomía y comportamiento fisiológico (univentricular [UV] o biventricular [UV]) y en función de si existía obstrucción al flujo sistémico (OS vs. No OS), en 4 grupos. Además, fueron clasificados según el grado de cianosis, en 3 grupos: 1) no cianosis, 2) cianosis neonatal moderada (o no TGA) y 3) cianosis correspondiente a la cianosis de la transposición de grandes arterias (TGA), tal y como ha sido previamente publicado por otros autores^{5,8,10}.

Tratamientos, complicaciones y eventos neurológicos agudos

Se recogieron las variables relacionadas con los cuidados postoperatorios, los tratamientos recibidos y las complicaciones posquirúrgicas, incluyendo los ENA. Se recogieron las puntuaciones de los pacientes en la escala de riesgo de mortalidad al ingreso en la UCI, la duración de la ventilación mecánica, el uso de fármacos vasoactivos, la estancia en la UCI, la estancia hospitalaria, el requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés) tras la cirugía, las complicaciones durante el postoperatorio y la mortalidad posquirúrgica.

Los ENA fue definido como la aparición de hemorragia intracraneal, infarto cerebral, trombosis de senos venosos, presencia de convulsiones clínicas, eléctricas o ambas, o muerte encefálica. Para el diagnóstico de los ENA se utilizaron las pruebas de diagnóstico por la imagen realizadas según el criterio del equipo clínico. No se incluyeron cambios crónicos en la definición de los ENA. Cuando estuvo disponible, se compararon con imágenes previas para verificar el momento de los hallazgos radiológicos.

Se recogieron diagnósticos de sospecha o confirmación de alteraciones genéticas posnatales y su relación descrita previamente o no con alteraciones en el neurodesarrollo.

Biomarcadores de daño cerebral

Se analizaron los valores de 2 biomarcadores de lesión cerebral: proteína S100B y enolasa neuronal específica (NSE). Se recogieron muestras sanguíneas en 4 periodos: 1) posnatal inmediato (sangre de cordón), 2) inmediatamente antes de la cirugía, 3) al ingreso en la UCI tras la cirugía y 5) a las 24 h del ingreso en la UCI tras la cirugía. Las muestras se obtuvieron de un catéter central o arterial existente y se extrajo la mínima cantidad necesaria (tubo de EDTA, 0,5 ml). Las muestras se procesaban separando el plasma mediante centrifugación a 1.400 g/durante 10 min/a 4 °C. Inmediatamente después se congelaban a –80 °C hasta realizar las determinaciones. Los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) se realizaron por duplicado utilizando kits comerciales (BlueGene Biotech CO. Ltd, Shanghai, China). Los valores mínimos detectables en los ensayos fueron 50 pg/ml para S100B y 0,5 ng/ml para NSE.

Seguimiento mediante test neuroconductual

Se analizaron los resultados de los test neuroconductuales realizados a los 2 años (test de Bayley III). El test de Bayley III evalúa 5 áreas del desarrollo: cognitiva, lenguaje, motora, socioemocional y comportamiento adaptativo. Ofrece unas puntuaciones según la respuesta o comportamiento del niño que se transforman a escalas y puntuaciones compuestas que son ajustadas para la edad del paciente. Los resultados se comparan con puntuaciones normativas que van de 40 a 160 puntos, con la media en 100 puntos y una desviación estándar (DE) de 15 puntos. Los valores por debajo de 85 para cada dominio son indicadores de retraso y se clasifican en: leve (< 1-2 DE), moderado (< 2-3 DE) y grave (< 3 DE).

Almacenamiento de los datos y análisis

Se almacenaron los datos en una base de datos diseñada para el estudio. Los resultados del estudio se evaluaron y analizaron conjuntamente por el equipo investigador y miembros de la unidad de apoyo a la investigación del centro.

Las características de la muestra se describen por medio de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y de medias (desviaciones típicas) y medianas (intervalo intercuartílico) para las variables cuantitativas.

Para comparar resultados de variables cualitativas se utiliza la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher y para comparar las variables cuantitativas la prueba de Kruskal-Wallis. Para el estudio de correlación, se utiliza la prueba de correlación de Spearman (r). El valor de la significación estadística aceptada fue un valor de p inferior al 0,05. Se utilizó el paquete estadístico Stata® con la versión 15.1 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC)

Aprobación ética y consentimiento para participar

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del centro el 13 de febrero de 2014 (PR (AMI) 317/2012). Todas las gestantes incluidas dieron su consentimiento informado por escrito.

Resultados

Se incluyeron 96 gestantes con fetos con CC. Cuatro de estas gestantes fueron excluidas durante la gestación: 2 síndromes genéticos prenatales, un óbito fetal y una pérdida por cambio de centro. En los 92 RN de las gestantes incluidas se confirmó la CC posnatalmente y de estos, 86 RN tuvieron indicación quirúrgica. De estos, 2 RN fallecieron antes de realizarse la cirugía; los 84 RN que se sometieron a cirugía cardiaca en el primer año de vida fueron incluidos para el análisis (fig. 1).

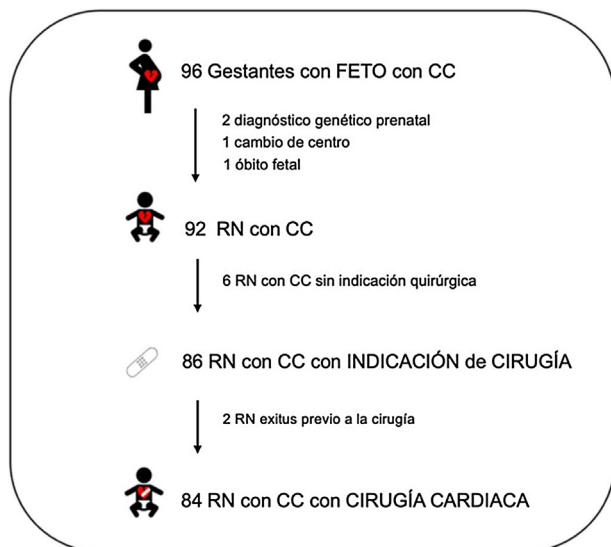


Figura 1 Diagrama de reclutamiento.

Los diagnósticos de CC confirmados posnatalmente se recogen en la tabla 1. La CC más frecuente fue la trans-

Tabla 1 Tipos de cardiopatía

Cardiopatía	n° casos	frecuencias (%)
TGA	29	34,5
HCI-CoA	17	20
TF/AP	16	19
CAV	8	9,5
Otras	14	17

AP: atresia pulmonar; CAV: canal auriculoventricular; CoA: coartación de aorta; HCI: hipoplasia de cavidades izquierdas; TGA: transposición de grandes arterias; TF: tetralogía de Fallot.

posición de grandes arterias (TGA) (29 pacientes), seguida de la coartación de aorta con o sin hipoplasia de cavidades izquierdas (17 pacientes), tetralogía de Fallot con atresia pulmonar (16 pacientes) y canal auriculoventricular (8 pacientes). La distribución de las CC en 4 grupos según la anatomía y en 3 grupos según el grado de cianosis se recoge en las tablas 2A y 2B.

Tabla 2A Clasificación de los pacientes según las características anatómicas y fisiológicas de su cardiopatía. Clasificación A. En función de la anatomía/fisiología de la CC y de la presencia de obstrucción del tracto de salida izquierdo

Anatomía/Fisiología de la cardiopatía			
Univentricular (UV)		Biventricular (BV)	
17 (20%)		67 (80%)	
Obstrucción tracto salida izquierdo (OS)			
Sí	No	Sí	No
6(35%)	11(65%)	14(20.9%)	53 (79.1%)

Tabla 2B Clasificación de los pacientes según las características anatómicas y fisiológicas de su cardiopatía. Clasificación B. Fisiológica en función del grado de cianosis

Grado de cianosis de la cardiopatía		
No	Cianosis moderada	Cianosis grave (TGA)
32 (38,1%)	23 (27,4%)	29 (34,5%)

TGA: transposición de grandes arterias.

Variables clínicas posnatales y periquirúrgicas

Los resultados globales y por grupo anatómico de cardiopatía pueden verse en la tabla 3.

Seis pacientes nacieron pretérmino (se corresponde con un 7,1% del total) y todos presentaban anatomía biventricular. No hubo diferencias en la distribución de sexos, edad gestacional media, peso ni perímetro craneal cuando se clasificaron a los pacientes por anatomía. La mayoría de los pacientes (69,1%) fueron operados en los primeros 28 días de vida.

Tabla 3 Características de los pacientes por grupo anatómico de cardiopatía

Variable	Grupo cardiopatía				Total	Valor de p
	Univentricular		Biventricular			
	No OS	OS	No OS	OS		
Total	11	6	53	14	84	
Sexo: varón	54,5%	66,7%	54,7%	28,6%	51,2%	0,2995*
Edad gestacional (semanas)	38 (37-39)	38,5 (37-40)	39 (38-40)	39,5 (38-40)	39 (38-40)	0,0880**
Prematuridad	0	0	9,4%	7,1%	7,1%	0,8891*
Peso (g)	3.250 (2.900-3.380)	3.095 (2.780-3.650)	2.920 (2.700-3.400)	3.130 (2.920-3.520)	2.997,50 (2.760-3.480)	0,5808**
Perímetro craneal (cm)	34 (33-34,5)	33,5 (33-34)	33,5 (33-34,5)	34,25 (33-36)	34 (33-34,5)	0,3448**
Cirugía neonatal	54,55%	100%	62,26%	92,3%	69,1%	0,0502*
Edad a la cirugía (días)	31 (18-182)	9 (8-15)	14 (7-158)	12 (7-24)	14 (8-130)	0,0116**
Estancia en la UCI (días)	25 (8-35)	38,5 (23-60)	16 (9-24)	25 (11-38)	19 (9-29,5)	0,040**
Estancia hospitalaria (días)	27 (23-50)	56,5 (23-64)	26 (17-36)	41,5 (26-48)	27,5 (18,5-46)	0,2029**
Aristóteles	7 (6-9)	10,75 (6-14,5)	10 (8-10)	8 (8-10)	9 (7-10)	0,0970**
STAT alto (4 o más)	63,6%	83,3%	22,6%	28,6%	33,3%	0,0025*
Minutos de CEC	46 (0-96)	69,5 (0-137)	141 (108-165)	92,5 (0-143)	129,5 (67,5-159,5)	0,0025**
CEC larga (> 150 min)	9,1%	16,7%	39,6%	21,4%	30,1%	0,1624*
VIS máx 24 h	15 (8-19)	61,5 (20-66)	20 (11-32,5)	17 (5-27)	19 (10-32)	0,0102**
Vis máx 24 h alto (> 20)	18,2%	66,67%	49,1%	28,6%	42,9%	0,1086*
PRISM III 24 h	9,5 (5-11)	12 (3-22)	10 (7-14)	7 (4-16)	10 (7-14)	0,4169**
PRISM III 24 h alto (> 20)	0%	33,3%	1,9%	0%	3,6%	0,0338*
Ventilación mecánica (días)	2 (1-4)	6 (2-12)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,3893**
Diagnóstico genético confirmado/sospecha	36,4%	0	7,6%	14,3%	12%	0,0640*

Variables cualitativas expresadas en frecuencias; variables cuantitativas en mediana, con el rango intercuartílico entre paréntesis (P25; P75).

CEC: circulación extracorpórea; OS: obstrucción sistémica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VIS: escala de vasoactivos inotrópicos.

* *p* Fisher's exact test.

** *p*² Kruskal-Wallis test; valores de *p* para las diferencias entre grupos.

Los pacientes con anatomía univentricular tuvieron mayor necesidad de soporte vasoactivo, más requerimiento de ECMO posquirúrgica (11,8 vs. 0%) y mayor mortalidad (29 vs. 0%); el grupo univentricular con OS obtuvo significación estadística para mayor estancia en la UCI (38,5 días [23-60] vs. 19 días [9-29,5]; $p=0,04$), mayor necesidad de soporte vasoactivo (VIS máximo 61,5 [20-66] vs. 19 [10-32]; $p=0,01$), más requerimiento de ECMO posquirúrgica (16,7 vs. 2,4%; $p=0,04$) y mayor mortalidad (66,67 vs. 5,95%; $p<0,01$) (tabla 2). Diez pacientes (12% del total de pacientes) presentaron diagnóstico de síndrome genético posnatal o una alta sospecha en espera de confirmación.

Complicaciones y eventos neurológicos agudos

Las complicaciones generales, así como los ENA, de todos los pacientes de la cohorte y por grupo anatómico de cardiopatía diagnosticadas se presentan en las tablas 4 y 5, respectivamente. No hubo diferencias entre grupos para las variables estudiadas a excepción del uso de insulina por hiperglucemia que fue más frecuente en el grupo BV no OS.

La mortalidad posquirúrgica fue del 5,9%, que corresponde a 5 pacientes, todos pertenecientes al grupo UV y 4/5 tenían formas anatómicas de OS.

En cuanto a las complicaciones neurológicas detectadas en la cohorte de pacientes, se diagnosticaron 13 ENA. Dos de los 13 eventos fueron diagnosticados durante el periodo prequirúrgico en 2 pacientes distintos.

Se diagnosticaron 11 ENA postoperatorios en 9 pacientes: 5 infartos isquémicos, 3 episodios de convulsión, una trombosis de senos venosos, una hemorragia extraaxial grave y una encefalopatía hipóxico/isquémica severa con muerte encefálica). De los 9 pacientes con ENA postoperatorio (10,7%), 6 tuvieron cirugía en el periodo neonatal (9,5 días [7,5-12,5]) y uno a los 36 días.

No hubo diferencias en la aparición de los ENA para los diversos grupos anatómicos; en cambio, la aparición de los ENA posquirúrgico fue más frecuente en el grupo de cianosis moderada (26,1 vs. 10,7%; $p=0,04$). Fallecieron 2 pacientes con ENA.

Durante el seguimiento, 5 pacientes requirieron fármacos antiepilépticos, 3 sufrieron infarto isquémico postoperatorio; otro paciente se diagnosticó de síndrome genético caracterizado por cardiopatía, epilepsia y retraso del neurodesarrollo. Los 5 pacientes tenían anatomía BV.

Los pacientes que requirieron ECMO posquirúrgica tuvieron una mayor incidencia de ENA que el resto (100 vs. 9,76%; $p=0,01$) y los 2 pacientes fallecieron.

De los pacientes que sufrieron una parada cardiorrespiratoria recuperada en el postoperatorio ($n=6$), 3 sufrieron ENA y uno de ellos fallece como consecuencia de la complicación neurológica.

Los pacientes del grupo de cianosis no TGA, aquellos que requirieron ECMO postoperatoria y los que sufrieron una PCR en el postoperatorio inmediato tuvieron mayor incidencia de ENA. No observamos diferencias significativas en base a edad gestacional, peso o perímetro craneal, STAT alto, minutos de CEC, VIS máximo a las 24 h, puntuaciones de escala PRISM III u otras variables.

Tabla 4 Complicaciones generales tras la cirugía (no neurológicas)

Complicaciones generales	Grupo cardiopatía				Total	Valor de p
	UV No OS	UV OS	BV No OS	BV OS		
Total incluidos	11	6	53	14	84	
Arritmia	36,4%	50%	54,7%	42,9%	50%	0,6710*
Marcapasos definitivo	9,1%	0	1,9%	7,1%	3,6%	0,3987*
Síndrome de abstinencia	45,4%	50%	45,3%	50%	46,4%	0,9815*
Parálisis diafragmática	0	0	11,3%	0	7,2%	0,5577*
Hiperglucemia que requiere insulina	18,2%	33,3%	79,3%	35,7%	60,7%	<0,0001*
Paro cardiorrespiratorio recuperado	0	33,3%	7,6%	0	7,1%	0,0950*
VAD/ECMO	9,1%	16,7%	0%	0%	2,4%	0,0390*
Exitus posquirúrgico	9,09%	66,67%	0%	0%	5,95%	0,0001*

Variables cualitativas expresadas en frecuencias.

BV: biventricular; OS: obstrucción sistémica; VAD: ventricular assist device (dispositivo de asistencia ventricular)/ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; UV: univentricular.

* p Fisher's exact test; valores de p para las diferencias entre grupos.

Tabla 5 Eventos neurológicos agudos y epilepsia: resultados totales y por grupo anatómico de cardiopatía

Complicaciones	Grupo cardiopatía				Total	Valor de p
	UV No OS	UV OS	BV No OS	BV OS		
ENA	9,1%	16,7%	13,2%	14,3%	15,4%	0,8231*
<i>Tipo de ENA</i>						
Infarto arterial	0	0	3,8% (2)	14,3% (2)	4,8%	0,6368*
Infarto SG central aislado	0	0	3,8% (2)	0	2,4%	
Trombosis venosa	0	0	1,9% (1)	0	1,2%	
Hemorragia	9,1% (1)	0	0	0	1,2%	
Muerte encefálica	0	16,7% (1)	0	0	1,2%	
Crisis comicial	9,1% (1)	0	3,8% (2)	7,1% (1)	4,8%	
ENA (excluye convulsión)	9,1%	16,7%	9,3%	14,3%	12%	0,6368*
<i>Tiempo evento si lesión^a</i>						
Antes de la cirugía	0		0	7,1% (1)	1,2%	< 0,001*
Después de la cirugía	100% (1)	100% (1)	100% (5)	92,3% (1)	98,8%	
Epilepsia/FAE tras la cirugía (5)	0	0	5,7% (4)	7,1% (1)	6%	0,8672*

Variables cualitativas expresadas en frecuencias (número total entre paréntesis).

BV: biventricular; FAE: requerimiento de fármacos antiepilépticos; ENA: eventos neurológicos agudos; OS: obstrucción sistémica; UV: univentricular.

^a Sobre el total de pacientes con lesión estructural (excluye las convulsiones).

* *p* Fisher's exact test; valores de *p* para las diferencias entre grupos.

Biomarcadores de daño cerebral

En el análisis de ambos biomarcadores, se detectaron niveles presentes en las muestras de sangre de cordón (S100B: 48,27 [16,89-171,12]; NSE: 0,46 [0,42-0,53]). S100B aumentó respecto a los valores preoperatorios en el postoperatorio, con valores superiores en el postoperatorio inmediato y tendencia a disminuir a las 24h (136,19 [72,68-211,14] vs. 169,90 [67,5-284,07] vs. 162,75 [62,12-278,10]; $p \leq 0,01$). NSE no aumentó en el postoperatorio respecto a precirugía (0,88 [0,73-1,06] vs. 0,86 [0,70-0,98] vs. 0,62 [0,54-0,86]; $p = 0,241$).

Los resultados de los biomarcadores en los diferentes tiempos y por grupos de cardiopatía se muestran en la [tabla 6](#). S100B aumentó de manera significativa en el postoperatorio inmediato de los pacientes con OS (tanto BV como UV). Para el resto de tiempos periquirúrgicos y grupos de cardiopatía no hubo diferencias significativas.

Los niveles de S100B fueron más altos en el postoperatorio inmediato de los pacientes que tuvieron ENA tras la cirugía en comparación al resto (284,07 [167,74-483,50] vs. 164,54 [67,50-273,01]; $p = 0,20$), pero sin significación estadística; los niveles de NSE fueron similares entre ENA y el resto (0,75 [0,75-0,76] vs. 0,87 [0,70-0,98]; $p = 0,578$).

Tabla 6 Biomarcadores según momento de obtención y según tipo de cardiopatía

Marcadores		Grupo de cardiopatía (anatomía)		Total	Valor de p	
	Univentricular	Biventricular				
S100B PRE	175,11 (45,05-211,14)	128,60 (76,81-224,67)		136,19 (72,68-211,14)	0,8692**	
S100B POST1	217,05 (37,81-284,07)	164,54 (67,50-298,36)		169,90 (67,50-284,07)	0,9193**	
S100B POST2	172,78 (7,17;248,70)	162,01 (62,12-350,13)		162,75 (62,12-278,10)	0,5995**	
NSE PRE	0,93 (0,83-0,97)	0,86 (0,73-1,06)		0,88 (0,73-1,06)	0,5854**	
NSE POST1	0,83 (0,70-0,95)	0,88 (0,69-0,99)		0,86 (0,70-0,98)	0,6384**	
NSE POST2	0,68 (0,56-0,91)	0,62 (0,50-0,83)		0,62 (0,54-0,86)	0,3246**	
Marcadores	UV No OS	UV OS	BV No OS	BV OS	Total	Valor de p
S100B PRE	128,76 (9,57-211,14)	196,80 (118,92-247,53)	130,19 (85,38-210,97)	127,02 (63,81-257,87)	136,19 (72,68-211,14)	0,8311*
S100B POST1	73,55 (6,71-217,05)	284,07 (258,11-341,29)	131,06 (54,77-245,17)	207,08 (138,29-406,03)	169,9 (67,50-284,07)	0,0537**
S100B POST2	68,54 (4,53-154,53)	248,7 (196,0-296,72)	161,34 (62,12-275,54)	214,55 (113,06-395,99)	162,75 (62,12-278,10)	0,0996*
NSE PRE	0,88 (0,72-0,95)	0,95 (0,89-1,06)	0,84 (0,73-1,08)	0,90 (0,77-1,02)	0,88 (0,73-1,06)	0,8231*
NSE POST1	0,81 (0,70-0,95)	0,84 (0,76-0,86)	0,88 (0,69-1,06)	0,87 (0,66-0,95)	0,86 (0,70-0,98)	0,7784**
NSE POST2	0,71 (0,54-0,90)	0,68 (0,59-0,91)	0,61 (0,51-0,82)	0,62 (0,42-0,87)	0,62 (0,54-0,86)	0,7915**
Marcadores	Grupo de cardiopatía (grado de cianosis)			Total	Valor de p	
	No cianosis	Cianosis moderada	Cianosis TGA			
S100B PRE	151,12 (80,95-248,08)	130,19 (45,05-238,36)	104,03 (72,45-189,77)	136,19 (72,68-211,14)	0,6783*	
S100B POST1	87,60 (40,49-217,05)	231,64 (37,81-353,51)	164,54 (105,64-298,36)	169,90 (67,50-284,07)	0,4274*	
S100B POST2	154,53 (22,32-266,06)	184,39 (6,04-320,92)	162,01 (107,05-264,04)	162,75 (62,12-278,10)	0,8446*	
NSE PRE	0,86 (0,64-1,02)	0,93 (0,83-1,09)	0,84 (0,73-1,06)	0,88 (0,73-1,06)	0,4432*	
NSE POST1	0,74 (0,61-0,94)	0,84 (0,75-0,99)	0,90 (0,78-1,06)	0,86 (0,70-0,98)	0,0729*	
NSE POST2	0,56 (0,40-0,71)	0,65 (0,55-0,92)	0,65 (0,58-0,84)	0,62 (0,54-0,86)	0,0772*	

Mediana y rango intercuartílico entre paréntesis (P25; P75).

PRE: inmediatamente antes de la cirugía; POST1: inmediatamente al acabar la cirugía; POST2: a las 24 h del ingreso en UCI tras la cirugía.

** *p* U Mann-Whitney test.

* *p* Kruskal-Wallis test; valores de p para las diferencias entre grupos.

Seguimiento a largo plazo

Cinco de los 84 pacientes fallecieron durante el seguimiento y de otros 5 se perdió el seguimiento. De los 74 pacientes restantes, se pudo realizar el test de Bayley III a los 2 años a 55 pacientes (74%). Las medianas de puntuaciones en los 5 dominios estuvieron dentro de la normalidad (85-115) (fig. 2).

Treinta y ocho pacientes tuvieron puntuaciones normales (≥ 85) en los dominios cognitivo, motor y del lenguaje; 30 obtuvieron puntuaciones normales en todos los dominios del test. De los pacientes con algún dominio alterado, 16 tuvieron solo uno de los 5 con puntuaciones bajas. Encontramos dos o más dominios por debajo de la normalidad en 9 pacientes. De los 6 pacientes que tuvieron 3 o más dominios alterados, 4 tuvieron algún grado de cianosis neonatal, 2 eran UV y el que obtuvo los 5 dominios alterados era un paciente con síndrome genético que se asociaba a alteraciones en el neurodesarrollo.

Obtuvimos un total de 260 puntuaciones de los dominios evaluados en los 55 pacientes (todos los pacientes tuvieron al menos 3 dominios evaluados con un máximo de 5 posibles); en 43 de las 260 evaluaciones las puntuaciones obtenidas estuvieron por debajo de la normalidad: 27 se correspondían con retraso leve, 13 con retraso moderado y 3 con retraso grave.

Los pacientes con anatomía UV presentaron peores puntuaciones en los dominios cognitivo, motor, lenguaje y comportamiento adaptativo con significación estadística para los valores obtenidos en la valoración motora (89,5 [85-97] vs. 103 [94-121]; $p=0,02$).

No se observaron diferencias significativas cuando se estudiaron las puntuaciones de los pacientes según el grado de cianosis (gráfico 1).

Los pacientes con ENA obtuvieron puntuaciones por debajo de la normalidad en al menos un dominio del test de Bayley III (2 lo hicieron en 3 o más) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas: cognitivo (95 [81-105] vs. 110 [95-130]; $p=0,5$; lenguaje (79 [78-94] vs. 91 [86-115]; $p=0,5$); motor (91 [85-91] vs. 100 [91-118]; $p=0,13$); socioemocional (100 [90-110] vs. 100 [90-115]; $p=0,8$) y comportamiento adaptativo (82 [75-25; 89,25] vs. 98 [85-106]; $p=0,07$), expresado en el gráfico 1.

Los pacientes con diagnóstico de epilepsia presentaron puntuaciones significativamente más bajas en la valoración motora (100 [91-118] vs. 53,5 [46-61]; $p=0,02$).

Los pacientes que sobrevivieron a un episodio de parada cardiocirculatoria posquirúrgica obtuvieron puntuaciones más bajas que el resto en cuatro de los 5 dominios: cognitivo (82,5 [67,5-101,25] vs. 110 [97,5-1032,25]; $p \leq 0,01$), lenguaje (82,5 [77,75-88] vs. 95,5 [86-115]; $p \leq 0,01$); motor (89,5 [81,25-100] vs. 100 [92,5-118]; $p \leq 0,01$) y compor-

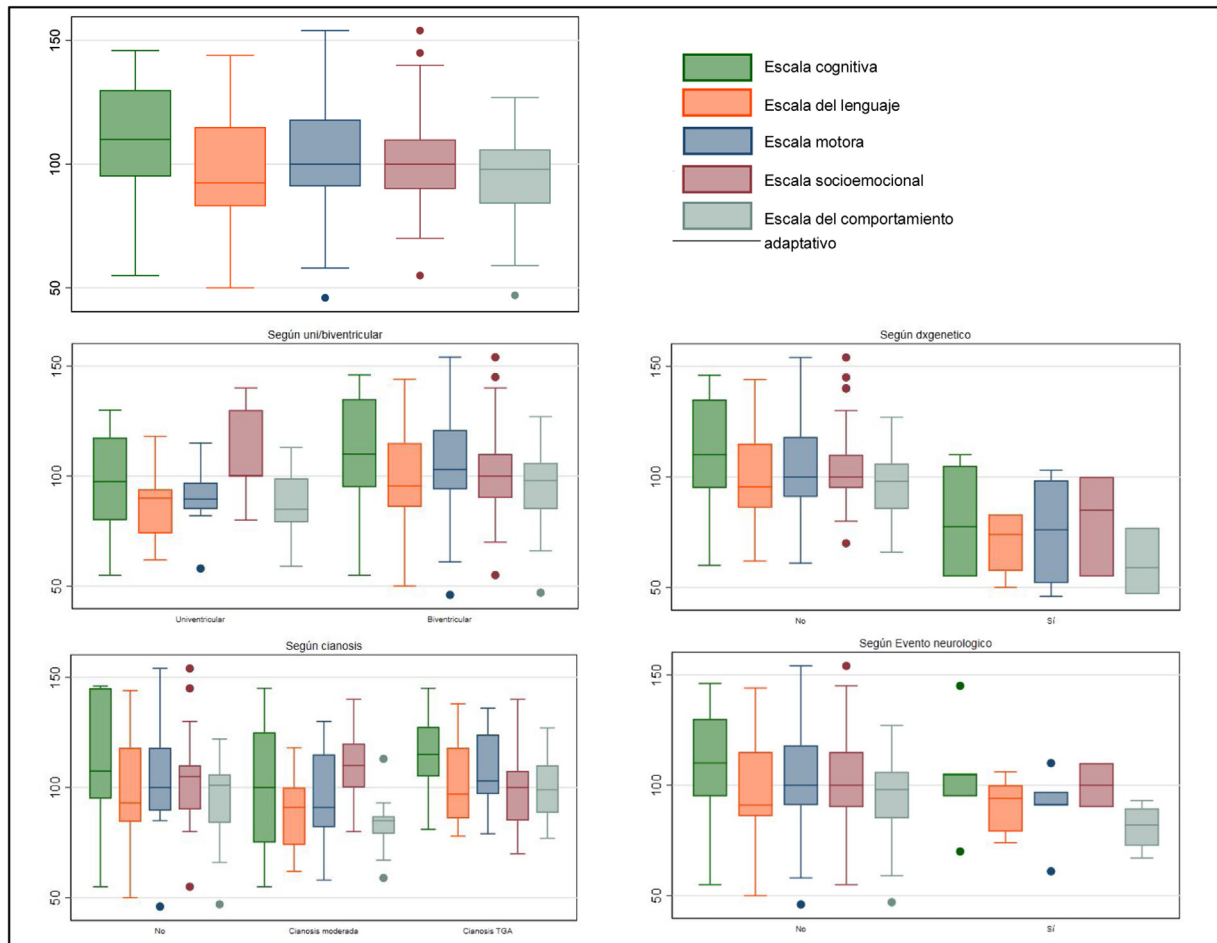


Figura 2 Representación gráfica de las puntuaciones en el test de Bayley III para resultados globales, grupo de cardiopatía, diagnóstico genético y evento neurológico agudo. TGA: transposición de grandes arterias; dxgenético: diagnóstico genético.

tamiento adaptativo (76,5 [71,75-81,25] vs. 98 [85-106]; $p \leq 0,01$).

Los pacientes con diagnóstico genético confirmado o sospecha presentaron puntuaciones inferiores en todos los dominios con significación estadística en el lenguaje, la motricidad y en el comportamiento adaptativo. Las puntuaciones obtenidas fueron las siguientes en comparación a los pacientes sin diagnóstico genético: lenguaje: 74 [57,5-83] vs. 92,5 [83-115]; $p = 0,006$; motricidad: 76 [52-98,6] vs. 100 [91-118]; $p = 0,0057$; comportamiento adaptativo 59 [47-77] vs. 98 [84-106]; $p = 0,007$; cognitivo 77,5 [55-105] vs. 110 [95-130]; $p = 0,051$ y socioemocional 85 [55-100] vs. 100 [90-110]; $p = 0,069$.

Excluyendo del análisis a los pacientes con síndrome genético, 21 obtuvieron puntuaciones inferiores a 85 en alguno de los dominios, 15 un dominio afectado, 2 dos dominios y 4 tres dominios. Nueve pacientes presentaban retraso del lenguaje (7 leve, 2 moderado), 9 del comportamiento adaptativo (5 leve, 4 moderado), 5 cognitivo (todos leve), 4 socioemocional (todos leve) y 3 motor (2 leve, uno moderado).

Realizamos el estudio de correlación entre los valores obtenidos para los biomarcadores de daño cerebral en cada uno de los tiempos y las puntuaciones que tuvieron los pacientes en los diversos dominios del test de Bayley III. Encontramos correlación entre valores más altos S100B en el postoperatorio inmediato y peores puntuaciones en las valoraciones cognitiva ($r = 0,336$ [0,023-0,589]; $p = 0,036$), lenguaje ($r = 0,337$ [0,020-0,593]; $p = 0,038$) y motora ($r = 0,424$ [0,125-0,652]; $p \leq 0,01$). No encontramos correlación entre los valores de NSE en los diversos tiempos perquirúrgicos y los resultados en los dominios del test de Bayley III.

Detectamos, por tanto, peores puntuaciones en el test de Bayley III en los pacientes que presentaban ENA en el postoperatorio, sin que las diferencias entre estas y las puntuaciones de los pacientes sin ENA alcanzasen valores significativos. En nuestra cohorte, obtuvimos peores puntuaciones en el test de Bayley III en aquellos pacientes con CC sometidos a cirugía cardíaca en el primer año de vida que tenían anatomía univentricular, aquellos en los que se identificaron alteraciones genéticas, los que sufrieron un episodio de PCR recuperada en el postoperatorio y aquellos con valores más elevados de S100B en el postoperatorio inmediato.

Discusión

En nuestra cohorte de RN con CC sometidos a cirugía cardíaca y seguidos desde el periodo fetal, encontramos que, a los 2 años de vida, más de la mitad de los pacientes evaluados presentan un neurodesarrollo global dentro de la normalidad, resultados similares a lo publicado en la literatura reciente¹¹⁻¹⁴. No obstante, un 45,4% de los pacientes obtuvieron puntuaciones < 85 en alguna de los 5 dominios del test de Bayley III y un 31% en los dominios cognitivo, lenguaje o motor. Un 34,5% del total presentó alteraciones en uno o 2 dominios del neurodesarrollo y un 10,9% en 3 o más dominios.

Se calcula que un 30-50% de pacientes con CC complejas padecen alteraciones del neurodesarrollo que van desde alteraciones neurocognitivas leves hasta déficits

graves en las funciones ejecutivas^{2,8,15}. En la actualidad, las dificultades en el aprendizaje son el problema de salud más prevalente en pacientes con CC en edad escolar^{2,11,16-19}.

En nuestra cohorte, todos los pacientes que fallecieron en el postoperatorio tenían anatomía UV y el 80% formas anatómicas con obstrucción al tracto de salida izquierdo. Tal y como ha sido descrito en la literatura, en nuestro estudio, los pacientes con formas anatómicas UV tuvieron más gravedad postoperatoria (medido por escala de riesgo [PRISM III]), requiriendo estancias hospitalarias más largas, mayor soporte vasoactivo y más ECMO que el resto^{16,20,21}.

Los pacientes con anatomía UV obtuvieron peores puntuaciones en el test de Bayley; en concreto, tuvieron peores resultados que el resto de pacientes en la valoración cognitiva, lenguaje, motora y el comportamiento adaptativo. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas por grupos según la cianosis.

En nuestra serie, los RN con diagnóstico de síndrome genético obtuvieron puntuaciones más bajas en el test de Bayley III, tal y como está descrito en la literatura^{6,22,23}. A pesar de que existe una amplia base científica para incluir estudios genéticos en los protocolos de rutina, en nuestro medio no se realizan de manera universal¹⁵.

Los pacientes con ENA postoperatorio presentaron puntuaciones más bajas en los dominios cognitivo, motor y del comportamiento adaptativo, tal y como está reportado en la literatura²⁴⁻²⁹ aunque en nuestra serie estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Los pacientes de menor edad a la cirugía presentaron más riesgo de ENA y aquellos que sufrieron una parada cardiorrespiratoria posquirúrgica tuvieron mayor mortalidad y peor neurodesarrollo.

El análisis de biomarcadores de lesión cerebral demostró incremento de los niveles de S100B en el postoperatorio inmediato de la misma manera que se ha descrito en otras series^{7,8,30,31} sin embargo, en nuestro estudio, este incremento en los valores de S100B postoperatorios no se asoció con presentar ENA tras la cirugía de una manera significativa.

Valores elevados de S100B en adultos se han correlacionado con accidente cerebrovascular, más mortalidad y estancia hospitalaria, delirio, peores resultados neuropsicológicos y disminución de la memoria después de cirugía cardíaca^{32,33}. En la edad pediátrica, valores elevados de S100B se han encontrado en pacientes con complicaciones neurológicas siendo asistidos con ECMO³⁴, tras cirugía extracorpórea³¹, en contexto de asfixia perinatal y en traumatismo craneoencefálico (TCE) con lesiones intracraneales³².

En el estudio de correlación, valores más elevados de S100B en el postoperatorio inmediato parecen correlacionarse con peores puntuaciones en los dominios cognitivo, lenguaje y motor del test de Bayley III a los 2 años. En referencia a la capacidad pronóstica de S100B en la población pediátrica, existe menor evidencia que la acumulada en adultos, pero sí encontramos estudios que identifican una correlación entre valores de S100B más elevados tras TCE y mal pronóstico neurológico³⁵, así como valores de S100B más elevados tras cirugía cardíaca en pacientes con CC con peores resultados en el neurodesarrollo^{8,30}.

En nuestra serie, los niveles de NSE no aumentaron tras la cirugía como se describe en otras series^{7,30,31,33}. En adultos

sometidos a cirugía de derivación coronaria y tras parada cardiaca NSE es un marcador fiable de resultados neurológicos adversos³⁶; en edad pediátrica ha demostrado ser útil como marcador de daño cerebral medida en LCR en RN con encefalopatía hipóxico/isquémica en hipotermia³⁷. En nuestra cohorte, no se asoció con la aparición de ENA postoperatorio y no ha mostrado correlación con peores resultados en el neurodesarrollo temprano.

Limitaciones

La escasa población en algunos de los subgrupos, concretamente el grupo UV y el porcentaje de exitus en este subgrupo han condicionado los resultados globales en la valoración de neurodesarrollo, aunque ha traducido su mayor complejidad.

Realizamos un análisis estadístico descriptivo debido a la escasa población en alguno de los subgrupos no pudiendo plantear un análisis multivariable sin sesgo; esperamos poder realizar este análisis en futuros estudios que incluyan una mayor población.

Los déficits en el neurodesarrollo son evolutivos y algunos aparecen únicamente a edades más avanzadas por lo que la valoración del neurodesarrollo temprano no las puede detectar. Es necesario continuar el seguimiento y evaluación del neurodesarrollo a edades más avanzadas con el fin de detectar otras posibles alteraciones.

Conclusiones

A pesar de que la evaluación media del neurodesarrollo a los 2 años de los pacientes con CC de diagnóstico prenatal e intervenida en el primer año de vida se encuentra dentro de la normalidad, uno de cada tres pacientes obtiene resultados alterados en las evaluaciones de los dominios motor, lenguaje y cognitivo.

En nuestro estudio, los pacientes con síndromes genéticos y aquellos con anatomía univentricular muestran peores resultados en el neurodesarrollo a los dos años respecto al resto. Presentar un evento neurológico agudo durante el postoperatorio puede contribuir a obtener peores resultados en el neurodesarrollo a los 2 años.

En nuestra serie, los valores más elevados de S100B en el postoperatorio inmediato se encuentran en pacientes con peor neurodesarrollo a los dos años. Próximos estudios serán necesarios con el fin de esclarecer la capacidad predictora de S100B posquirúrgica de malos resultados en el neurodesarrollo de pacientes con CC compleja.

La identificación precoz de síndromes genéticos y de ENA postoperatorio, así como una atención estandarizada y diferenciada para los RN con CC univentricular es importante para mejorar su pronóstico neurológico final.

Es necesaria la sistematización del seguimiento neuroconductual de los pacientes con CC para avanzar hacia un modelo de atención global enfocado en favorecer un correcto neurodesarrollo y la mejor calidad de vida posible para ellos y sus familias.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Unidad de Estadística y Bioinformática del Vall d'Hebrón Institut de Recerca, en especial

a su responsable, el Dr. Santiago Pérez-Hoyos, por su colaboración en la evaluación y análisis de los resultados del estudio y al Departamento de Bioinformática y Farmacología Clínica del Hospital Universitari Vall Hebrón por su trabajo en el diseño y mantenimiento de la base de datos del estudio.

Financiación

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través de los proyectos de investigación en salud PI13/01449 (Impacto de las cardiopatías congénitas en el desarrollo del sistema nervioso central: factores pre y posnatales relacionados con el neurodesarrollo temprano) y PI17/02198 (Utilidad de la neuromonitorización integrada como predictor del neurodesarrollo en pacientes sometidos a cirugía cardiaca en edad pediátrica: de la clínica al modelo animal pediátrico).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr*. 2002;141:51–8, <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.125227>.
2. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16:92–104, <http://dx.doi.org/10.1017/S1047951105002398>.
3. Avila-Alvarez A, Gonzalez-Rivera I, Ferrer-Barba A, Portela-Torron F, Gonzalez-Garcia E, Fernandez-Trisac JL, et al. Complicaciones neurológicas en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca: Todavía un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2012;76:192–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.018>.
4. Barkhuizen M, Abella R, Hans Vles JS, Zimmermann LJ, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2021;42:1–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w>.
5. Massaro AN, Donofrio MT. The impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr*. 2009;2010:43–74, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/359390>.
6. Nattel SN, Adrianzen L, Kessler EC, Andelfinger G, Dehaes M, Côté-Corriveau G, et al. Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms, and Implications. *Can J Cardiol*. 2017;33:1543–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.020>.
7. Sanchez-De-Toledo J, Chrysostomou C, Munoz R, Lichtenstein S, Sao-Avilés CA, Wearden PD, et al. Cerebral regional oxygen saturation and serum neuromarkers for the prediction of adverse neurologic outcome in pediatric cardiac surgery. *Neurocrit Care*. 2014;21:133–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9934-y>.
8. Vázquez DC, Hadley SM, Ordóñez MP, Lopez-abad M, Valls A, Vinals ML, et al. Oxidative Stress and Indicators of Brain Damage Following Pediatric Heart Surgery. *Antioxidants*. 2022;11:489, <http://dx.doi.org/10.3390/ANTIOX11030489>.

9. Ribera I, Ruiz A, Sánchez O, Eixarch E, Antolín E, Gómez-Montes E, et al. Multicenter prospective clinical study to evaluate children short-term neurodevelopmental outcome in congenital heart disease (children NEURO-HEART): Study protocol. *BMC Pediatr*. 2019;19, <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-019-1689-y>.
10. Hadley S, Vazquez DC, Abad ML, Congiu S, Lushchenkov D, Camprubi MC, et al. Oxidative stress response in children undergoing cardiac surgery: Utility of the clearance of isoprostanes. *PLoS One*. 2021;16, <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0250124>.
11. Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 2016;43:173–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.012>.
12. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, et al. Neuro developmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015;135:816–25, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3825>.
13. Goldstone AB, Baiocchi M, Wypij D, Stopp C, Andropoulos DB, Atallah J, et al. The Bayley-III scale may underestimate neurodevelopmental disability after cardiac surgery in infants. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:63–71, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezz123>.
14. Spector LG, Menk JS, Knight JH, McCracken C, Thomas AS, Vinocur JM, et al. Trends in Long-Term Mortality After Congenital Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2434–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.491>.
15. Bellinger DC, Wypij D, DuPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1385–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00711-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00711-6).
16. Mahle WT, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001;28:235–47, [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(05\)70077-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(05)70077-4).
17. Marino BS, Bird GL, Wernovsky G. Diagnosis and management of the newborn with suspected congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2001;28:91–136, [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(05\)70071-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(05)70071-3).
18. Hallioglu O, Gurer G, Bozlu K, Karpuz D, Makharoblidze K, Okuyaz C. Evaluation of Neurodevelopment Using Bayley-III in Children with Cyanotic or Hemodynamically Impaired Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 2015;10:537–41, <http://dx.doi.org/10.1111/chd.12269>.
19. Jenkins KJ, Botto LD, Correa A, Foster E, Kupiec JK, Marino BS, et al. Public Health Approach to Improve Outcomes for Congenital Heart Disease Across the Life Span. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:1–9, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.009450>.
20. Jacobs JP, Mayer JE, Mavroudis C, O'Brien SM, Austin EH, Pasquali SK, et al. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:850–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.057>.
21. Khalid OM, Harrison TM. Early Neurodevelopmental Outcomes in Children with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Anomalies After Hybrid Procedure. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:1591–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-019-02191-3>.
22. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJ, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2021;42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w>.
23. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al., On behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine Circulation. *Circulation*. 2018;138:653–711, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000606>.
24. Dowling MM, Hynan LS, Lo W, Licht DJ, McClure C, Yager JY, et al. International paediatric stroke study: Stroke associated with cardiac disorders. *Int J Stroke*. 2013;8:39–44, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00925.x>.
25. Rodan L, McCrindle BW, Manthot C, MacGregor DL, Askalan R, Moharir M, et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. *Ann Neurol*. 2012;72:103–11, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23574>.
26. Bell JL, Saenz L, Domnina Y, Baust T, Panigrahy A, Bell MJ, et al. Acute Neurologic Injury in Children Admitted to the Cardiac Intensive Care Unit. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:1831–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.12.027>.
27. Vázquez-López M, Castro-de Castro P, Barredo-Valderrama E, Miranda-Herrero MC, Gil-Villanueva N, Alcaraz-Romero AJ, et al. Ischaemic stroke in children with cardiopathy: An epidemiological study. *Neurologia*. 2017;32:602–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.03.015>.
28. Palencia-Luaces R. Complicaciones neurológicas del paciente con cardiopatía. *Rev Neurol*. 2002;35:279–85, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.3503.2002128>.
29. Sánchez Álvarez MJ. Epidemiología y causas de la patología vascular cerebral en niños. *Rev Esp Pediatr*. 2017;73 Supl. 1 [consultado 2 May 2023]. Disponible en: <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatrica/2017/REP-73-Supl-1-SECIP.pdf>.
30. Trakas E, Domnina Y, Panigrahy A, Baust T, Callahan PM, Morell VO, et al. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol*. 2017;72:56–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.011>.
31. Liu Y, Xu Y, Li DZ, Shi Y, Ye M. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:893–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-009-9454-X>.
32. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*. 2005;103 Suppl 1:61–8, <http://dx.doi.org/10.3171/ped.2005.103.1.0061>.
33. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth*. 2011;107:844–58, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer338>.
34. Nguyen DN, Huyghens L, Wellens F, Schiettecatte J, Smits J, Vincent JL. Serum S100B protein could help to detect cerebral complications associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Neurocrit Care*. 2014;20:367–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-013-9874-6>.
35. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: A role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:542–6, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.5.542>.
36. Müller J, Bissmann B, Becker C, Beck K, Loretz N, Gross S, et al. Neuron-Specific Enolase (NSE) Predicts Long-Term Mortality in Adult Patients after Cardiac Arrest: Results from a Prospective Trial. *Medicines*. 2021;8:72, <http://dx.doi.org/10.3390/medicines8110072>.
37. León-Lozano MZ, Arnaez J, Valls A, Arca G, Agut T, Alarcón A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *PLoS One*. 2020;15, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234082>.