



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6012

ISSN: 0001-6002

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Benavides Lara, Adriana; Vargas-Leitón, Bernardo; Faerron-Angel, Jorge E
Supervivencia de los niños nacidos con cardiopatías congénitas en Costa
Rica: estudio retrospectivo de la cohorte de nacimientos 2006-2007
Acta Médica Costarricense, vol. 60, núm. 4, 2018, Octubre-Diciembre, pp. 172-181
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43458376006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Supervivencia de los niños nacidos con cardiopatías congénitas en Costa Rica: estudio retrospectivo de la cohorte de nacimientos 2006-2007

(Survival of children born with congenital heart defects in Costa Rica: a retrospective study of the birth cohort 2006-2007)

Adriana Benavides-Lara¹, Bernardo Vargas-Leitón² y Jorge E Faerron-Angel³

Afiliación de los autores: ¹Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC), Instituto Costarricense de Enseñanza e Investigación en Nutrición y Salud (INCIENSA), Cartago. ²Posgrado Regional en Ciencias Veterinarias Tropicales, Universidad Nacional, Heredia. ³Departamento de Cardiología, HNN "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica.

Institución y departamento donde se realizó el trabajo: Departamento de Cardiología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Fuentes de apoyo: el estudio fue financiado por el Instituto Costarricense de Enseñanza e Investigación en Nutrición y Salud (INCIENSA), como parte de la investigación epidemiológica realizada en el Centro de Registro de Enfermedades Congénitas

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Abreviaturas: CC, cardiopatía congénita; CREC, Centro de Registro de Enfermedades Congénitas; HNN, Hospital Nacional de Niños; INCIENSA, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud; INEC.

✉abenavides@inciensa.sa.cr

Resumen

Justificación: alrededor del mundo las cardiopatías congénitas ocupan las primeras causas de mortalidad infantil. En Costa Rica son el grupo de defectos congénitos más frecuentes, con una prevalencia de 6 x 1000 nacimientos (IC95 % 5-7 x 1000 nacimientos), que representan cerca del 13 % de la mortalidad infantil. El objetivo del estudio fue analizar la supervivencia a cinco años de edad de los niños nacidos con defectos cardíacos en Costa Rica.

Métodos: se analizó una cohorte retrospectiva de 543 niños nacidos con cardiopatías congénitas entre enero de 2006 y junio de 2007 en Costa Rica; utilizando los registros médicos y la base nacional de defunciones se brindó un seguimiento mínimo de 5 años en todos los casos. Se obtuvieron estimados de supervivencia de Kaplan-Meier al mes, año y cinco años de vida, y se evaluaron factores pronóstico empleando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se estimaron riesgos relativos crudos y ajustados con su respectivo intervalo de confianza del 95 %.

Resultados: la prevalencia de cardiopatías congénitas fue de 5,14 por 1000 nacimientos (IC95 % 4,73-5,60; n: 543) para el período de estudio. La mortalidad fue del 27,9 % (IC 95 % = 24,21-31,73; n: 152). La supervivencia acumulada al año y cinco años fue del 76,1 % y el 72,4 %, respectivamente, frente al 99,1 % y 98,8 % sobrevivencia de la cohorte de nacimientos nacional (con y sin cardiopatía) de la misma edad. La edad temprana al diagnóstico, severidad, cardiopatías congénitas múltiples y la asociación de defectos congénitos mayores se asociaron significativamente ($p \leq 0,05$) a una menor probabilidad de supervivencia.

Conclusiones: la cohorte de niños con cardiopatías congénitas estudiada presentó una alta mortalidad al año y cinco años. El peor pronóstico de supervivencia fue para aquellos que necesitaban una cirugía cardíaca a temprana edad.

Descriptores: cardiopatías congénitas, mortalidad, supervivencia, epidemiología.

Abstract

Background: Around the world, congenital heart defects occupy the first causes of infant mortality. In Costa Rica heart malformations are the most frequent group of birth defects, with a prevalence of 6 x 1000 births (95% CI 5-7 x 1000 births). They represent about 13% of infant mortality and are the leading cause of death due to birth defects. The objective of this study is to analyze the survival of children with CC in Costa Rica.

Methods: A retrospective cohort of 543 children born with CC between January 2006 and June 2007 in Costa Rica was analyzed. Using medical records and the national database of deaths, a

minimum follow-up of 5 years was given in all cases. Kaplan-Meier survival estimates were obtained at month, year and five years of life. Prognostic factors were assessed using the Cox proportional hazards model. Raw and adjusted relative risks were estimated with their respective 95% confidence interval.

Results: The prevalence of CC was 5.14 per 1000 births (95% CI: 4.73-5.60; n: 543) for the study period. Mortality was 27.9% (95% CI: 24.21-31.73; n: 152). Cumulative survival at one year and five years was 76.1% and 72.4%, respectively, compared to 99.1% and 98.8% of survival in the same national birth cohort (with and without CC), at the same age. Early age at diagnosis, severity, multiple CC and the association of major BD were significantly associated ($p \leq 0.05$) with a lower probability of survival.

Conclusions: The cohort of children with congenital heart disease studied had a high mortality rate at one year and five years. The worst prognosis of survival was for those who needed cardiac surgery at an early age.

Keywords: congenital heart defects, mortality, survival, epidemiology.

Fecha recibido: 06 de junio 2018

Fecha aprobado: 06 de setiembre 2018

Las cardiopatías congénitas (CC) son la primera causa de defectos congénitos en el mundo, con una prevalencia estimada entre 8 y 9 por 1000 nacimientos, ocupando los primeros puestos como causa de mortalidad infantil.¹⁻⁶

Avances en las técnicas de diagnóstico, las intervenciones quirúrgicas y médicas y el cuidado neonatal, han incrementado la supervivencia de los niños que nacen con CC alrededor del mundo.⁷ En los países desarrollados, las CC son más frecuentes en adolescentes y adultos que en niños, con una relación en el año 2005, del 60 % en adultos y el 40 % en niños.⁸ Reportes indican que el 96 % de los recién nacidos con CC que sobreviven el primer año de vida, alcanzarán los 16 años de vida.^{9,10}

En países en vías de desarrollo, son muy escasos los estudios de mortalidad y supervivencia de CC, pese a que en estos existe una mayor proporción de población infantil, así como mayor prevalencia de CC severas.¹¹

En Costa Rica, un país pequeño de ingreso mediano-alto, con un promedio anual de 72495 nacimientos en la última década¹² (98 % intrahospitalarios) y una tasa de mortalidad infantil de 7,76 por cada 1000 nacidos vivos* para el año 2015, las CC son el grupo de defectos congénitos más frecuentes, con una prevalencia de 6 x 1000 nacimientos (IC95 % 5-7 x 1000 nacimientos),¹³ que representan cerca del 13 % de la mortalidad infantil.¹⁴

Pese a que la cobertura de atención prenatal temprana oscila entre el 68 y el 83% (Trejos ME. Análisis de mortalidad infantil, situación de la salud reproductiva y la planificación familiar. En: Foro de mortalidad infantil, 9 diciembre, 2010; San José, Costa Rica), con un promedio de 6 consultas prenatales, este control no incluye ecografía cardiaca fetal, y el diagnóstico prenatal de la CC es menor al 5 % de los casos.¹³

El estudio pretende analizar la supervivencia a los cinco años de edad para los niños que nacieron con CC en Costa Rica, entre 2006 y 2007, con el fin de aportar insumos para abordar este creciente problema de salud pública en el país.

Metodología

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva y de base poblacional, para determinar la supervivencia al año y cinco años de edad, de niños nacidos con CC entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2007 en Costa Rica, diagnosticados antes de un año mediante ecografía cardiaca realizada por un cardiólogo en el Hospital Nacional de Niños (HNN). Para el análisis de supervivencia se tomó como tiempo 0 la fecha de nacimiento y se siguieron los casos hasta agosto de 2012, fecha cuando todos habrían cumplido al menos 5 años de edad (rango de seguimiento de 5 a 6,66 años).

Como fuente de información se utilizó la base de datos de egresos hospitalarios y expedientes médicos del HNN y se cotejó con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos, centro nacional que registra todas las muertes del país y sus causas, para determinar el estatus de vivo o muerto.

Dado que el HNN es el único centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de los niños con CC en el país, los resultados del estudio tienen inferencia nacional. Para realizarlo se obtuvo aprobación del Comité Ético Científico del Instituto Costarricense de Enseñanza e Investigación en Nutrición y Salud (INCIENSA) y del HNN.

Clasificación de los defectos cardiacos congénitos y casos:

Todas las anomalías fueron codificadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima

* Instituto Nacional de Estadística y Censos. Mortalidad Infantil y evolución reciente 2015. Disponible en : http://www.inec.go.cr/sites/default/files/documentos/poblacion/mortalidad/publicaciones/mortalidad_infantil_y_evolucion_reciente_dp_2015.pdf . Consultado 26 julio 2016.

edición, tomando en cuenta los códigos entre Q200 y Q264. Se excluyeron cardiopatías relacionadas con la posición cardíaca (Q240-Q241-Q248), del ritmo (Q246), de la vena cava (Q260-261), así como miocardiopatías, cardiomegalia y CC inespecíficas (Q248-Q249).

Las CC incluidas se clasificaron como muestra el Cuadro 1.

Los casos se clasificaron además según sexo, edad al diagnóstico (0-6 días, 7-29 días, 30-364 días y 365 o más), grupo de edad de la madre (13-19 años, 20-34 años y 35 o más años), índice de desarrollo social del cantón (municipio) de procedencia materna y estatus quirúrgico como sigue: sin cirugía, cirugía cardíaca cerrada (sin corazón abierto ni circulación extracorpórea) y cirugía cardíaca abierta (con circulación extracorpórea o a corazón abierto).

Análisis estadístico:

Se calculó la prevalencia y mortalidad de CC en la cohorte de nacimiento estudiada con su respectivos IC95 %.

Se determinaron tasas de supervivencia acumulada al primer año y a los cinco años de edad, y se compararon con las de la población general del país, la cual se estimó de las tablas de vida publicadas por el Centro Centroamericano de Población.* Se utilizó el método Kaplan-Meier, se estimaron probabilidades no paramétricas de supervivencia con su respectivo IC95 % a las edades de una semana, cuatro semanas, un año y cinco años. Para cada categoría de diagnóstico específico se tomó en cuenta los casos en donde el defecto no estuviera asociado a otra CC, excepto a la persistencia del conducto arterioso.

Se compararon las funciones de supervivencia entre los diferentes estratos de los factores o covariables. Para evaluar la

significancia estadística ($p \leq 0,05$) se utilizó la prueba de Log Rank.

Por último, para evaluar potenciales factores asociados a la supervivencia, se utilizó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox, utilizando el método de eliminación en reversa (partiendo de un modelo lleno), hasta lograr la mayor significancia del modelo de acuerdo con el valor de $-2\log$ de la verosimilitud y el X^2 del modelo. Las variables incluidas en el modelo fueron aquellas que en el análisis univariado obtuvieron valores de Hazard Ratio (HR) con una significancia de $p \leq 0,2$, determinado por medio del test de Wald. El análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS v20.

Resultados

Desde enero de 2006 hasta junio de 2007 nacieron 544 niños con CC entre 105 777 nacimientos, para una prevalencia de 5,14 por 1000 (IC95 %:4,73 -5,60). De ellos, un total de 543 casos fueron seguidos hasta los 5 años de vida, encontrando una mortalidad del 27,9 % (IC95 %:24,21-31,73; n: 152). La mayoría falleció antes del primer año de vida (85,5 %), 34,9 % de ellos durante el período neonatal (17,1 % primera semana). La media de supervivencia para la cohorte fue de 1802,8 días (IC95 %:1717,5-1888,2).

La Figura 1 muestra la función de supervivencia de los niños con CC de la cohorte de nacimientos estudiada. La probabilidad de supervivencia al año de edad fue del 76,1 % versus el 99,1 % población general de un año de vida con y sin cardiopatías para el 2006. Al día 792 (2 años y 6 meses, aproximadamente), la curva de supervivencia se estabiliza en el 72,9 %, alcanzando

| Cuadro 1. Clasificación de las cardiopatías congénitas | |
|---|---|
| Criterio de clasificación | Observaciones |
| Combinación de varias cardiopatías congénitas | Simples o combinadas (aquellas que presentan varios códigos de cardiopatías para el mismo caso) |
| Severidad | Severas o no severas, de acuerdo con clasificación de EUROCAT* con una modificación: se incluyó entre las severas el doble tracto de salida de ventrículo derecho (Q201) y la interrupción del arco aórtico (Q252). Las no severas se clasificaron en moderadas (con hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca al momento del diagnóstico) y leves, según el estudio previo de prevalencia de CC en Costa Rica para la cohorte de estudio ⁷ . |
| Asociación con otros defectos congénitos no cardíacos | Aisladas Con DC no sindrómico menor Con DC no sindrómico mayor Asociadas a un DC sindrómico o cromosómico |
| *EUROCAT: Coding of EUROCAT subgroups of congenital anomalies. Disponible en: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Ester/Definition-New-EUROCAT-Subgroups-Feb-2007.pdf Consultado 10 jul 2016. | |

*Centro Centroamericano de Población, Universidad de Costa Rica. Tablas de vida para Costa Rica, 1950-2010. http://ccp.ucr.ac.cr/observa/CRindicadores/tv70_09.html . Consultado 19 Oct 2016

una supervivencia acumulada del 72,4 %, cuando los niños cumplen 5 años de vida, versus el 98,8 % para la cohorte nacional de nacimientos de 2006 (con y sin CC) de Costa Rica.

El Cuadro 2 muestra la distribución de la población de estudio en los estratos de las variables de análisis y la frecuencia de censura (supervivencia) entre estratos. Las variables de edad al diagnóstico, severidad de la CC, número de defectos cardíacos del caso (CC múltiple o simple) y asociación de defectos congénitos no cardíacos, presentaron diferencias significativas de supervivencia entre sus estratos; caso contrario sucedió con variables como: sexo, grupo de edad de la madre, índice de desarrollo social del cantón de procedencia materna y procedencia materna (provincia).

El Cuadro 3 muestra la mortalidad y probabilidad de supervivencia en diferentes edades hasta los cinco años de edad de los diagnósticos seleccionados de CC para el estudio, así como para el total de las CC. Analizando la tabla según diagnóstico, la supervivencia más reducida la presentan los niños con transposición de grandes arterias, seguida del canal aurículo-ventricular y la tetralogía de Fallot. Este cuadro ofrece una idea del período de edad cuando el niño es más susceptible de fallecer, según el diagnóstico específico de CC. Por ejemplo, los pacientes con comunicación interventricular (diagnóstico más frecuente encontrado en la cohorte de nacimientos), tienen su período de mayor susceptibilidad entre el primer mes y el primer año de vida, mientras que los pacientes con coartación de aorta lo tienen entre la primera semana y el primer mes de vida.

La Figura 2 muestra la curva de supervivencia de acuerdo con la severidad de las CC. Como era de esperar, hay diferencias altamente significativas entre los tres niveles de severidad, siendo la mayor supervivencia para las CC no severas, seguidas de las CC moderadas y por último, las severas.

La Figura 3 muestra la función de supervivencia de supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de defectos

congénitos extracardíacos, asociados a la CC. Se observa que no hay diferencia en la supervivencia de pacientes con CC sin defectos congénitos asociados y con un defecto congénito menor. Los pacientes que presentan la menor supervivencia son los que asocian defectos congénitos mayores, seguidos de los que asocian defectos congénitos genéticos o cromosómicos.

La mortalidad fue mayor en los niños diagnosticados durante la primera semana (42,93 %) en comparación con los diagnosticados entre los 7 y 29 días (23,12 %), y del mes al año de vida (18,54 %). La mortalidad de los niños diagnosticados después del año de vida fue de cero. La frecuencia de diagnóstico prenatal encontrado en la cohorte fue del 0,37 %; se trató de dos casos, uno con comunicación interatrial e interventricular más persistencia del conducto arterioso, y otro con ventrículo único, ambos con defectos congénitos extracardíacos mayores asociados, que fallecieron a los 19 y 20 días, respectivamente, en el HNN.

Fueron sometidos a cirugía cardíaca 193 niños (35 %), de los cuales fallecieron 80 (41,5 %). La media y mediana de supervivencia de los niños que fallecieron después de la cirugía no sobrepasó los seis meses (199 días (DS 316d) y 80 días, respectivamente). En el análisis de Kaplan Meier, según estatus quirúrgico, presentaron una mayor probabilidad de supervivencia aquellos niños que no fueron operados, lo que podría estar en relación con la severidad del defecto; no obstante, la función o riesgo de supervivencia no difiere significativamente de aquellos niños que se sometieron a cirugía cardíaca a corazón abierto y uso de circulación extracorpórea. Se demostró que el peor pronóstico de supervivencia ($p \leq 0,05$ según la prueba de Log Rank) fue para aquellos niños que antes del año de vida tuvieron cirugía cardíaca cerrada, lo cual podría relacionarse con que estas cirugías a menudo son realizadas de emergencia en condiciones clínicas de riesgo (prematuridad, desnutrición, compromiso respiratorio o sepsis), o bien, para paliar síntomas severos y posteriormente hacer la cirugía correctiva, como es el caso de la cirugía para fístulas de Blalock-Taussig-Thomas modificada, cerclaje de la pulmonar y ligadura del conducto arterioso. Estas condiciones

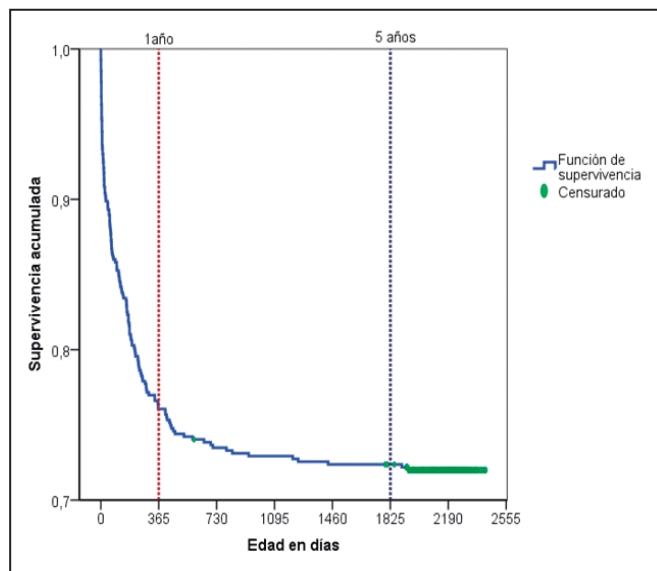


Figura 1. Función de supervivencia al año y cinco años de edad de niños con cardiopatías congénitas, cohorte de nacimiento 2006-2007, Costa Rica.

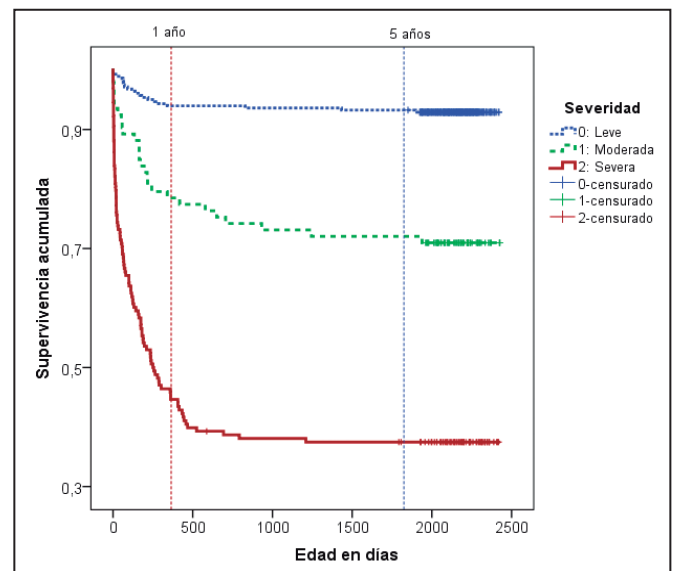


Figura 2. Función de supervivencia de acuerdo a la severidad de la cardiopatía congénita, cohorte de nacimiento 2006-2007, Costa Rica.

conlleven un periodo de estancia hospitalaria prolongado y un alto riesgo de que se infecten y luego fallezcan.

El Cuadro 4 muestra el análisis de riesgo relativo crudo de cada factor estudiado y el Cuadro 5, el riesgo ajustado de acuerdo con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, para el cual se partió de un modelo lleno. Los factores significativamente asociados ($p < 0,01$) con una menor probabilidad de supervivencia

fueron: la severidad de la CC, la combinación de dos o más CC, la edad temprana al momento del diagnóstico (en ausencia de diagnóstico prenatal o tamizaje neonatal) y la asociación con defectos mayores sindrómicos o cromosómicos.

En el análisis univariado, se exploró la cirugía cardíaca en comparación con la no- cirugía cardíaca ($RR = 1,77$, IC del 95 % = 1,20-2,60 para cirugía cardíaca a corazón abierto y

| Cuadro 2. Distribución de la población de estudio de acuerdo con variables demográficas y clínicas de interés y su estatus de supervivencia | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| VARIABLES | | ESTATUS DE SUPERVIVENCIA | | | p |
| | | Sobrevivientes (n:391) | Fallecidos (n:152) | Total (n:543) | Prueba χ^2 |
| <u>Edad al diagnóstico</u> | | | | | <0,001 |
| 0-6 días | n | 105 | 79 | 184 | |
| | % Según estatus | 57,1 % ^a | 42,9 % ^b | 100,0 % | |
| | % Según edad diagnóstico | 26,9 % | 52,0 % | 33,9 % | |
| 7-29 días | n | 133 | 40 | 173 | |
| | % Según estatus | 76,9 % ^a | 23,1 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según edad diagnóstico | 34,0 % | 26,3 % | 31,9 % | |
| 30días a menor 1 año | n | 145 | 33 | 178 | |
| | % Según estatus | 81,5 % ^a | 18,5 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según edad diagnóstico | 37,1 % | 21,7 % | 32,8 % | |
| ≥1 año | n | 8 | 0 | 8 | |
| | % Según estatus | 100,0 % ^a | 0,0 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según edad diagnóstico | 2,1 % | 0,0 % | 1,5 % | |
| <u>Género</u> | | | | | 0,74 |
| Femenino | n | 212 | 80 | 292 | |
| | % Según estatus | 72,6 % ^a | 27,4 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según género | 54,22 % | 52,63 % | 53,8 % | |
| Masculino | n | 179 | 72 | 251 | |
| | % Según estatus | 71,3 % ^a | 28,7 % ^a | 100,00 % | |
| | % Según género | 45,8 % | 47,4 % | 46,2 % | |
| <u>Tipo de maternidad</u> | | | | | 0,32 |
| Gran Área Metropolitana | n | 232 | 83 | 315 | |
| | % Según estatus | 73,7 % ^a | 26,3 ^a | 100,0 % | |
| | % Según tipo maternidad | 59,3 % | 54,6 % | 58 % | |
| Regional | n | 159 | 69 | 228 | |
| | % Según estatus | 69,7 % ^a | 30,3 ^a | 100 % | |
| | % Según tipo maternidad | 40,7 % | 45,4 % | 42 % | |
| <u>Índice desarrollo social (IDS)</u> | | | | | 0,82 |
| Mayor | n | 54 | 19 | 73 | |
| | % Según estatus | 74,0 % ^a | 26,0 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según IDS | 13,8 % | 12,5 % | 13,4 % | |
| Menor Alto | n | 76 | 29 | 105 | |
| | % Según estatus | 72,3 % ^a | 27,6 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según IDS | 19,4 % | 19,1 % | 19,3 % | |
| Menor Medio | n | 108 | 38 | 146 | |
| | % Según estatus | 74,0 % ^a | 26,0 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según IDS | 27,6 % | 25,0 % | 26,9 % | |
| Menor Bajo | n | 153 | 66 | 219 | |
| | % Según estatus | 69,9 % ^a | 30,1 % ^a | 100,0 % | |
| | % Según IDS | 39,1 % | 43,4 % | 40,3 % | |

RR = 2,33, IC del 95 % = 1,58-3,44, para cirugía cardíaca sin corazón abierto). No obstante, en el modelo ajustado por todas las variables descritas, las CC múltiples y la cirugía cardíaca

perdieron significancia estadística. No se encontró asociación significativa entre la supervivencia y el sexo, la edad y el origen materno, o el índice de desarrollo social de la ciudad de origen.

| Cuadro 2 (continuación). Distribución de la población de estudio de acuerdo con variables demográficas y clínicas de interés y su estatus de supervivencia | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------|
| VARIABLES | ESTATUS DE SUPERVIVENCIA | | | p |
| | | Sobrevivientes (n:391) | Fallecidos (n:152) | Total (n:543) |
| <u>Grupo de edad materna</u> | | | | 0,014* |
| ≤19 años | n | 62 | 31 | 93 |
| | % Según estatus | 66,7 % ^a | 33,3 % ^a | 100,0 % |
| | % Según edad materna | 15,9 % | 20,4 % | 17,1 % |
| 20-34 años | n | 228 | 87 | 315 |
| | % Según estatus | 72,4 % ^a | 27,6 % ^a | 100,0 % |
| | % Según edad materna | 58,3 % | 57,2 % | 58,0 % |
| ≥35 años | n | 50 | 27 | 77 |
| | % Según estatus | 64,9 % ^a | 35,1 % ^a | 100,0 % |
| | % estatus de sobrevida | 12,8 % | 17,8 % | 14,2 % |
| Desconocida | n | 51 | 7 | 100,0 % |
| | % Según estatus | 87,9 % ^a | 12,1 % ^b | 100,0 % |
| | % Según edad materna | 13,0 % | 4,6 % | 10,7 % |
| <u>Severidad</u> | | | | < 0,001 |
| No severa | n | 262 | 20 | 282 |
| | % Según estatus | 92,9 % ^a | 7,1 % ^b | 100,0 % |
| | % Según severidad | 67,0 % | 13,2 % | 51,9 % |
| No severa compleja | n | 66 | 27 | 93 |
| | % Según estatus | 71,0 % ^a | 29,0 % ^a | 100,0 % |
| | % Según severidad | 16,9 % | 17,8 % | 17,1 % |
| Severa | n | 63 | 105 | 168 |
| | % Según estatus | 37,5 % ^a | 62,5 % ^b | 100,0 % |
| | % Según severidad | 16,1 % | 69,1 % | 30,9 % |
| <u>Número de CC</u> | | | | < 0,001 |
| Única | n | 298 | 56 | 354 |
| | % Según estatus | 84,2 % ^a | 15,8 % ^b | 100,0 % |
| | % Según número defectos | 76,2 % | 36,8 % | 65,2 % |
| Múltiple | n | 93 | 96 | 189 |
| | % Según estatus | 49,2 % ^a | 50,8 % ^b | 100,0 % |
| | % Según número defectos | 23,8 % | 63,2 % | 34,8 % |
| <u>Asociación defecto congénito</u> | | | | < 0,001 |
| Ninguna | n | 317 | 91 | 408 |
| | % Según estatus | 77,7 % ^a | 22,3 % ^b | 100,0 % |
| | % Según defecto asociado | 81,1 % | 59,9 % | 75,1 % |
| Defecto congénito menor | n | 17 | 6 | 23 |
| | % Según estatus | 73,9 % ^a | 26,1 % ^a | 100,0 % |
| | % Según defecto asociado | 4,4 % | 4,0 % | 4,2 % |
| Defecto congénito mayor | n | 13 | 17 | 30 |
| | % Según estatus | 43,3 % ^a | 56,7 % ^b | 100,0 % |
| | % Según defecto asociado % | 3,3 % | 11,2 % | 5,5 % |
| Síndromica/Cromosómica | n | 44 | 38 | 82 |
| | % Según estatus | 53,7 % ^a | 46,3 % ^b | 100,0 % |
| | % Según defecto asociado % | 11,3 % | 25,0 % | 15,1 % |

Discusión

La prevalencia de CC que arroja el estudio se encuentra dentro del rango reportado a nivel global, el cual se estima entre 7 y 9 por 1000 nacimientos, con una variación entre 4 y 50 casos por 10000 nacimientos,¹⁻⁶ de acuerdo con la capacidad de diagnóstico de los casos, si existe o no diagnóstico prenatal, los criterios de inclusión y exclusión de cada registro, así como el tiempo de seguimiento de los niños después del nacimiento.

La mortalidad encontrada (28 %), con una supervivencia al año de vida del 76,1 % y del 72,4 % a los cinco años, está también dentro del rango encontrado por estudios previos de países no industrializados y algunos desarrollados. Los datos mundiales en mortalidad de CC deben interpretarse con cautela dependiendo de las condiciones de atención y tratamiento quirúrgico disponibles en cada región que se estudia, así como de la existencia de diagnóstico prenatal y posibilidad de realizar una terminación electiva del embarazo. La bibliografía mundial reporta diferencias notables de mortalidad por CC entre países industrializados y no industrializados, que van del 3-7 % al 20 %, respectivamente.² Por ejemplo, la mortalidad reportada en comunidades de Argentina es del 13,79 %, ¹⁵ mientras que en Cuba fue del 24 % a los tres años de vida; no obstante, en este país en donde todos los casos estudiados tuvieron diagnóstico prenatal, el 82 % de las madres embarazadas optaron por terminar el embarazo. ¹⁶ En México, Mendieta *et al*¹⁷ reportaron en un estudio de base hospitalaria, una mortalidad del 18,64 %; sin embargo, un estudio de base poblacional de la cohorte de nacimientos de 2013, publicado por Torres-Cosme *et al*,¹⁸

demonstró una mortalidad infantil por CC del 24,8 %, donde aproximadamente un tercio de las muertes sucedieron en la primera semana de vida. Datos similares se reportan en China, donde las CC representan el 42 % de la mortalidad infantil, con supervivencia del 77,2 % al primer año de vida. ¹⁹

En países desarrollados el panorama es a veces distinto. En Atlanta, EEUU, Oster *et al*²⁰ reportaron una mortalidad al año de CC no críticas del 2,9 % y de CC críticas del 17,5 % (supervivencia del 97 % y del 82,5 %, respectivamente); no obstante, en el estudio se excluyeron las cromosomopatías y pacientes con defectos congénitos no cardíacos mayores. En Arkansas, Cleves *et al*²¹ reportan una mortalidad al año de vida del 11,8 % y una supervivencia del 88,2 % (excluyendo niños con agenesia renal, anencefalia y Trisomías 13 y 18). Por otro lado, en Canadá, Agha *et al*²² reportaron una mortalidad del 25 al 29 %, con una supervivencia al año de vida, de alrededor del 71,2 % y el 85,7 % y del 68,1 % y el 84 % a los cinco años, similar a los resultados de Costa Rica. En general, en los Estados Unidos la mortalidad y supervivencia presentan las cifras más favorables de América.

En Europa, Jortveit J *et al*,²³ en Noruega, estudiaron la mortalidad acumulada al primer año de vida de niños nacidos con CC entre 1994 y 2009, la cual fue del 17,4 %; durante el período de estudio la mortalidad por CC severas descendió cerca de un 4 %, debido al aumento de las terminaciones electivas del embarazo. Un estudio multicéntrico en la región norte del Reino Unido, publicado por Tennant *et al*,²⁴ en donde siguió por 20 años a la cohorte de nacimientos de 1978 a 1986, arrojó una mortalidad del 9,6 % con una supervivencia al año de edad del 92,3 % y del 91,1 % a los cinco años. En

Cuadro 3. Estimados de supervivencia en diferentes edades hasta los cinco años para niños nacidos con cardiopatías congénitas, cohorte de nacimientos 2006-2007, Costa Rica

| Diagnóstico | n | Muertos | (%) | Supervivencia acumulada | | | |
|--|-----|---------|------|-------------------------|-----------|--------|--------|
| | | | | 1 semana | 4 semanas | 1 año | 5 años |
| Comunicación interauricular | 66 | 5 | 7,6 | 100 % | 100 % | 93,9 % | 92,4 % |
| Persistencia conducto arterioso | 42 | 4 | 9,5 | 100 % | 97,6 % | 90,5 % | 90,5 % |
| Comunicación interventricular | 217 | 27 | 12,4 | 97,7 % | 96,8 % | 89,9 % | 88,7 % |
| Coartación de aorta | 21 | 7 | 33,3 | 85,7 % | 66,7 % | 66,7 % | 66,7 % |
| Estenosis/atresia válvula pulmonar | 49 | 16 | 32,7 | 89,8 % | 83,7 % | 77,6 % | 67,3 % |
| Drenaje venoso anómalo de venas pulmonares | 14 | 6 | 42,9 | 100 % | 100,0 % | 64,3 % | 57,1 % |
| Tetralogía de Fallot | 20 | 9 | 45,0 | 95,0 % | 90,0 % | 85,0 % | 55,0 % |
| Complejas ^a | 55 | 38 | 69,1 | 85,5 % | 63,6 % | 32,7 % | 30,0 % |
| Canal aurículo ventricular | 30 | 22 | 73,3 | 93,3 % | 86,7 % | 30,7 % | 26,7 % |
| Transposición de grandes arterias | 16 | 12 | 75,0 | 81,3 % | 56,3 % | 37,5 % | 25,0 % |
| Total CC* | 543 | 152 | 28,0 | 95,2 % | 90,3 % | 76,1 % | 72,4 % |

^aComplejas: dos o más diagnósticos de CC críticas y heterogéneas como transposición de grandes arterias, coartación de aorta, canal aurículo ventricular, tetralogía de Fallot o ventrículo único, etc., juntas.

*Nota: el análisis según diagnóstico incluyó 530 casos clasificados entre los diagnósticos de interés; no obstante, en el total se incluye el resultado de supervivencia del total de CC (n: 543), con el fin de comparar cada categoría con el total. Los 13 casos no presentados corresponden a diagnósticos muy poco frecuentes o con múltiples CC no severas, que no permiten su clasificación.

España, Pérez-Lescure J *et al*,²⁵ publicaron un estudio de base poblacional que tomó en cuenta los egresos hospitalarios de 2003-2012, el cual arrojó una mortalidad por CC al primer año de vida, del 4,58 %, en donde el 73,8 % de los niños falleció en la primera semana de vida.

De igual manera que en el resto de los países, en Costa Rica el período de mayor riesgo de fallecer es el período neonatal y para cardiopatías que requieren intervención quirúrgica temprana. Varios estudios demuestran cómo el diagnóstico prenatal mejora los resultados de estos niños, dado que permite

Cuadro 4. Análisis univariado en función del tiempo de vida / censura, de factores asociados a la supervivencia a cinco años de edad de niños con cardiopatías congénitas en Costa Rica. Cohorte de nacimientos 2006 a jun 2007

| Variable | Total | Muertes | % | HR | IC95% | P |
|--|-------|---------|-------|------------|--------------|--------|
| Sexo | | | | | | 0,65 |
| Femenino | 292 | 80 | 27,4 | Referencia | | |
| Masculino | 251 | 72 | 28,7 | 1,1 | 0,8-1,5 | |
| Edad al diagnóstico (días) | | | | | | < 0,01 |
| 0-7 | 184 | 79 | 42,9 | Referencia | | |
| 8-29 | 173 | 40 | 23,1 | 0,5 | 0,3-0,7 | |
| 30-365 | 178 | 33 | 18,5 | 0,3 | 0,2-0,5 | |
| Más de 365 | 8 | 8 | 100,0 | 0,0 | 0,0-infinito | |
| Severidad | | | | | | < 0,01 |
| Leve | 282 | 20 | 7,1 | Referencia | | |
| Moderada | 93 | 27 | 29,0 | 4,6 | 2,6-8,2 | |
| Severa | 168 | 105 | 62,5 | 13,6 | 8,4-21,9 | |
| Tipo de defecto extracardiaco asociado | | | | | | < 0,01 |
| Ninguno | 408 | 91 | 22,3 | Referencia | | |
| Menor | 23 | 6 | 26,1 | 1,1 | 0,5-2,5 | |
| Mayor | 30 | 17 | 56,7 | 3,0 | 1,8-5,1 | |
| Síndrome/cromosómico | 82 | 38 | 46,3 | 2,2 | 1,5-3,3 | |
| CC múltiple (dos o más defectos cardíacos) | | | | | | < 0,01 |
| No | 354 | 56 | 15,8 | Referencia | | |
| Sí | 189 | 96 | 50,8 | 4,1 | 3,0-5,7 | |
| Edad materna (años) | | | | | | 0,32 |
| 20-34 | 315 | 87 | 27,6 | Referencia | | |
| < 20 | 93 | 31 | 33,3 | 1,3 | 0,8-1,9 | |
| 35 y más | 77 | 27 | 35,1 | 1,3 | 0,9-2,0 | |
| Índice de desarrollo social | | | | | | 0,83 |
| Alto | 73 | 19 | 26,0 | Referencia | | |
| Medio | 105 | 29 | 27,6 | 1,1 | 0,6-1,9 | |
| Bajo | 146 | 38 | 26,0 | 1,0 | 0,6-1,8 | |
| Muy bajo | 219 | 66 | 30,1 | 1,2 | 0,7-2 | |
| HR: Hazard ratio | | | | | | |

planear el momento, tipo y sitio del parto, así como mejorar las condiciones preoperatorias, disminuyendo la frecuencia de intubación preoperatoria, uso de antibióticos y cateterismos cardíacos.^{26,27} Sin embargo, la bibliografía no es clara con respecto al diagnóstico prenatal y los resultados postoperatorios y mortalidad, por lo que se presentan muchas veces resultados controversiales. En este sentido, la disminución en la mortalidad después de un diagnóstico prenatal puede obedecer a dos cosas: a que las madres opten por una terminación del embarazo ante un diagnóstico prenatal de CC (lo cual no posible en Costa Rica), o a que efectivamente pueda hacerse una intervención oportuna de este niño antes de que su CC lo descompense en las primeras semanas de vida. En un estudio de cohorte retrospectivo en Atlanta, Wright *et al*²⁸ demostraron cómo los casos con diagnóstico prenatal tuvieron una mortalidad significativamente mayor al primer año de vida, y explican que los casos captados por este diagnóstico prenatal son más severos, e incluso poseen más probabilidad de tener algún síndrome identificado, bajo peso al nacer y prematuridad, factores que por sí mismos empeoran el pronóstico de supervivencia. En el estudio, solo 3 niños de los 543 fueron diagnosticados prenatalmente, ya que en Costa Rica no existe un protocolo estandarizado de referencia para diagnóstico prenatal de CC, ni se cuenta en todas las regiones con la capacidad instalada de hacer una ecocardiografía fetal.

Además, el estudio demostró que la probabilidad de supervivencia fue menor cuanto más temprano se realizó el

diagnóstico postnatal. Esto podría explicarse ya que cerca de la mitad de los niños con CC no presentan síntomas o signos al examen neonatal realizado en las maternidades.^{29,30} Además, las CC severas o críticas son las que presentan descompensación más temprano después del alta de las maternidades, después de las 12 a 24 horas de vida,³¹ lo cual conlleva a rehospitalizaciones dentro de las dos primeras semanas de vida, asociadas a un deterioro de su condición clínica, incrementándose la probabilidad de morir, por una intervención poco oportuna. A su vez, estudios han demostrado que entre el 10 y el 30 % de los niños que mueren por CC no son diagnosticados antes de morir o sufrir un compromiso fisiológico serio *pre mortem*.³² Por esta razón, una de nuestras recomendaciones para mejorar la supervivencia de los niños con CC severas, es implementar el tamizaje neonatal para CC críticas mediante oximetría de pulso, ya que este tamizaje ha demostrado que es una herramienta efectiva para detectar este tipo de CC y optimizar el abordaje de estos niños de manera oportuna.³³

Por último, otro factor vinculado a baja supervivencia fue la asociación de defectos cromosómicos o defectos congénitos mayores no cardíacos. Esto implica que el abordaje del niño con CC debe ser integral y conviene descartar oportunamente la asociación de defectos congénitos mayores asociados, así como mejorar el consejo genético para las familias de estos niños.

El carácter observacional y retrospectivo del estudio, basándose en registros médicos, es una limitación a su alcance,

Cuadro 5. Resultados de modelo de riesgos proporcionales de Cox según covariables asociados a la supervivencia a cinco años de edad de niños con cardiopatías congénitas en Costa Rica. Cohorte de nacimientos 2006 a jun 2007

| Variable | HR | IC 95 % | p |
|--|------------|------------|-------|
| Edad al diagnóstico (días) | | | |
| 0-7 | Referencia | | |
| 8-29 | 0,580 | 0,38-0,88 | 0,01 |
| 30-365 | 0,512 | 0,33-0,79 | <0,01 |
| Más de 365 | 0 | (...)* | 0,95 |
| Severidad | | | |
| Leve | Referencia | | |
| Moderada | 3,043 | 1,34-6,89 | <0,01 |
| Severa | 18,847 | 6,68-53,21 | <0,01 |
| Tipo de defecto extracardiaco asociado | | | |
| Ninguno | Referencia | | |
| Menor | 1,015 | 0,428-2,41 | 0,97 |
| Mayor | 1,939 | 1,1-3,44 | 0,02 |
| Sindrómico o cromosómico | 2,083 | 1,28-3,4 | <0,01 |
| * Los intervalos no son estimables en ese caso porque no hay variabilidad (todos los casos del estrato sobrevivieron). -2log de la verosimilitud: 1620,1; Chi-cuadrado <0,001 | | | |

ya que se puede haber subregistrado casos de CC leves, o se pueden haber perdido casos de CC severas en niños nacidos y fallecidos en un hospital regional, sin poder tener una confirmación diagnóstica en el HNN. No obstante, según registros del HNN, estos casos no llegan al 5 %.

En conclusión, la supervivencia de los niños nacidos con CC ha venido mejorando por la práctica de estrategias diagnósticas y terapéuticas oportunas, y por avances tecnológicos médicos y quirúrgicos. Sin embargo, persisten inequidades entre países desarrollados y en vías de desarrollo, donde son muy escasos los estudios de supervivencia de niños con CC y sus determinantes.

Los niños costarricenses que nacieron con CC en la cohorte de nacimientos estudiada presentaron una cifra alta de mortalidad, y el peor pronóstico de supervivencia fue en aquellos que necesitaban una cirugía cardíaca a temprana edad. Se deben hacer esfuerzos para implementar un programa de ecocardiografía fetal de calidad en los hospitales regionales, con el fin de mejorar el diagnóstico prenatal, de manera que se consiga planear el sitio, momento y forma de parto. Así mismo, es urgente optimizar la cobertura, calidad y seguimiento de los programas de tamizaje neonatal de CC críticas, e implementar protocolos estandarizados de manejo médicos pre y postquirúrgicos para estos niños.

Referencias

1. Van der Linde D, Konings E, Slager M et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241-7.
2. Bernier P-L, Stefanescu A, Samoukovic G and Tchervenkov C. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2010;13:26-34.
3. Menackere Fand Martin JA. Expanded health data from the new birth certificate, 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56(13):1-9.
4. Dolk H, Loane M, Garne E and a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123:841-849.
5. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie A, Abrahamowicz M, Pilote L and Marelli A. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1149-1157.
6. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*. 2012;98(22):1667-73.
7. Van der Bom T, Zomer A, Zwinderman A, Meijboom F, Bouma B and Mulder B. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011;8:50-60.
8. Zaidi AN, Daniels CJ. The adolescent and adult with congenital heart disease. In: Moss AJ, Adams FH. Eds. Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents; Eighth Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins Philadelphia, 2013:1463-93.
9. Wren C and O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001;85:468-433.
10. Sadowsky SL. Congenital cardiac disease in the newborn infant: past, present and future. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2009;21:37-48.
11. Yacoub M. Establishing pediatric cardiovascular services in the developing world: a wake-up call. *Circulation*. 2007;116:1876-78.
12. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2011-2025. Proyecciones nacionales. Indicadores demográficos proyectados por años calendario. <http://www.inec.go.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion> (Consultado 26 de Jul 2016).
13. Benavides-Lara A, Faerron Ángel JE, Umaña Solís L y Romero Zúñiga JJ. Epidemiología y registro de las cardiopatías congénitas en Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(1):31-8.
14. Barboza-Argüello MP, Benavides-Lara A y Umaña Solís L. Mortalidad infantil por defectos congénitos en Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;34(5):304-311.
15. Magliola R, Althabe M, Moreno G, Lenz A, Pílan MP, 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.
16. Savio A y Oliva J. Ecocardiografía fetal: evaluación de resultados de un programa nacional, Cuba 1989-1991. *Rev Cubana Pediatr*. 1995;67(1): 235-39.
17. Mendieta G, Santiago E, Mendieta H, Dorantes R, Ortiz G y Ortejo G. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños en dos hospitales del Estado de México. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:617-23.
18. Torres-Cosme JL, Rolón-Porras C, Aguinaga-Ríos M, Acosta-Granado PM, Reyes-Muñoz E, Murguía-Peniche T. Mortality from Congenital Heart Disease in Mexico: A Problem on the Rise. *PLoS ONE*. 2016;11(3): e0150422. doi:10.1371/journal.pone.0150422. Consultado 25 Set 2017.
19. Hu Z, Yuan X, Rao K, Zheng Z and Shengshou H. National trend in congenital heart disease mortality in China during 2003-2010: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:596-602.
20. Oster M, Lee KA, Honein M, Riehle-Colarusso T, Shin M and Correa A. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131:1502-1508.
21. Cleves M, Ghaffar S, Zhao W, Mosley B and Hobbs C. First-year survival of Infants born with congenital heart defects in Arkansas (1993-1998): a survival analysis using registry data. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. 2003;67:662-668.
22. Agha M, Williams J, Marrett L, To T and Dodds L. Determinants of survival in children with congenital heart abnormalities: a long-term population-based cohort study. *Birth Defects Research (Part A)*. 2006;76:46-54.
23. Jortveit J, Oyen N, Leirgul E, Fomina T, Tell G, Vollset S, et al. Trend in Mortality of Congenital Heart Defects. *Congenit Heart Dis*. 2016;11:160-168.
24. Tennant P, Pearce M, Bythell M and Rankin J. 20- years survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010; 375:649-56.
25. Pérez-Lescure J, Mosquera M, Latasa P y Crespo D. Mortalidad de las cardiopatías congénitas en España durante 10 años (2003-2012). *An Pediatr*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.002>. Consultado 25 set 2017.
26. Landis BJ, Levey A, Levasseu SM, Glickstein JS, Kleinman CS, Simpson LL and Williams IA. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and birth outcome. *Pediatric Cardiol*. 2013;34:597-605.
27. Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, Verhulst L, Ricci M and Bull C. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart* 2006;92:1298-1302.
28. Wright L, Ehrlich A, Stauffer N, Samai C, Kogon B and Oster M. Relation of prenatal diagnosis with one-year survival rate for infant with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2014;113:1041-1044.
29. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant color at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F465-467.
30. Ainsworth S, Wyllie JP, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1990;80:F43-45.
31. Shultz A, Localio R, Clark B, Ravishankar C, Videon N, Kimmel S. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implication for screening. *Pediatrics*. 2008; 121(4):751-757.
32. Ng B and Hokanson J. Missed congenital heart disease in neonates. *Congenit Heart Dis*. 2010; 5:292-296.
33. Thangaratnam S, Brown K, Zamora J, Khan K, Ewer A. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2459-64.