



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**“LINFOPENIA PREOPERATORIA ASOCIADA A RESULTADOS
ADVERSOS EN PACIENTES POSTOPERADOS DE CIRUGÍA CARDIACA
CON BOMBA DE CIRCULACION EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL
PARA EL NIÑO POBLANO”**

PROTOCOLO DE TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRA

PRESENTA:

DRA. SARA VELÁZQUEZ ISIDRO

ASESOR EXPERTO

DR. MARCO ANTONIO KUREZYN DÍAZ

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO

PUEBLA, PUE NOVIEMBRE 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ANTECEDENTES GENERALES	3
3. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	11
4. JUSTIFICACION	14
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
7. OBJETIVOS.....	16
8. MATERIAL Y METODO.....	17
9. LOGISTICA.....	21
10. RESULTADOS.....	22
11. DISCUSIÓN.....	26
12. CONCLUSIÓN	29
13. ANEXOS	30
14. BIBLIOGRAFÍA	31

1.RESUMEN

“LINFOPENIA PREOPERATORIA ASOCIADA A RESULTADOS ADVERSOS EN PACIENTES POST OPERATORADOS DE CIRUGÍA CARDIACA CON BOMBA DE CIRCULACION EXTRACORPOREA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO”

INTRODUCCIÓN: La linfopenia se define en menores de dos años con un valor menor de 3,000 cel/mmc, se relaciona con mayor incremento de complicaciones, debido al compromiso del sistema inmune, es por ello que en pacientes sometidos a cirugía cardiaca se asocia a mayor susceptibilidad de infecciones y alto riesgo de mortalidad.

OBJETIVO: Evaluar la relación entre la linfopenia preoperatoria y resultados adversos en pacientes post-operados de cirugía cardiaca con bomba de circulación extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano en un periodo de tiempo a partir de enero 2014 al diciembre de 2016.

MATERIAL Y METODO: Estudio de Enero 2014 – Diciembre 2016, no experimental, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, unidireccional, unicéntrico, de revisión y homodémico. La muestra conveniente, limitada por el periodo de estudio. Se aplicó Chi Cuadrada para las variables cuantitativas y Razón de momios.

RESULTADOS: De los 30 pacientes operados de cirugía cardiaca con bomba de circulación extracorpórea, 11 (36.6%) presentaron linfopenia. Predominó el sexo masculino en ambos grupos (63.2% y 81.8%). La mortalidad en linfopenicos fue de 72.7% (8). Se consideró la linfopenia factor de riesgo para tener tiempo de bomba mayor a 60 min (OR=0.579 IC95%, Mín.: 0.395-Máx.: 0.850).

CONCLUSIÓN: No se encontró asociación estadísticamente significativa entre linfopenia preoperatoria y los demás resultados adversos. La linfopenia preoperatoria es un factor de riesgo para tener tiempo de bomba extracorpórea mayor a 60 minutos.

2. ANTECEDENTES GENERALES

La prevalencia de las cardiopatías congénitas a nivel mundial es de 2.1 a 12.3 por cada 1,000 recién nacidos vivos y es considerada como la sexta causa de muerte infantil en aquellos pacientes con edad menor a un año y la tercera en niños entre uno y cuatro años, como lo reporta la American Heart Association, de los Estados Unidos de América (2017).¹

En los últimos años en Madrid, España (2005) se ha observado un aumento aparente de la incidencia de las cardiopatías congénitas, especialmente de las cardiopatías menos complejas como la comunicación interauricular y la comunicación interventricular, permaneciendo constante la prevalencia de las más complejas, como la transposición de las grandes arterias o el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.²

Alrededor del 25% de las cardiopatías congénitas se presentan en el contexto de síndromes malformativos o cromosomopatías, sin embargo, su etiología se desconoce en la mayoría de las ocasiones.²

A pesar de que la etiología fundamental permanece desconocida, algunos factores causales han sido establecidos, incluyendo la diabetes materna, exposición a drogas y variantes genéticas. En el estudio de Fuentes-Mallozzi DA y colaboradores, en Ciudad Victoria, Tamaulipas (2014) reportaron que el desarrollo cardiaco anormal ocurre a través de un proceso complejo que envuelve tanto factores genéticos, como ambientales.³

En los últimos años en Toronto, Canadá (2015) se han reconocido que las anomalías del sistema cardiovasculares se relacionan con anomalías del sistema inmune, esto puede ser explicado por el rol que juegan genes específicos en el desarrollo tanto de los tejidos cardiovasculares como del sistema inmune.⁴

En el Instituto Mexicano del Seguro social de México (2017), reportaron que las cardiopatías congénitas más frecuentes que ameritan tratamiento quirúrgico son la comunicación interventricular e interauricular, canal atrio ventricular, tetralogía de

Fallot, conexión anómala de venas pulmonares, transposición de grandes vasos, ventrículo único y ventrículo izquierdo hipoplásico.⁵

En México (2014) las cardiopatías congénitas más frecuentes atendidas quirúrgicamente son la comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, tetralogía de Fallot, comunicación inter atrial, conexión anómala total de venas pulmonares y coartación aórtica.⁶

En el Instituto Nacional de Pediatría, de la Ciudad de México (2015) se realiza el abordaje del niño con sospecha de cardiopatía congénita con las técnicas de diagnóstico prenatal, sin embargo estas solo se detectan en el 31% de los casos. El interrogatorio y la historia clínica son la base del diagnóstico.⁷

Los cuatro grupos de síntomas cardinales son: soplo, insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo y cianosis. Una vez determinada la presencia de la cardiopatía se debe definir el tiempo de inicio ya sea congénita o adquirida, y realizar los estudios pertinentes para establecer el tratamiento.⁷

Las principales presentaciones clínicas de las cardiopatías congénitas en la India (2017), en el periodo neonatal son cianosis y falla cardíaca; en la infancia se presenta como cianosis, soplo, falla cardíaca y arritmia.⁸

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos, la American College of Cardiology (2009), reportó un número creciente de pacientes con cardiopatía congénita compleja que necesitarán trasplante cardíaco debido a falla cardíaca terminal.⁹

La cirugía cardíaca pediátrica tiene ciertas particularidades que la diferencian de la cirugía cardíaca en el adulto. En España (2014) se reportó que las particularidades se deben a diversas razones como la variabilidad de los pacientes, el rango de la edad desde el periodo neonatal hasta los 14 años, diferentes pesos y sobretodo el hecho de que la cardiopatía suele presentarse asociada a otros síndromes. Otra particularidad de la cirugía pediátrica es la extensión de la enfermedad, la variabilidad de espectros de una misma patología y la concurrencia de diversas cardiopatías en un mismo paciente. Estos factores aunados a la fisiología

característica del paciente pediátrico hacen de esta cirugía diferente a la de la patología cardíaca del adulto.¹⁰

En los años recientes ha existido una tendencia generalizada a la corrección completa de las cardiopatías congénitas a edades cada vez más tempranas, con la idea de evitar los efectos deletéreos sobre el niño de las cirugías paliativas antiguamente realizadas. Esto se traduce en que la mayor parte de la actividad quirúrgica pediátrica se concentra en grupos de edad más reducida, por debajo del año de vida, y resulta más desafiante el empleo de la circulación extracorpórea.¹⁰

En Uruguay (2007) los problemas que se presentan con el uso de la circulación extracorpórea son, principalmente, la hemodilución, flujo-temperatura, presión de perfusión y manejo de gases en sangre. Además se reporta la importante reacción inflamatoria desencadenada por la exposición del organismo a una superficie no biocompatible desproporcionadamente mayor a la de la superficie corporal.¹¹

En la cirugía cardíaca, el uso de la bomba de circulación extracorpórea se ha hecho indispensable; en el pasado las cirugías se hacían sin este instrumento, que a pesar de sus ventajas, también presenta desventajas como la amplificación de la respuesta inmune, como lo reporta Magliola R y colaboradores (2009), en el estudio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.¹²

La circulación extracorpórea es un procedimiento que consiste en mantener la perfusión de sangre oxigenada a los órganos y tejidos mediante una bomba y un sistema de oxigenación externo, como lo mencionó Marcano LE y colaboradores, en la Habana, Cuba (2012).¹³

Entre los métodos de protección de órganos utilizados durante la circulación extracorpórea se encuentra la hipotermia, ya que reduce las necesidades de oxígeno del organismo; a pesar de que se ha utilizado desde mediados de los años 40, actualmente existen evidencias que muestran que la hipotermia induce efectos nocivos como mayor incidencia de infecciones, sangrado prolongado, alteración del aporte de oxígeno y glucosa a los tejidos, mayor daño endotelial y prolongación del efecto pro inflamatorio.¹³

Los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (2006), reportan que la respuesta inflamatoria sistémica como respuesta intensa al estrés, la cual activa la liberación de citocinas inflamatorias, polimorfonucleares y hormonas. Esta respuesta puede amplificar padecimientos subyacentes; en ocasiones cuando el incremento es exagerado ocasiona lesiones tisulares que ameritan tratamiento farmacológico. ¹⁴

En el Instituto Nacional de Pediatría de México (2013), comentan que la respuesta inmune se clasifica en innata y adquirida; la respuesta inmune innata comprende elementos mecánicos, físicos, bioquímicos y celulares que actúan como la primera barrera de defensa, incluye la piel, el moco, la motilidad ciliar, secreciones, los macrófagos, el sistema de complemento, entre otros. ¹⁵

La inmunidad adquirida es aquella que genera memoria, tiene la misión de reconocer antígenos y establecer una respuesta inmunitaria que elimine la fuente. ¹⁵

En China (2014) se ha documentado ampliamente que el uso de circulación extracorpórea, en combinación con el trauma quirúrgico, hipotermia y la isquemia, resulta en la activación de la inmunidad innata llevando a una respuesta inflamatoria sistémica aumentada caracterizada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-1, IL6, e IL8. ¹⁶

La respuesta inflamatoria sistémica también favorece alteraciones metabólicas, como hiperglucemia que desencadena una respuesta contra reguladora para mantener niveles normales de glucemia. ⁵

El mejor tratamiento para la hiperglucemia severa secundaria a cirugía cardíaca es la administración de insulina, lo que mejora los niveles de lactato y se relaciona a menores complicaciones postoperatorias de tipo infeccioso o ventilatorio, como lo observado en el Instituto Mexicano del Seguro Social. ⁵

En los pacientes pediátricos con cardiopatías cianógenas, se han encontrado concentraciones de lactato sérico mayores a 3 mmol/L, situaciones que debe ser controlada ya que de no hacerlo, lleva a la generación de acidosis láctica, principalmente en el periodo postoperatorio. ⁵

Además de la utilización de técnicas modernas en Uruguay (2009), el apoyo quirúrgico tiene la interacción de múltiples especialistas en el tratamiento, como cirujanos, cardiólogos, intensivistas, enfermeras y técnicos, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes así como una menor incidencia de complicaciones, sin embargo la mortalidad aún es elevada.¹²

En Argentina (2009) se presentaron a aproximadamente 5,800 casos de cardiopatía congénita de los cuales 800 fallecieron en el primer año de vida, independientemente de la realización de cirugía cardíaca.¹²

En el estudio de Retamal J y colaboradores (2016), en la investigación de pacientes pediátricos de cirugía cardíaca en Chile, describen que los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca, deben ser hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, para una vigilancia estrecha, que permita la atención inmediata de las heridas torácicas, debido a que se tiene cubierto por una membrana de polietileno suturada a la piel, esta protección evita el efecto constrictivo torácico durante el post-operatorio, que se ha visto asociada a la presencia de edema pulmonar por sangrado en el post-operatorio.¹⁷

En la investigación realizada por Gentile LF y colaboradores (2012), en Florida evaluaron el tiempo medio de estancia en cuidados intensivos para el paciente pediátrico que se sometió a cirugía cardíaca es de 72 horas, sin embargo, el 20% de ellos requiere una estancia mayor. La estancia en la unidad de cuidados intensivos por más de diez días se considera como un curso clínico complicado, que es frecuentemente atribuido a disfunción del sistema inmune.¹⁸

Existen diversas razones reportadas por Allen ML y colaboradores (2006), en el que reportan que la recuperación complicada posterior a la cirugía cardíaca que involucra el uso de circulación extracorpórea, estas incluyen pobre reparación quirúrgica, estado persistente de bajo gasto e infección.¹⁹

En los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca en Chile (2016), se reportan que las infecciones de sitio quirúrgico son una importante causa de morbilidad, la tasa reportada es variable entre el 3 y 8%. Los principales factores de

riesgo son la duración de la cirugía, el uso de bomba de circulación extracorpórea, edad menor a 1 mes, duración del requerimiento de inotrópicos y la ventilación mecánica.¹⁷

Las infecciones del sitio quirúrgico, son las infecciones más frecuentes en los pacientes postoperados, la importancia de su presentación se centra en los efectos negativos que incluyen el aumento en los días de hospitalización, costos adicionados a la intervención, prolongación del uso de antimicrobianos y aumento en el riesgo de mortalidad.¹⁷

En la investigación de Cabrera AG y colaboradores (2009), reportan que en los EUA, los niños operados de cirugía de corazón con edad menor a 2 años, la linfopenia se considera como factor de riesgo independiente para mortalidad posoperatoria, incremento en la estancia hospitalaria e incremento en la necesidad de soporte ventilatorio.²⁰

La linfopenia es la disminución en la cantidad de linfocitos. El número de linfocitos y su distribución son diferentes en niños que en los adultos, debido a que un valor menor de 1,000 cel/mmc es considerada diagnóstico de linfopenia, pero en la población pediátrica con edad menor a dos años se considera linfopenia con un valor menor de 3,000 cel/mmc que corresponde al percentil 5.²⁰

Los linfocitos juegan un papel central en la inmunidad innata y adquirida, por lo que la disminución en su recuento secundaria enfermedades inmunodeficientes están asociadas con incremento en la susceptibilidad de infecciones.²⁰

Los pacientes que están cursando enfermedades crónicas, tales como la insuficiencia cardíaca, tienen aumento en la apoptosis de linfocitos en respuesta a la lesión excesiva de citocinas inflamatorias y quimosinas.²⁰

Se ha identificado que los pacientes con linfopenia presentan principalmente síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades crónicas, situaciones de estrés, así como insuficiencia cardíaca congestiva.²⁰

En los pacientes que están bajo tratamientos quirúrgicos cardiovasculares, en las unidades de cuidados intensivos, y en los que se ha identificado linfopenia

preoperatoria, se ha asociado la linfopenia como factor predictor de edema y derrame pleural postoperatorio, sin embargo, aún se tiene pocas publicaciones sobre esta asociación.²⁰

Se considera que a menor edad de los pacientes pediátricos, mayor es el riesgo de reacciones secundarias por linfopenia, pero este estado se debe al incremento en su destrucción, en la disminución de la producción y en la pérdida de células por secuestro.²⁰

Otros factores involucrados con la linfopenia, son el estrés, la necesidad de administración de aminas, la elevada producción de cortisol, de citocinas proinflamatorias, incremento en la apoptosis de los linfocitos B y T, así como la inhibición de la vía de las caspasas, que han sido propuestas como mecanismo que permite inmunidad.²⁰

La deficiencia en estos factores es necesaria para el crecimiento linfocítico y la proliferación tales como el zinc, pueden contribuir a la linfopenia en pacientes con malnutrición prolongada.²⁰

Otra causa de linfopenia es cuando los pacientes están críticamente enfermos, que ameritan la administración de agentes inotrópicos como la dopamina, el cual es conocido por suprimir la producción de prolactina, además de que juega un papel importante en la proliferación de los linfocitos, de hecho, esta información se asocia con la linfopenia preoperatoria.²⁰

Cornell TT y colaboradores (2012), han mencionado que la morbilidad y mortalidad en los niños de los EUA, sometidos a cirugía cardíaca se atribuye parcialmente a las infecciones postoperatorias. El sistema inmune suele ser activado por el uso de circulación extracorpórea, resultando en una respuesta pro inflamatoria que estimula una respuesta contra regulatoria para restablecer la homeostasis.²¹

Una respuesta anti inflamatoria tiene la capacidad de inhabilitar el sistema inmune, dejando al huésped susceptible a la infección, cuando esto sucede se utiliza el término inmunoparálisis.²¹

La inmunoparálisis es un estado de inmunodeficiencia prolongado y grave, adquirido en forma secundaria a sepsis u otras causas, como trauma y cirugía. En un niño críticamente enfermo, luego de una estadía de dos semanas en la Unidad de Cuidados Intensivos, presenta un riesgo cercano a 50% de desarrollar sepsis nosocomial, según lo reportado por Arriagada D y colaboradores en Argentina (2014).²²

En el escenario de la inmunosupresión, el monocito juega un rol trascendente al iniciar y regular la respuesta inflamatoria, sin embargo, en pacientes sépticos, se encuentra reducida la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, particularmente antígenos leucocitarios humanos, HLA-DR. La disminución de la expresión HLA-DR se asocia con un pobre pronóstico, que incluye el desarrollo de infecciones nosocomiales y la muerte posterior a la sepsis.²²

La inmunodeficiencia combinada severa, es una causa de linfopenia, comprende un grupo de enfermedades con defectos genéticos que involucra la inmunidad celular y humoral. Hernández-Blas MG y colaboradores (2014), refieren que una gran deficiencia de la función inmune lleva a infecciones recurrentes y generalmente fatales en los primeros meses de vida, a menos que el sistema inmune sea reconstituido. En estos niños la linfopenia suele ser el marcador de laboratorio.²³

En los pacientes con cardiopatía congénita de los EUA (2011), el riesgo de sepsis se encuentra aumentado debido a la presencia de malformaciones agregadas y defectos en el sistema inmune; en segundo lugar, la hipoxia crónica que se asocia a las cardiopatías cianóticas afecta la respuesta inmune; a estos factores se suma la continua exposición a procedimientos invasivos y la necesidad de terapias inmunosupresoras.²⁴

3. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

De acuerdo al estudio de Baltaxe y colaboradores (2014), México tiene la prevalencia de malformaciones congénitas es de 1.2 por cada 1000 nacidos vivos; de los cuales el 65.5% son defectos severos y el 32.7% se relacionan a malformaciones extracardiacas. En su estudio los principales factores de riesgo asociados fueron la edad materna mayor a 40 años, edad paterna mayor a 30 años, edad gestacional menor a 37 semanas, peso al nacer menor a 3000 gr y 3 o más embarazados. ²⁵

En la investigación de Cabrera AG y colaboradores, en los EUA (2009), realizaron un estudio de cohortes multicéntrico, retrospectivo, en el que involucraron a 280 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiaca, secundario a cardiopatías congénitas, identificando la presencia de linfopenia en 90 pacientes, con un conteo menor de 3000 cel/mmc antes de la cirugía, que al ser comparadas con pacientes con valores normales de leucocitos, los primeros tuvieron mayor estancia hospitalaria, con mayor tiempo de uso de asistencia mecánica ventilatoria y con mayor frecuencia de mortalidad, de forma estadísticamente significativa.²⁰

Abdala y colaboradores, analizaron la evolución de 22 lactantes en Uruguay (2007) sometidos a cirugía cardiaca correctiva con uso de circulación extracorpórea. La edad promedio fue de 151 días, con un peso de 1.495 kg. El 36.6% de los pacientes presentó alguna complicación en el periodo postoperatorio y uno de ellos falleció lo que representa el 4.5% de la muestra. Las complicaciones presentadas fueron: taquicardia nodal ectópica, insuficiencia renal, paro cardiorrespiratorio, sepsis, hipertensión arterial pulmonar y bajo gasto, ninguno de ellos presento síndrome inflamatorio posterior a circulación extracorpórea. ¹¹

Otra complicación que se presenta por la cirugía cardiaca en Chile (2016) fue la mediastinitis, como se reporta en el estudio de Retamal J y colaboradores, en el que los pacientes presentaron en el 3.5% esta patología, valor que se encuentra entre las de complicaciones, que va de 1.9% a 7,5%. En este estudio el tener más de 5 días con ventilación mecánica asistida, Cuso de bomba de circulación extracorpórea

superior a 200 min fueron reportados como factores de riesgo, al tener un OR ajustado de 9,53 (IC 95% 1,37-66,35) y OR ajustado = 8,98 (IC 95%, 1,16-69,40), respectivamente.¹⁷

Los pacientes pediátricos tienen mayor reacción inflamatoria que los adultos, presentándose trauma quirúrgico, lesión por isquemia reperfusión y activación leucocitaria producida por el circuito.¹⁷

Se ha reportado estados de inmunodeficiencia en los pacientes postoperados, debido a la gran liberación de citocinas proinflamatorias que se relacionan con la duración del uso de bomba de circulación extracorpórea.¹⁷

El estudio de Muñoz MR y colaboradores (2014) en México, incluyeron a 38 pacientes con diagnóstico de sepsis grave, encontraron que la linfopenia persistente se asocia a mayor mortalidad; el fallo en la normalización de la linfopenia es un factor de mal pronóstico, mientras que la prevención de la disfunción linfocitaria, evitando la apoptosis puede mejorar el pronóstico del paciente.²⁶

Morshaimer y colaboradores, en EUA (2016) estudiaron a 178 pacientes entre 3 y 26 años que requirieron algún tipo de cirugía cardíaca durante la infancia y se encontraron en el programa de sobrevivientes, observando que la mayoría de los pacientes tenían algún nivel de linfopenia e hipogamaglobulinemia. La manifestación clínica más común fue el retraso en la curación de infecciones virales cutáneas, pero no se observó presencia de enfermedades oportunistas a pesar de las anormalidades en los laboratorios y la falta de antibióticos profilácticos.²⁷

La inmunoparálisis fue estudiada por Timmermans K y colaboradores, en EUA (2015) estudiaron a 14 pacientes que la desarrollaron posterior a un paro cardíaco. Los resultados después de 24 horas del evento fueron niveles elevados de citocinas plasmáticas, seguidos de una disminución marcada en los dos días siguientes, lo que podría explicar el aumento a la susceptibilidad a infecciones en este grupo de pacientes.²⁸

Se realizaron estudios en los EUA (2011) acerca de la inmunoparálisis en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de sus respectivas unidades de

salud, encontrando que la inmunoparálisis es un factor de riesgo potencialmente reversible para el desarrollo de infección nosocomial en niños.²⁹

De acuerdo al estudio de Borgermann J y colaboradores, en los EUA (2007), estudiaron a pacientes sometidos a circulación extracorpórea, presentando una respuesta inflamatoria disminuida, lo que puede explicar la disfunción leucocitaria que se presenta posterior a la cirugía.³⁰

En los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca, es necesario el uso de inotrópicos, como lo refiere la investigación a Gaies MG y colaboradores (2010) , que analizaron a 174 pacientes, desde recién nacidos hasta los 6 meses de edad, ingresados en la unidad de cuidados intensivos en el periodo postoperatorio de cirugía cardíaca, con bypass cardiopulmonar. Se identificaron buenos resultados a las 48 horas al recibir apoyo aminérgico a comparación de los pacientes que no recibieron, que tuvieron mayor riesgo de presentar paro cardiorrespiratorio, asistencia mecánica ventilatoria, daño neurológico, daño renal y defunción (OR=8.1 IC: 95%)³¹

4. JUSTIFICACION

En México las cardiopatías congénitas más frecuentes atendidas quirúrgicamente son la comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, tetralogía de Fallot, comunicación inter atrial, conexión anómala total de venas pulmonares y coartación aórtica, las cuales se han visto asociadas a padecimientos con inmunosupresión.

La inmunosupresión es de las principales causas de mortalidad, pero entre sus variantes está la linfopenia que es una de las alteraciones más frecuentes, como lo reportó la investigación de Cabrera AG y colaboradores, en los EUA (2009) en el que se estudiaron a 280 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca, secundario a cardiopatías congénitas, identificando la presencia de linfopenia en 90 pacientes, con un conteo menor de 3000 cel/mmc antes de la cirugía, que al ser evaluadas tuvieron mayor estancia hospitalaria, mayor tiempo de uso de asistencia mecánica ventilatoria y alta mortalidad.²⁰

Al realizar esta investigación se pretende exponer cómo la linfopenia puede ser un factor asociado a reacciones adversas en el periodo postoperatorio de cirugía cardíaca, como lo refiere Muñoz MR y colaboradores (2014), en México, en el que estudiaron a 38 pacientes con diagnóstico de sepsis grave, encontrando que la linfopenia persistente se asocia a mayor mortalidad.

Es importante realizar esta investigación porque en esta unidad médica no se han llevado a cabo estudios similares, y al ser un centro de referencia para los pacientes con cardiopatía congénita que requieren tratamiento quirúrgico con bomba de circulación extracorpórea, es trascendental conocer el riesgo de presentar mayores complicaciones o defunción.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La linfopenia en los pacientes pediátricos postoperados, se ha visto asociada a la gran liberación de citocinas proinflamatorias que se relacionan con la duración del uso de bomba de circulación extracorpórea, y mayores complicaciones como lo son: incremento en los días de estancia hospitalaria, los días de ventilación mecánica y el tiempo de uso de aminas; sin embargo, no existen estudios realizados en nuestra institución que demuestren esta asociación a pesar de la frecuencia de presentación en la población del Hospital para el Niño Poblano. Por ello es necesario conocer si existe tal asociación para mejorar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué relación existe entre linfopenia preoperatoria y resultados adversos en pacientes post-operados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea en el Hospital Para el Niño Poblano?

7. OBJETIVOS

General

Evaluar la relación que existe entre la linfopenia preoperatoria y resultados adversos en pacientes postoperados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.

Específicos

- Conocer el número de pacientes post-operados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.
- Identificar a los pacientes post-operados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea que cursaron con linfopenia preoperatoria.
- Conocer la distribución de los pacientes postoperados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea por grupos de edad y sexo.
- Comparar los resultados adversos entre los pacientes postoperados de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea que cursaron con linfopenia preoperatoria y los que no tuvieron linfopenia preoperatoria.
- Describir la relación entre la linfopenia preoperatoria y el tiempo de bomba de circulación extracorpórea, el índice inotrópico, tiempo de uso de ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria, gasto por sonda mediastinal, desarrollo de infecciones y defunción.
- Determinar el número de defunciones de pacientes con linfopenia preoperatoria.

8. MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

Características del estudio	
Definición	Característica
Por la participación del investigador en el estudio	No experimental
Por el objetivo del estudio	Descriptivo
Por la medición del evento en el tiempo	Transversal
Por el momento de la medición del evento direccionalidad	Retrospectivo
Por el momento de la recolección de la información	Retrolectivo
Por la dirección del análisis	Unidireccional
Por la ubicación de la población de estudio o sede	Unicéntrico
Por la asignación de la maniobra	De revisión
Por el tipo de población	Homodémico

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad menor a 2 años con diagnóstico confirmado de cardiopatía congénita.
- Ambos sexos.
- Pacientes que hayan sido operados en esta unidad hospitalaria.
- Resultados de laboratorio legibles y completos.

Criterios de exclusión:

- Complicaciones en el paciente ajenas a la cirugía cardíaca.
- Pacientes tratados en otras unidades médicas.
- Pacientes con expediente incompleto.

Tamaño de la Muestra.

La muestra será obtenida de forma conveniente y limitada por el periodo de estudio.

Definición de Variables y Escalas de Medición.

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	MEDICIÓN
EDAD	Duración de los seres vivos, desde su origen a la fecha.	Se obtendrá por la revisión del expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	Años
GÉNERO	Características fenotípicas que caracterizan a hombres y mujeres.	Se obtendrá durante la historia clínica y exploración física.	Cualitativo	Dicotómica	Hombre Mujer
LINFOCITOS	Tipo de glóbulos blancos que contribuyen a la defensa inmunitaria del organismo.	Se revisarán los resultados de laboratorio del expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	mmc
ÍNDICE INOTRÓPICO	Este índice se calcula de la siguiente manera: dosis de dopamina (mcg/Kg/min) + dosis de dobutamina (mcg/Kg/min) + 100 x dosis de epinefrina (mcg/Kg/min) + 10 x dosis de milrinona (mcg/Kg/min)	Se obtendrá de forma manual a partir de las indicaciones médicas y de las hojas de enfermería	Cuantitativa	Continua	Mcg/Kg/min
GASTO POR SONDA MEDIASTINAL	Cuantificación del drenaje del mediastino medido en mililitros por kilogramo de peso por minuto.	Se revisarán las notas de evolución y enfermería del expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	ml/Kg/min
TIEMPO DE BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA	Duración que se tiene con el uso de la boma de circulación extracorpórea para cirugías cardiacas.	Se revisarán el record quirúrgico, así como lo reportado en las notas de anestesiología.	Cuantitativa	Continua	Minutos
VENTILACION MECANICA	Tiempo que se mantiene al paciente con apoyo mecánico ventilatorio invasivo.	Se revisarán las notas de evolución y enfermería del expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	Días
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Tiempo que dura el internamiento del paciente después del postquirúrgico inmediato.	Se revisarán las notas de evolución y enfermería del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días
INFECCIONES	Desarrollo de infecciones a partir del postquirúrgico inmediato, documentada por cultivos microbiológicos positivos.	Se revirarán los resultados de laboratorio del expediente clínico.	Cuantitativa	Dicotómica	Si No
DEFUNCIÓN	Muerte de una persona.	Se identificará en el expediente clínico.	Cualitativa	Dicotómica	Si No

Método de Recolección de Datos.

La recolección de datos de los pacientes se obtuvo a partir del expediente clínico físico y electrónico, de todos los pacientes que hayan cumplido estrictamente los criterios de selección.

Mediante la hoja de recolección de datos se fue vertiendo la información de las variables de estudio.

Análisis Estadístico

Se tomó la base de datos de Excel para tabular los datos, de esta manera se pudo pasar la información al programa de estadística SPSS versión 22, ya tabulado, para realizar el análisis descriptivo, por frecuencias y por proporciones. Se aplicaron las medidas de tendencia central (media, moda y mediana) así como las de dispersión (mínima, máxima, rango, varianza y desviación estándar).

Se aplicó Chi Cuadrada para las variables cuantitativas y Razón de momios.

Estrategia de Trabajo

Se presentó del protocolo al Comité de Investigación del Hospital para el Niño Poblano para su autorización y registro.

La información se obtuvo a través de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con edad menor a dos años que haya sido sometido a cirugía cardiotorácica en el servicio de quirófano del Hospital del Niño Poblano.

La información se recopiló en la hoja de recolección de datos, para vaciarse en la hoja de Excel para posteriormente ser tabulado y procesado en el programa SPSS versión 22.

Aspectos Éticos:

Basados en las siguientes normativas se salvaguardaron los Principios Éticos pertinentes para la conducción del estudio:

- *Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- *Los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.
- *Informe Belmont.
- *Buenas Prácticas Clínicas.
- *Decreto de la Comisión de Bioética (CNB)
- *Principios Éticos aplicados a la Epidemiología. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos. CIOMS.
- *Guía nacional para la integración y funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación.

Se conservó la identificación de los participantes sólo para la investigación los datos obtenidos fueron confidenciales.

9. LOGISTICA

Recursos Humanos

Dra. Sara Velázquez Isidro (Investigador)

Dr. Marco Antonio Kurezyn Díaz (Asesor Experto)

Dra. Maricruz Gutiérrez Brito (Asesor Metodológico)

Materiales

- Hojas
- Bolígrafos
- Computadora
- Impresora
- USB
- Expedientes clínicos.

Financieros

Los recursos económicos fueron proporcionados por la doctora encargada de la investigación, en las instalaciones del Hospital para el Niño Poblano.

10. RESULTADOS

Para la realización del estudio “Linfopenia preoperatoria asociada a resultados adversos en pacientes postoperados de cirugía cardiaca con bomba de circulación extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano”; se revisaron expedientes de 50 pacientes, de los cuales 20 fueron eliminados, debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo una muestra de 30 pacientes que corresponde al 60% de la población elegible; se formaron dos grupos, el primer grupo lo conforman los pacientes que no tuvieron linfopenia (19: 63.3%), y el segundo aquellos que cursaron con linfopenia preoperatoria (11: 36.6%).

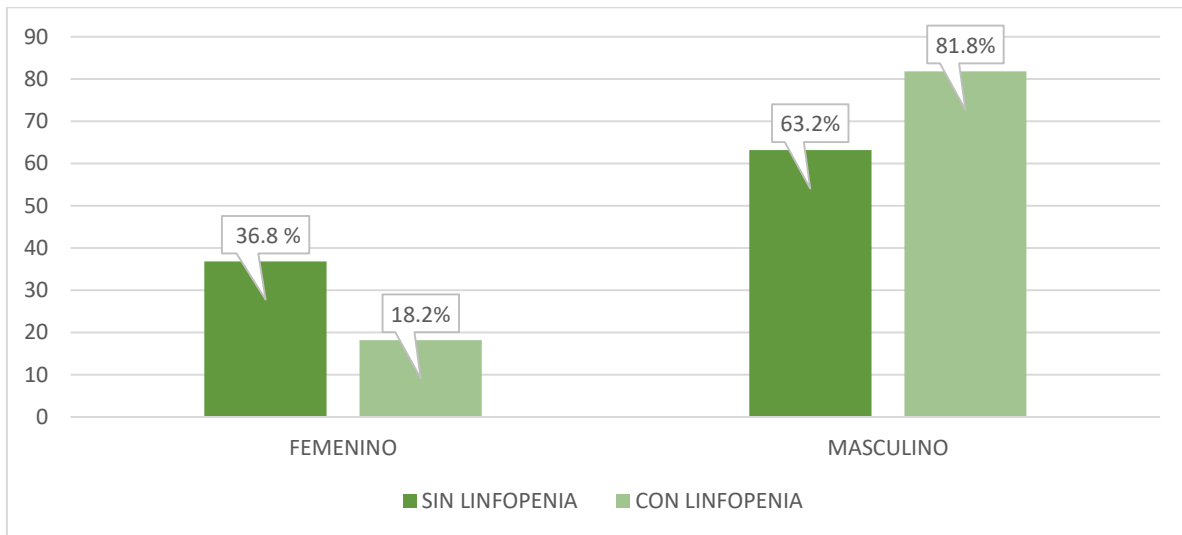
A continuación, se muestran los resultados obtenidos en gráficas y tablas.

Distribución por edad de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con bomba extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2016

Edad	Sin linfopenia		Con linfopenia	
	n	%	n	%
< 1 mes	8	42.1	6	54.5
1-5 meses	8	42.1	4	36.4
6-12 meses	2	10.5	0	0
12-24 meses	1	5.3	1	9.1

En cuanto a la distribución por edad se observa un predominio de neonatos y lactantes menores de 6 meses en el grupo sin linfopenia, y de neonatos y en el grupo con linfopenia.

Distribución por sexo de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con bomba extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2016



Respecto al sexo la proporción mayor pertenece al sexo masculino, en ambos grupos de pacientes con y sin linfopenia preoperatoria.

Resultados adversos en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con bomba extracorpórea en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2016

Complicaciones	Valores de Referencia	Sin linfopenia preoperatoria		Con linfopenia preoperatoria		
		N	%	n	%	
Score I	>25	8	26.6	11	36.6	
	<24	11	36.6	0	0	
Gasto	<2.9ml/kg/hr	15	50.0	8	26.6	
	>3.0ml/kg/hr	4	13.3	3	10.0	
Ventilación	<4 DÍAS	9	30.0	7	23.3	
	>5 DÍAS	10	33.3	4	13.3	
Estancia Intrahospitalaria	<9 días	11	36.6	7	23.3	
	>10 días	8	26.6	4	13.3	
Infección	Si	15	50.0	4	13.3	
	No	4	13.3	7	23.3	
Uso de bomba extracorpórea	<59 minutos	8	26.6	0	0	
	>60 minutos	11	36.6	11	36.6	
Resolución	Alta	11	36.6	3	10.0	
	Defunción	Choque cardiogénico	6	20	7	23.3
		Choque cardiogénico/ choque séptico	1	3.3	1	3.3
		Choque séptico	1	3.3	0	0

Los eventos adversos que se presentaron con mayor porcentaje en ambos grupos fueron score inotrópico mayor a 25 (62.2%) y defunción con el 53.2%, la que se presentó con menor frecuencia fue el gasto de la sonda mediastinal superior a 3.0 ml/kg/hr en el 23.3%. El tiempo superior a 5 días de ventilación mecánica, estancia intrahospitalaria mayor a 10 días, gasto de la sonda mediastinal superior a 3.0 ml/kg/hr, el score Inotrópico mayor a 25 y defunción no están relacionados con la presencia de linfopenia preoperatoria.

La linfopenia preoperatoria se consideró factor de riesgo para tener tiempo de bomba de circulación extracorpórea mayor a 60 minutos (OR: 0.579 IC 95% Mín.: 0.395 Máx.: 0.850)

Complicaciones de acuerdo al sexo de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con bomba extracorpórea que cursaron con linfopenia preoperatoria en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2016.

	Reacción Adversa	Frecuencia (n)	%
MASCULINO	Score inotrópico >25	9	81.8
	Días de estancia hospitalaria >10	4	36.3
	Ventilación mecánica >5	4	36.3
	Gasto de sonda mediastinal > 3ml/kg/hr	3	27.2
	Tiempo de bomba > 60 min	9	81.8
	Infección	4	36.3
	Defunción	6	54.5
FEMENINO	Score inotrópico >25	2	18.1
	Días de estancia hospitalaria >10	0	0
	Ventilación mecánica >5	0	0
	Gasto de sonda mediastinal > 3ml/kg/hr	0	0
	Tiempo de bomba > 60 min	2	18.1
	Infección	0	0
	Defunción	2	18.1

El sexo masculino es el que resultó más afectado, mostrando mayor frecuencia de 90.7% de aparición de resultados adversos dentro de este estudio, sin embargo no se relaciona de manera estadísticamente significativa con una X^2 6.519.

11. DISCUSIÓN.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre linfopenia preoperatoria y resultados adversos; posiblemente en razón al tamaño de la muestra y tiempo del estudio.

Se identificó que todos los pacientes con linfopenia tuvieron uso de la bomba de circulación extracorpórea por más de 60 minutos, de hecho, en el estudio de Shan S y colaboradores (2009), investigaron que la circulación extracorpórea tiene un efecto apoptótico en los linfocitos en el 14.4% a comparación de un grupo control con 7.33% de apoptosis, lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$).³³

Los niños que son sometidos a circulación extracorpórea, tienen un riesgo mayor de desarrollar inmunosupresión y consecuentemente una infección severa, como lo refiere Li Y y colaboradores (2014), en el que concluyen que su uso puede causar reducción de las citocinas inflamatorias en respuesta a componentes bacterianas.

En nuestro estudio se identificó una mortalidad del 42.1% dentro del grupo sin linfopenia y 72.2% dentro del grupo de los pacientes con linfopenia preoperatoria; si bien se observó un porcentaje alto de defunciones dentro de este último, representaron 26.6% de la población total para ambos grupos. Por lo tanto no se encontraron evidencias estadísticas significativas. Contrario a lo que Cabrera AG y colaboradores (2009), determinaron en su estudio, donde establecieron como factor predictivo de mortalidad a la linfopenia preoperatoria ($p < 0.001$).²⁰

Respecto al grupo etario al que pertenecen los pacientes de nuestro estudio se encontró que se observó una similar frecuencia de neonatos y lactantes en el grupo sin linfopenia preoperatoria; mientras que se registró mayor frecuencia de neonatos en el grupo con linfopenia preoperatoria; Cabrera AG y colaboradores (2009) estudiaron pacientes pediátricos menores de 2 años, con cardiopatía congénita; que fueron intervenidos quirúrgicamente, observando una distribución igual que la

reportada en nuestra serie. En el mismo estudio se evidenció predominio del sexo masculino en ambos grupos de estudio (con y sin linfopenia preoperatoria) que concuerda con los resultados obtenidos en el Hospital para el Niño Poblano ya que se caracterizó por tener mayor predominio del género masculino en ambos grupos; sin embargo no se relacionó de manera estadísticamente significativa, por lo que no pudimos establecer al sexo masculino como factor de riesgo para desarrollo de resultados adversos en pacientes con linfopenia preoperatoria.

No se ha estudiado la comparación de este score con linfopenia en la bibliografía internacional, sin embargo Gaies MG y colaboradores (2014), en EUA, en pacientes operados de cirugía cardíaca menores de 1 año estableció que un Score I elevado se asocia significativamente con la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (OR, 3,8; IC del 95%, 2,0-7,2) y tiempo prolongado de ventilación mecánica (OR, 5,3; IC del 95%, 2,8-10,1). Además de que los pacientes con elevado Score I tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad (OR, 13,2; IC del 95%, 3,7-47,6)³² En nuestro estudio 42.1% de los pacientes sin linfopenia presentó un Score I <24, mientras que el 36.6% tuvo un Score I >25, no obstante, de los pacientes con linfopenia el 100% tuvo un Score I >25.

En torno a los días de estancia hospitalaria, los pacientes que estuvieron más de 10 días en la unidad de cuidados intensivos, en el grupo sin linfopenia fue del 42.9% y en el grupo con linfopenia de 36.3%, además de que no se observó esta variable asociada a la linfopenia. Así mismo de los pacientes que tuvieron apoyo ventilatorio mecánico por más de 5 días se identificó a 52.6% de los pacientes sin linfopenia y al 36.4% de los pacientes linfopenicos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Contrario a lo descrito por Cabrera AG y colaboradores (2009), que establece la linfopenia preoperatoria como factor predictor riesgo para requerir estancia hospitalaria y asistencia mecánica ventilatoria prolongadas, así como supresión prolongada de la cuenta leucocitaria.²⁰

Inferimos que por el tamaño de la muestra, así como el alto porcentaje de defunciones de los pacientes linfopenicos, no se logró observar las asociaciones

previamente descritas por otros autores, como la estancia intrahospitalaria y días de ventilación mecánica prolongados.

Por la misma razón, el alto porcentaje de defunciones fue que en el 78.9% de los pacientes sin linfopenia se observó infección documentada, mientras que sólo el 36.3% de los pacientes con linfopenia se documentó el desarrollo de infecciones.

12. CONCLUSIÓN.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre linfopenia preoperatoria y resultados adversos; posiblemente en razón al tamaño de la muestra y tiempo del estudio.

En un periodo de 3 años, fueron operados 30 pacientes pediátricos de cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.

El 11 (36.6%) de esos pacientes cursaron con linfopenia preoperatoria.

El grupo de edad que predominó en ambos grupos de estudio fue de neonatos.

El sexo masculino fue el más afectado en ambos grupos, sin embargo no se encontró evidencia estadísticamente significativa.

Se consideró a la linfopenia como factor de riesgo para presentar uso de bomba de circulación extracorpórea por más de 60 minutos.

La mortalidad en los pacientes con linfopenia fue de 72.2%.

13. ANEXOS

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

IDENTIFICACION					
Expediente:		Nombre:			
Edad:		Sexo. A) Femenino. B) Masculino			
Fecha de Nacimiento:					
Fecha de Cirugía:					
Diagnósticos:					
SDG		PESO AL NACER		UCIN/UCI	
EXAMENES DE LABORATORIO					
ESTUDIO	FECHA	RESULTADOS			
BH		Hemoglobina	Leucocitos	Linfocitos	Plaquetas
QS		Urea	Creatinina	BUN	Albúmina
RESULTADOS ADVERSOS					
VARIABLE	RESULTADO	VARIABLE	RESULTADO		
TIEMPO DE BOMBA		GASTO DE Sonda MEDISTINAL			
PINZAMIENTO AORTICO		SCORE INOTROPICO			
DIAS DE VENTILACION MECANICA		DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA			
DESARROLLO DE INFECCIONES		RESOLUCION			
CAUSA DE DEFUNCION					

14. BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Congenital heart defects: Statistical fact sheet. 2017.
2. Moreno F. Epidemiología de las cardiopatías congénitas. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica. Serie de Protocolos de la AEP. Madrid; 2005:17-29.
3. Fuentes-Mallozzi DA, Landín-Robles R, Luque-Fernández D, González CB, López-Muñiz LR, Treto-Velázquez E. Cirugía cardiaca en pediatría: primer año de experiencia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Evid Med Invest Salud 2014; 7(3): 119-122.
4. Human A, Murguía-Favela L, Roifman I, Grunebaum E. Cardiovascular abnormalities in primary immunodeficiency diseases. LymphoSign Journal 2015; 2(3): 107-134.
5. Marín-Vivas RR, Saldívar-Müller CE, Sánchez- Bañuelos CC, Flores-Lujano J, Núñez-Enríquez JC. Factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos de cirugía cardiaca. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55(3):324-9.
6. Cervantes-Salazar J, Calderón-Colmenero J, Ramírez-Marroquín S, Palacios Macedo A, Bolio-Cerdán A, Vizcaíno A. El registro mexicano de cirugía cardiaca pediátrica. Evid Med Invest Salud 2014; 7(2): 56-62.
7. Fonseca-Sánchez LA, Bobadilla-Chávez JJ. Abordaje del niño con sospecha de cardiopatía congénita. Revista Mexicana de Pediatría 2015; 82(3): 104-113.
8. Setty HS, Setty N, Patil S, Ramegowda RT, Vyjayalakshmi IB, Majunath CN. Comprehensive approach to congenital heart defects. J Cardiovasc Disease Res 2017; 8(1): 1-5.
9. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, Chrisant MR, Morrow WR, Clemson BS, et al. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(2): 160-165.

10. Serrano F. Circulación extracorpórea y protección miocárdica pediátrica. *Cir Cardiov* 2014; 21(1): 79-85.
11. Abdala D, Pedrozo L, Touyá G, Liguera L, Pose G, Antúnez S, et al. Cirugía cardíaca correctiva con circulación extracorpórea en lactante de bajo peso e hiperflujo pulmonar. *Arch Pediatr Urug* 2007; 78(2).
12. Magliola R, Althabe M, Moreno G, Lenz AM, Pilan ML, Landry L, et al. Cirugía cardíaca reparadora en recién nacidos. Experiencia de 5 años en cirugía neonatal con circulación extracorpórea. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5):417-422
13. Marcano LE, Romero A, Serrano G, Sánchez N. Cirugía cardiovascular pediátrica en normotermia drante la circulación extracorpórea. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos* 2012; 10(1).
14. Lespron Robles MC. Respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca pediátrica. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(S2): 92-99.
15. Herrera AG, Rodríguez J, Suárez R, Hernández VM. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2013; 22(1): 101-113.
16. Li Y, Huang J, Huang S, Xu Y, Xu Y, Liao J, et al. *Journal of Critical Care* 2014; 29: 312e7-312e13.
17. Retamal J, Becker P, González R, Ferrés M, Cerda J, Riquelme MI, et al. Infección del sitio quirúrgico en niños sometidos a cirugía cardíaca con cierre esternal diferido. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33(5): 495-500.
18. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1491-1501.
19. Allen ML, Hoschtitzky A, Peters MJ, Elliot M, Goldman A, James I, Klein NJ. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis folloing pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2658-2665.
20. Cabrera AG, Dyamenahalli U, Gossett J, Prodhan P, Morrow R, Imamura M, et al. Preoperative lymphopenia is a predictor of postoperative adverse

- outcomes in children with congenital heart Disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;1:1172-1179.
21. Cornell TT, Sun L, Hall MW, Gurney JG, Ashbrook MJ, Ohye R, et al. Clinical implications and molecular mechanisms of immunoparalysis after cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143(5): 1160-1166.
 22. Arriagada D, Donoso A, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(4): 358-365.
 23. Hernández-Blas MG, Orozco-Martínez S, Contreras-Verduzco A, Medina-Torres EA, Espinosa-Padilla S. ¿Cuándo sospechas inmunodeficiencia combinada grave en niños? *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2014; 23(1): 20-26.
 24. Wheeler DS, Jeffries HE, Zimmerman JJ, Wong HR, Carcillo JA. Sepsis in the pediatric cardiac intensive care unit. *World Journal for Pediatric and Congenital Surgery* 2011; 2(3): 393-399.
 25. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia. *Archivos de Cardiología de México* 2006; 76(3): 263-268.
 26. Muñoz MR, Chávez CE, Aguilar LA, Campos JA, Sánchez VM. Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014; 28(2): 91-94.
 27. Morshaimer MM, Rychik J, Forbes L, Dodds K, Goldberg DJ, Sullivan K, et al. Risk factors and clinical significance of lymphopenia in survivors of the Fontan procedure for single-ventricle congenital cardiac disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(3): 491-496.
 28. Timmermans K, Kox M, Gerretsen J, Peters E, Scheffer GJ, van der Hoeven JG, et al. The involvement of danger-associated molecular patterns in the development of immunoparalysis in cardiac arrest patients. *Critical Care Medicine* 2015; 43(11): 2332-2338.

29. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, Carcillo JA. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2011; 37: 525-532.
30. Borgermann J, Flohe S, Kuss O, Simm A, Schade FU, Friedrich I. Regulation of cytokine synthesis in cardiac surgery. *Inflamm Res* 2007; 56: 126-132.
31. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-238.
32. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-Inotropic Score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2014; 15 (6):529-537.
33. Shan S, Chun C, Yan Z, Qiang H, Ming X, Hua L. Effect of Open Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass on Peripheral Blood Lymphocyte Apoptosis in Children. *Pediatr Cardiol* (2009) 30:153–159.