

# Cardiopatías congénitas y su relación con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil: revisión sistemática de literatura

## Congenital heart disease and its relationship with neurodevelopmental disorders in children: a systematic review of the literature

Nubia Hernández-Flórez<sup>1</sup>, Alvaro Lhoeste-Charris<sup>2</sup>, Olena Klimenko<sup>3</sup>, Maria José Orozco-Santander<sup>4</sup>, Victoria Eugenia Gonzalez-Martelo<sup>5</sup>, Maria Francisca Forero-Meza<sup>6</sup>.

### RESUMEN

*Este artículo presenta resultados de una revisión sistemática orientada a indagar la relación entre la presencia de cardiopatías congénitas y los trastornos del neurodesarrollo en la población infantil. La unidad muestral estuvo compuesta por 36 investigaciones, identificadas en las bases de datos PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek, en la ventana de observación de los últimos cinco años (2019 - 2022), de publicaciones en español, inglés y portugués. El procesamiento de los datos es realizado mediante metodología PRISMA. Los resultados indican que las alteraciones del desarrollo neurológico están relacionadas con fenómenos biológicos, como anomalías de tipo genético (malformaciones), las dificultades cardíacas, el déficit de oxigenación en el cerebro en la gestación por detenciones en el aspecto cardiopulmonar, afectando las capacidades de*

*aprendizaje y un desenvolvimiento óptimo familiar y social a lo largo de la vida. Se requiere un seguimiento y atención personalizada en cada caso particular, combinando los tratamientos médicos con atención psicosocial y estrategias educativas adecuadas para minimizar las consecuencia adversas de las afecciones cardíacas.*

**Palabras clave:** *Cardiopatías congénitas, neurodesarrollo, neurodesenvolvimiento, deterioro cognitivo.*

### SUMMARY

*The article presents the results of a systematic review aimed investigating the relationship between the presence of congenital heart disease and neurodevelopmental disorders in the child population. The sample unit was composed of 36 investigations, identified in the PubMed, Science Direct, Web of Science, and Refseek databases, in the observation window of the last five years (2019 - 2022), of publications in Spanish, English, and Portuguese. The data processing is carried out*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.14>

ORCID: 0000-0001-8756-1895 <sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-4393-6621 <sup>2</sup>

ORCID: 0000-0002-8411-1263 <sup>3</sup>

ORCID: 0000-0001-9007-7113 <sup>4</sup>

ORCID: 0000-0002-9670-3303 <sup>5</sup>

ORCID: 0000-0002-4037-3798 <sup>6</sup>

Recibido: 17 de noviembre 2022

Aceptado: 24 de noviembre 2022

Autor de correspondencia: Nubia Hernández-Flórez. Corporación Universitaria Del Caribe-Cecar, Caribbean University Corporation-Cecar Universitaria Del Caribe-Cecar, Caribbean University Corporation-Cecar. Carretera Troncal de Occidente Km 1 - Via Corozal. Sincelejo, Sucre, Colombia  
E-mail: nubia.hernandezf@cecar.edu.co

*using the PRISMA methodology. The results indicate that the alterations in neurological development are related to biological phenomena, such as genetic anomalies (malformations), cardiac difficulties, and oxygenation deficit in the brain during pregnancy due to cardiopulmonary arrests, affecting learning capacities, and optimal family and social development throughout life. Follow-up and personalized care are required in each particular case, combining medical treatments with psychosocial care and appropriate educational strategies to minimize the adverse consequences of heart conditions.*

**Keywords:** *Congenital heart disease, neurodevelopment, neuroperformance, cognitive impairment.*

## INTRODUCCIÓN

Los avances en la medicina en las últimas décadas han permitido aumentar de forma significativa la esperanza de vida en niños y adolescentes con cardiopatías congénitas complejas, logrando que más de 85 % de recién nacidos afectados por esta problemática lleguen a la edad adulta (1).

Lo anterior implica orientar la atención al estudio de distintos aspectos relacionados con la calidad de vida de estas personas a lo largo de los años, que van más allá de su salud física y la sobrevivencia (2). En este aspecto es muy importante entender, cómo las afecciones cardíacas pueden incidir en el desarrollo neurológico de estos niños, con el fin de desarrollar estrategias de atención que permitan mitigar las posibles consecuencias a largo plazo (3).

En este aspecto, diferentes afectaciones en el desarrollo neurológico en la población de los niños con cardiopatías congénitas pueden ser causados por varios factores, como, por ejemplo, los biológicos relacionados con otros trastornos congénitos asociados con anomalías genéticas; factores funcionales, relacionados con un aporte deficitario de oxígeno y glucosa al cerebro durante y después de la gestación, causados por el defecto cardíaco; y los factores ambientales (4), donde se presentan como consecuencia de terapias e intervenciones quirúrgicas destinadas a corregir el defecto cardíaco, como las características

específicas de los ambientes familiares y escolares, por ejemplo, niveles de protección inadecuados que pueden agravar el retraso del neurodesarrollo de los niños y adolescentes (5).

Además, es necesario considerar factores como la prematuridad en el nacimiento, bajo peso al nacer y periodos de hospitalización superiores a dos semanas que, igualmente, afectan el curso normal de neurodesarrollo de estos niños (6).

Hasta el momento los estudios han identificado en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas complejas la presencia de un daño cognitivo medio, el deterioro en relaciones sociales y una disminución en habilidades de comunicación (7). Estas problemáticas van unidas a menudo a otras dificultades a nivel físico, ocasionando disminución en la calidad de vida y oportunidades de estudio y empleo. Aunque la eficiencia de los tratamientos actuales ha permitido a estos pacientes mejorar el pronóstico de su enfermedad, sigue existiendo el reto de proporcionarles apoyos psicosociales y educativos a lo largo de las etapas evolutivas, con el fin de mejorar las posibilidades de integración social y laboral y un mayor bienestar psicológico (8).

Considerando lo anterior, el presente estudio se orientó a indagar cómo se relaciona la presencia de cardiopatías congénitas con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil, mediante una revisión sistemática de literatura científica publicada en los últimos 5 años.

## MÉTODO

La perspectiva metodológica se orientó bajo el enfoque cuantitativo, basada en la revisión sistemática de tipo bibliométrica, considerando los criterios que se desprenden desde la declaración PRISMA (2020) (9), teniendo en cuenta el planteamiento de las ecuaciones booleanas de búsqueda, que sirvieron para realizar la selección, análisis y categorización de los documentos relacionados en las publicaciones de revistas científicas que hacen parte del sistema abierto del conocimiento (open journal system OJS). La búsqueda fue realizada en bases de datos de suscripción como PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek.

La precisión de la búsqueda se centró en las variables de análisis denominadas: deterioro neurológico, neurodesarrollo, cardiopatías congénitas sin anomalías. La unidad muestral está compuesta por 36 investigaciones de las cuales, tomadas de fuentes primarias y secundarias, teniendo en cuenta la ventana de observación perteneciente a los últimos cinco años (2019-2022) de publicaciones tanto en español, inglés y portugués.

### Crterios de inclusión

Los aspectos que se contemplaron en el proceso de inclusión se centraron en el análisis de los artículos publicados en los últimos cinco años, teniendo en cuenta que se abarcaran las variables de estudio planteadas. Se incluyeron estudios en español, inglés y portugués, debido a que son los idiomas que prevalecen en las publicaciones científicas y que condensan la información relacionada que sirve para generar los aspectos contributivos frente al desarrollo de la ciencia en el área temática de las cardiopatías congénitas.

### Crterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que no son producto de los resultados de investigación, ensayos clínicos, documentos reflexivos, libros y capítulos de libros, así como otro material documental que no tenía en cuenta al menos una de las variables que contemplaron en este estudio investigativo.

### Estrategias de búsqueda

Al iniciar el proceso de exploración de los documentos (10), este se centró en la búsqueda en las bases de datos, que previamente fueron seleccionadas de acuerdo con la pertinencia, aportaciones y publicaciones en el área temática de interés. Para ello, se incorporó las publicaciones científicas que se desarrollaron en los últimos cinco años, teniendo en cuenta los idiomas, español, inglés y portugués. Incluyendo dentro de este apartado las variables relacionales con las cardiopatías congénitas y su vinculación con los trastornos del neurodesarrollo.

Cuadro 1. Términos de búsqueda de la información

“Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “anomalía” and “cardiaca” or trastorno” or “neurodesarrollo” not = “adquiridas” “Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo” not discapacidad “Defecto cardiaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Cardiopathy” and “congenital” or “childhood” not “adults” “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired” “Síndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability “Heart defect” and “disorder” or “neuropsychological” not growth “Circulation” and “extracorporeal” or “deficits” or “neurological” not development “Malformations” and “Cardiac” or “biomedical” or “neurodevelopment” not “deterioration” “Cardiopatía” and “congênita” or = “infância” not = “adultos” “anomalía” and “cardíaco” or distúrbio” not = “adquirido” “Síndrome” and “genética” or “neurodesenvolvimento” not deficiência “Defeito cardíaco” and “distúrbio” or “neuropsicológico” not crescimento “Circulação” and “extracorpórea” or “Déficits” or “neurológico” not desenvolvimento “Malformações” and “Cardíaco” or “biomédico” or “neurodesenvolvimento” not “deterioração”

La respectiva búsqueda y selección de la información de los avances científicos reportados, se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek, mediante la utilización de los operadores booleanos en el planteamiento de las ecuaciones (Cuadro 2), que sirven para realizar un afianzamiento de la exploración bibliométrica que consolida el trabajo investigativo.

Cuadro 2. Ecuaciones de búsqueda

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos
PubMed	“Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo” not discapacidad “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” anomalía” and “cardiac” or disorder” not = “acquired” “Circulation” and “extracorporeal” or “deficits” or “neurological” not development “Síndrome” e “genética” ou “neurodesenvolvimento” não deficiência “Defeito cardíaco” e “distúrbio” ou “neuropsicológico” não crescimento
Web of Science	“Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo”, not discapacidad “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired” “Malformations” and “Cardiac” or “biomedical” or “neurodevelopment” not “deterioration” “Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “Síndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability
Springer	“Defecto cardiaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Cardiopathy” and “congenital” or “childhood” not “adults” “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired”
Refseek.	“Defecto cardiaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Syndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability “Heart defect” and “disorder” or “neuropsychological” not growth

**Proceso de recopilación de datos**

El procesamiento de los datos es realizado mediante metodología PRISMA (11), teniendo en cuenta que los procesos investigativos, permiten abarcar áreas de conocimiento en los cuales se identifican las variables de estudio que tienen una incidencia en la temática de intereses, buscando dar respuesta a la comunidad científica, partiendo de las características halladas en las contribuciones científica realizadas por los investigadores expertos en el tema. Por lo que desde las revisiones sistemáticas se realizan aportaciones en términos de avances en los conocimientos del personal vinculado al trabajo, así como para los pacientes y el personal de salud vinculado al trabajo.

Cuadro 3. Cruces de términos de búsqueda en las bases de datos

Cruses/ bases de datos	PubMed	Web of science	Springer	Total
Cardiopatas" and "congenitas" or = "infantil" not = "adultos"	338	1055	1173	2566
"anomalia" and "cardiaca" or trastorno" or "neurodesarrollo" not = "adquiridas"	878	101	1630	2609
"Síndrome" and "genético" or "neurodesarrollo" not discapacidad	2685	2651	1873	7209
"Defecto cardiaco" and "trastorno" or "neuropsicológico" not crecimiento	42	140	3762	3944
Total	3.943	3.947	8.438	16.328

**Selección de los estudios**

La selección de los artículos se realizó teniendo en cuenta la ventana de observación de los últimos cinco años, teniendo en cuenta el cumplimiento de las variables estudiadas, posteriormente se eliminaron los estudios que se encontraban duplicados o que no cumplían con los criterios, adicionalmente se tuvo en cuenta las publicaciones que se encontraban a texto completo disponibles, eliminando los resúmenes y las notas de investigación (12).

Cuadro 4. Proceso de identificación, eliminación y selección de artículos.

Ecuación	Bases de datos	Sin filtro	Sin acceso	Revisiones/ incompletos/ duplicados	No cumplen Criterios	Selección
Cardiopatas" and "congenitas" or = "infantil" not = "adultos"	PubMed Web of science Springer	2566	1342	876	423	12
"anomalia" and "cardiaca" or trastorno" or "neurodesarrollo" not = "adquiridas"	PubMed Web of science Springer	2609	1735	1589	137	9
"Síndrome" and "genético" or "neurodesarrollo" not discapacidad	PubMed Web of science Springer	7209	5897	5267	5260	7
"Defecto cardiaco" and "trastorno" or "neuropsicológico" not crecimiento	PubMed Web of science Springer	3944	2654	2482	2474	8
Total		16.328	11.628	10.214	8294	36

**Extracción de los datos**

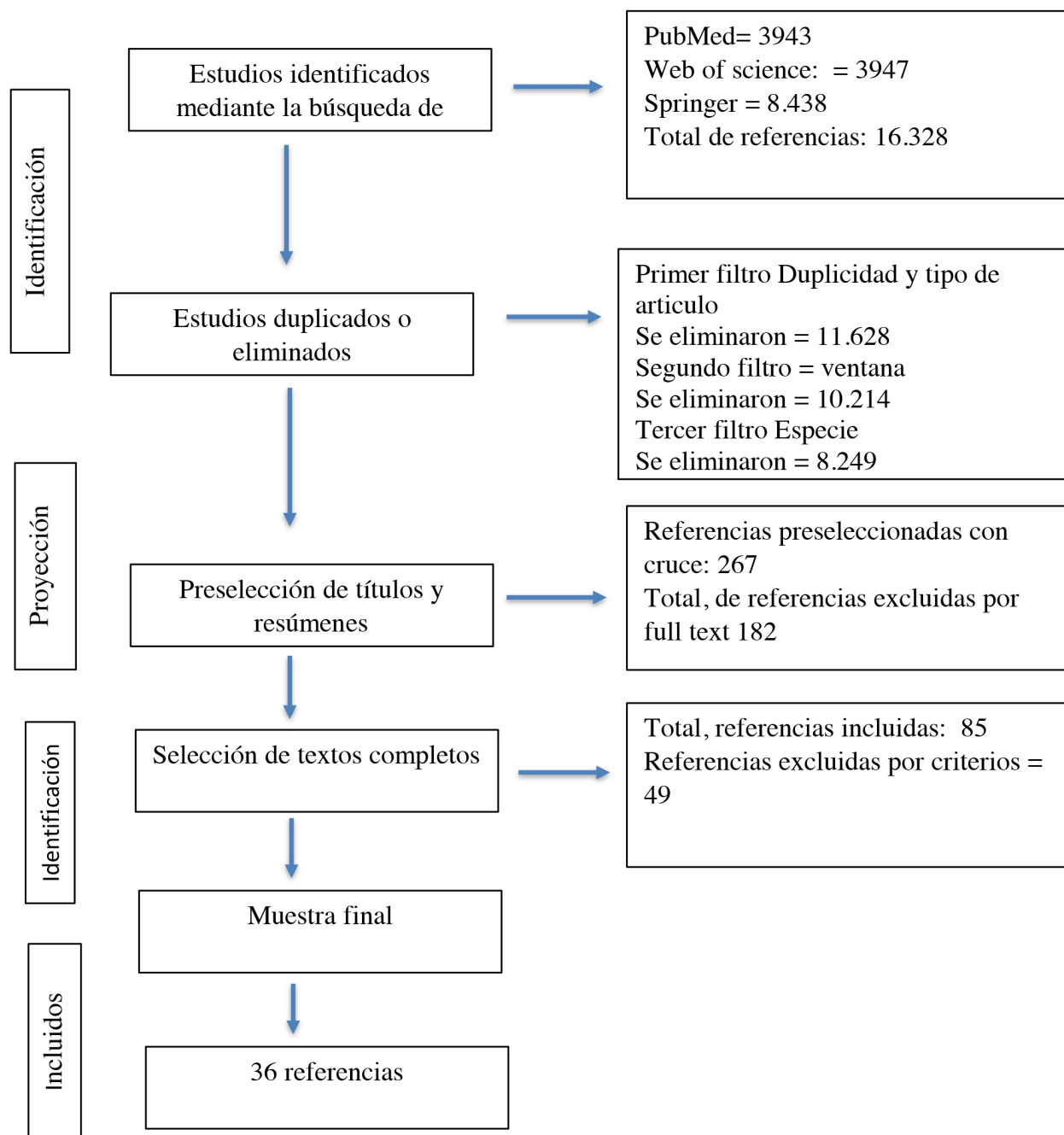


Figura 1. Flujograma del proceso de la selección de estudios.

**RESULTADOS**

Cuadro 5. Resultados obtenidos.

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
1	Congenital heart disease. Neurodevelopment. Outcomes. Intervention	Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease.	<a href="https://doi.org/10.1007/s40124-019-00189-2">https://doi.org/10.1007/s40124-019-00189-2</a>	Aproximadamente el 1-2% de todos los niños nacen cada año con CHD, por lo general pueden superar dificultades del desarrollo neurológico, como las alteraciones genéticas complejas, con algunas dificultades cerebrales	Springer	(13)
2	Congenital heart disease. Adult transition. Adaptive functioning. Neurodevelopmental. Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative	Adaptive Functioning in Adolescents with Congenital Heart Disease: Referred for Neurodevelopmental Follow-Up	<a href="https://doi.org/10.1007/s40817-022-00120-6">https://doi.org/10.1007/s40817-022-00120-6</a>	Desarrollo anormal del cerebro y asociados a problemas del neurodesarrollo en el niño en crecimiento con CHD dificultades que pueden mantenerse en el tiempo afectando la funcionalidad en el adulto a nivel cognitivo	Springer	(14)
3	Cardiac Neurodevelopmental Neurodevelopmental congenital	Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy	<a href="https://doi.org/10.1111/dmen.14251">https://doi.org/10.1111/dmen.14251</a>	Los jóvenes con cardiopatía presentaban problemas en el desarrollo del procesamiento de la información, rendimiento matemático, y dispositivos básicos de aprendizaje	Springer	(15)
4	Down syndrome. Intellectual disability, Health comorbidities, Psychiatric comorbidities, Receptive language ability, Cognitive outcomes	Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome	<a href="https://doi.org/10.1186/s11689-019-9306-9">https://doi.org/10.1186/s11689-019-9306-9</a>	La mayoría de las comorbilidades de salud, incluyendo los problemas cardiacos, no están asociadas con peores resultados cognitivos en el síndrome de Down, solo el autismo y la epilepsia mostraron asociación con retraso en el neurodesarrollo.	Springer	(16)
5	Psychobehavioural Adverse Events Developmental Encephalopathies	Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies	<a href="https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9">https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9</a>	Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo abarcan un grupo de síndromes. Resiste en la infancia y las comorbilidades significativas del neurodesarrollo, la intervención con fármacos puede estar asociada con eventos adversos psicoconductuales y dificultades en la cognición y el sueño.	Springer	(17)
6	Neuroplacentology Neurodevelopmental congenital heart disease	Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes	<a href="https://doi.org/10.1038/s41390-021-01521-7">https://doi.org/10.1038/s41390-021-01521-7</a>	Los niños con cardiopatía La mayoría tiene retrasos o trastornos del desarrollo neurológico, por ello es importante la función placentaria debido a que busca proteger el desarrollo del cerebro en el útero.	Springer	(1)
7	Neurodevelopmental neonatal congenital heart disease	Neuroimaging, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey	<a href="https://doi.org/10.1038/s41390-022-02063-2">https://doi.org/10.1038/s41390-022-02063-2</a>	La importancia de un seguimiento del desarrollo neurológico. Debido a las dificultades que presentan los niños con estas alteraciones, aunque se necesita una ruta clara de atención.	Springer	(18)
8	Congenital heart disease; neurodevelopmental; neuropsychological; developmental; evaluation; assessment	Neurodevelopmental evaluation for school-age children with congenital heart disease: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative	<a href="https://doi.org/10.1017/S1047951120003546">https://doi.org/10.1017/S1047951120003546</a>	Los niños con problemas en el neurodesarrollo tienen dificultades como vulnerabilidades cognitivas, problemas de aprendizaje, motores y psicosociales	Springer	(19)
9	TSC1, TSC2, Rhabdomyoma, Neurodevelopmental disorders, TAND, Kidney lesions	The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort	<a href="https://doi.org/10.1186/s12916-022-02325-0">https://doi.org/10.1186/s12916-022-02325-0</a>	No se observaron diferencias significativas en la caracterización de la afectación cardíaca entre TSC1 y TSC2 La afectación cerebral se observó con mayor gravedad en pacientes con TSC2, caracterizada por una mayor prevalencia, en trastornos de la comunicación.	Springer	(20)
10	Neurodevelopmental near-infrared spectroscopy congenital heart disease in infancy	Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jcvs.2011.09.007">https://doi.org/10.1016/j.jcvs.2011.09.007</a>	Los lactantes sometidos a cirugía por cardiopatía congénita, el neurodesarrollo a los 2 años están afectados por las características articuladas con el paciente. Aunque comunicación receptiva parece estar influenciada por RSO2, el valor predictivo de NIRS sigue sin estar claro.	Springer	(21)
11	Pediatric cardiology; neurodevelopmental outcomes; congenital heart disease	The Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative: A new community improving outcomes for individuals with congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1017/S1047951120003509">https://doi.org/10.1017/S1047951120003509</a>	Las cardiopatías pediátricas y congénitas limitan el funcionamiento académico, adaptativo, conductuales y emocionales. Por tanto, la influencia en la calidad de vida de los adultos es importante	Springer	(22)

(continúa en página 797...).

Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 796).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
12	ACHD . Congenital heart disease . Brain volume . Brain imaging . Executive function	Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities	<a href="https://doi.org/10.1007/s11682-020-00424-1">https://doi.org/10.1007/s11682-020-00424-1</a>	La cardiopatía congénita es el defecto congénito más común y los pacientes corren el riesgo de sufrir un deterioro del desarrollo neurológico y del cerebro. Anormalidades dentro del rango normal (inteligencia Coeficiente: 97,74 (10,76).	Springer	(23)
13	Neonatal Neurodevelopmental Congenital Heart Disease	Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease	<a href="https://doi.org/10.3390/jacc.2018.02.068">https://doi.org/10.3390/jacc.2018.02.068</a>	En la investigación los 104 lactantes tuvieron seguimiento y se asoció con peores resultados motores a los bebés con cardiopatía congénita crítica, mientras que no se observó una asociación adversa entre los accidentes cerebrovasculares pequeños.	Springer	(24)
14	Congenital heart disease; neuropsychological outcome; infant; neurodevelopmental delay	Neurodevelopmental Outcomes after Congenital Heart Disease Surgery in Infancy: A 2-Year Serial Follow-Up	<a href="https://doi.org/10.3390/children8100911">https://doi.org/10.3390/children8100911</a>	La presencia de síndrome de lesión cerebral o edad gestacional influyó en el grado de retraso en el desarrollo, por lo tanto, la necesidad de detección temprana y rehabilitación temprana. Se enfatiza la intervención.	PubMed	(25)
15	Congenital heart disease · Hypoplastic left heart syndrome · Immaturity · Brain injury · Surgery	Antenatal and perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w">https://doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w</a>	Factores innatos del paciente, como síndromes genéticos y parto prematuro, complicaciones postoperatorias juegan un papel más importante en la lesión neurológica que los factores perioperatorios. Dejan como resultados afectaciones neurológicas en el neurodesarrollo	PubMed	(26)
16	Copy number variant, Syndromic congenital heart disease, Chromosomal microarray analysis, Candidate gene	Copy number variant analysis for syndromic congenital heart disease in the Chinese population	<a href="https://doi.org/10.1186/s40246-022-09446-8">https://doi.org/10.1186/s40246-022-09446-8</a>	La importancia de los estudios en la población permitirá conocer las alteraciones que pueden presentarse en la población, el estudio de los fenómenos genéticos es de suma importancia y se pueden usar como ayudas diagnósticas para lograr detectar anomalías en el nacido vivo.	PubMed	(27)
17	Down syndrome, Encephalopathy, Immunotherapy, Cerebrospinal fluid, Regression	Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with down syndrome regression disorder	<a href="https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w">https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w</a>	Este estudio reporta la presencia novedosa de anomalías en las pruebas de neurodiagnóstico en individuos con trastorno de regresión del síndrome de Down, lo que da crédito a este grupo de síndromas que pueden ser neurológicos y/o etiología neuroinmunológica.	PubMed	(28)
18	ASD, Autism, Cytokine, Chemokine, Lymphocytes, Immune system	Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment?	<a href="https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x">https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x</a>	Estudios recientes destacan un vínculo entre el trastorno inmunitario, su función y rasgos de comportamiento, anomalías inmunes, incluyendo inmunidad humoral y celular junto con anomalías anormalidades a nivel molecular. Síntomas conductuales.	PubMed	(29)
19	Congenital heart disease Neonates Cerebral autoregulation	Cerebral autoregulation in neonates with and without congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.4037/ajcc2018672">https://doi.org/10.4037/ajcc2018672</a>	Los neonatos preoperatorios con CHD tienen peores resultados de desarrollo y más complejos relacionados con deterioro neurológico por lo que requieren mayores controles.	PubMed	(30)
20	Congenital heart disease Cognition children	Congenital heart disease in school-aged children: Cognition, education, and participation in leisure activities	<a href="https://doi.org/10.1038/s41390-021-01853-4">https://doi.org/10.1038/s41390-021-01853-4</a>	Los niños en edad escolar con CHD experimentan déficits cognitivos, niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía de derivación cardiopulmonar siguen teniendo un mayor riesgo de déficits cognitivos, que afectan el resultado de la función cognitiva.	PubMed	(31)
21	Neurodevelopmental premature infants encephalopathy	Association between early cerebral oxygenation and neurodevelopmental impairment or death in premature infants	<a href="https://doi.org/10.1038/s41372-021-00942-w">https://doi.org/10.1038/s41372-021-00942-w</a>	Resultados Utilizando un umbral de corte para la hipoxia cerebral, los lactantes con NDI o muerte tuvieron una mayor duración de la hipoxia lo que conlleva a deterioros y daños neurológicos que afectan el aprendizaje.	PubMed	(32)
22	Neurodevelopmental Outcome, Growth Trajectories, Head Growth	Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.060">https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.060</a>	Al nacer los factores posnatales son predictores de deterioro de las capacidades intelectuales en la edad escolar. Temprano la identificación debe alertar a los médicos para que proporcionen intervenciones en la primera infancia para optimizar el desarrollo. Potencial.	PubMed	(33)

(continúa en página 798..).

Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 797).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
23	Birth asymmetry · Birth anthropometry · Brain injury · Neurodevelopment · Congenital heart disease	The effect of size and asymmetry at birth on brain injury and neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1007/s00246-021-02798-5">https://doi.org/10.1007/s00246-021-02798-5</a>	El crecimiento fetal deficiente y asimétrico se ha asociado con lesiones cerebrales neonatales (BI) y peor desarrollo neurológico. El crecimiento, incluida la asimetría entre la cabeza y el cuerpo, que es común en TGA, no está asociado con una lesión cerebral o NDO. Tipo de lesión Parece jugar un papel más importante en NDO en CHD.	PubMed	(34)
24	Congenital heart disease Alterations Genomic	De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-020-63928-2">https://doi.org/10.1038/s41598-020-63928-2</a>	Los sobrevivientes de enfermedades cardíacas congénitas (CHD), están en riesgo de sufrir una discapacidad del desarrollo neurológico se puede decir que tienen la tendencia a padecer fallas en el proceso de aprendizaje.	PubMed	(35)
25	Neurodevelopmental congenital heart disease disorders	Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: a study in patients with congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1038/s41390-019-0667-2">https://doi.org/10.1038/s41390-019-0667-2</a>	Existe un sesgo sustancial por las puntuaciones bajas de CI y sobrestimar las altas. Este sesgo debe considerarse cuando las poblaciones en riesgo se evalúan con S-IQ. Es importante destacar que el sesgo se puede minimizar mediante el uso de una corrección fórmula para lograr determinar las alteraciones sufridas.	Web of Science	(2)
26	Neurodevelopmental congenital heart diseases machine-learning	Detecting neurodevelopmental trajectories in congenital heart diseases with a machine-learning approach	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-021-82328-8">https://doi.org/10.1038/s41598-021-82328-8</a>	Los niños con cardiopatía congénita en una evaluación neuropsicológica mostraron tendencias a padecer dificultades en los procesos de los dispositivos básicos de aprendizaje.	Web of Science	(36)
27	Neurodevelopmental disorders; CHD; attention-deficit/hyperactivity disorder; intellectual disability; autism	Prevalence of neurodevelopmental disorders in acutely referred sample of children with CHD	<a href="https://doi.org/10.1017/S1047951122001469">https://doi.org/10.1017/S1047951122001469</a>	Los jóvenes con cardiopatía coronaria corren un mayor riesgo de sufrir trastornos del neurodesarrollo en comparación con los sanos. Estas afecciones están relacionadas con el proceso de intelectualización y desarrollo de habilidades cognitivas.	Web of Science	(37)
28	Congenital heart disease; neurodevelopment; infant; toddler; preschool; assessment; evaluation	Neurodevelopmental evaluation strategies for children with congenital heart disease aged birth through 5 years: recommendations from the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative	<a href="https://doi.org/10.1017/S1047951120003534">https://doi.org/10.1017/S1047951120003534</a>	Los niños con cardiopatías congénitas tienen un alto riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo neurológico. Lo que se ve reflejado en los procesos de aprendizaje significativo y desarrollo de los procesos de comprensión.	Web of Science	(38)
29	Neurodevelopmental disorders, Chromosomal microarray, 14q11.2 microdeletion, Variants of unknown significance, PPP3CA, SYNDIG1	Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort	<a href="https://doi.org/10.1186/s13039-022-00623-z">https://doi.org/10.1186/s13039-022-00623-z</a>	Proporcionamos datos fenotípicos y datos genéticos de estos individuos para facilitar futuros esfuerzos de clasificación, y destacar dos pacientes con potencialmente Alteraciones patológicas. Nuestros resultados contribuyen a desentrañar el valor diagnóstico de las CNV raras.	Web of Science	(39)
30	Congenital heart disease; brain; cognition; MRI; dHCP	Individualized brain development and cognitive outcome in infants with congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1093/braincomms/feb046">https://doi.org/10.1093/braincomms/feb046</a>	Los bebés con cardiopatías congénitas corren el riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo neurológico, cuyos orígenes no están claros en la actualidad. La falta de oxígeno cerebral y el neurodesarrollo. Están articulados con volúmenes más pequeños de materia gris antes de la cirugía cardíaca.	Web of Science	(40)
31	Congenital heart disease; neurodevelopment; pediatric; care-directed program; parent mental health	The association between parent stress, coping and mental health, and neurodevelopmental outcomes of infants with congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1080/1080092970492021.1896037">https://doi.org/10.1080/1080092970492021.1896037</a>	La relación entre la salud mental de los padres y los resultados cognitivos del niño que viene en CHD ayuda a informar modelos de atención psicológica para reducir la carga familiar y mejorar los resultados de los niños.	Web of Science	(41)
32	Congenital heart diseases; language assessment; BVL 4-12; episodic buffer; working memory	Toward a characterization of language development in children with congenital heart disease: A pilot study	<a href="https://doi.org/10.1080/092970492019.1617261">https://doi.org/10.1080/092970492019.1617261</a>	Las cardiopatías congénitas (CC) tienen un riesgo de trastornos del neurodesarrollo que pueden conducir también lenguaje y habilidades de discriminación fonológica.	Web of Science	(42)

(continúa en página 799 ...).



Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 798).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/ año
33	Language development; neurodevelopmental impairment; brain growth; magnetic resonance imaging	Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease	<a href="https://doi.org/10.1093/brain/awz067">https://doi.org/10.1093/brain/awz067</a>	Las funciones cognitivas superiores son particularmente comunes, incluido el retraso en el desarrollo de la comunicación y la apraxia oral-motora. Eso sigue sin estar claro si el grado variable de retraso en el desarrollo cognitivo se refleja en la variabilidad en los patrones de crecimiento del cerebro.	Web of Science	(43)
34	Congenital Heart Disease Thalamus Subcortical Structures	Characterizing the Subcortical Structures in Youth with Congenital Heart Disease	<a href="http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6667">http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6667</a>	Este estudio reporta alteraciones morfológicas en jóvenes con cardiopatías congénitas en ausencia de volumen reducidos, lo que sugiere que el volumen por sí solo no es suficiente para detectar y explicar las diferencias neuroanatómicas	Web of Science	(44)
35	Congenital heart disease Language development Bayley-III MacArthur-bates communicative development inventories Early intervention	Language development in children with congenital heart disease aged 12e24 months	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cjpn.2019.03.002">https://doi.org/10.1016/j.cjpn.2019.03.002</a>	Los hallazgos indican una vulnerabilidad específica del resultado del lenguaje, especialmente en la expresión, habilidades cognitivas, en lugar de un deterioro cognitivo global en pacientes con afecciones cardíacas congénitas.	Web of Science	(45)
36	congenital heart disease neonates neonatal ischemic injury.	Brain and CSF volumes in fetuses and neonates with antenatal diagnosis of critical congenital heart disease: longitudinal mri study	<a href="http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6021">http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6021</a>	El volumen cerebral fetal total, la materia gris cortical y la materia blanca amielínica se correlacionaron positivamente con el total neonatal preoperatorio, entre los volúmenes cerebrales fetales y la lesión isquémica neonatal las imágenes del cerebro fetal tienen el potencial de proporcionar biomarcadores neurológicos.	Web of Science	(46)

## CATEGORÍAS DE ANÁLISIS

### Deterioro Neurológico

La anomalía funcional de algún área del cuerpo puede tener diversos orígenes y niveles de complejidad en el desarrollo de las funciones cerebrales y, por ende, en el deterioro neurológico (47). Uno de los factores que inciden significativamente en el deterioro neurológico son las cardiopatías congénitas complejas, sin embargo, en las últimas décadas se ha evidenciado una disminución significativa de la morbilidad de niños y adolescentes con esta patología, lo que significa un aumento de las esperanzas de vida en menores con esta patología (36).

Las alteraciones del desarrollo neurológico pueden estar relacionadas con factores biológicos, síndromes genéticos, el defecto cardíaco en sí, y las intervenciones quirúrgicas y terapias a las que han sido sometidos (48). Otro factor de riesgo determinante es la prematuridad (nacimiento previo a las 37 semanas), el bajo peso y los períodos de hospitalizaciones prolongadas atenúan el riesgo de complicaciones posoperatorias y los factores ambientales que se combinan con los biológicos y agravan el desarrollo neurológico del niño o adolescente (41).

Las características generales del desarrollo neurológico con cardiopatías congénitas son entre otras, un daño cognitivo medio, detrimento de las relaciones sociales, disminución de las habilidades comunicativas, trastornos del lenguaje, deterioro de las funciones ejecutivas, falta de atención y conducta impulsiva (49).

### Neurodesarrollo

El neurodesarrollo comienza con la formación de neuronas, migración neuronal, proliferación de dendritas y espinas, sinaptogénesis, mielinización y apoptosis. Lo cual conduce, a su vez, al proceso del desarrollo del sistema nervioso (50).

La cardiopatía congénita unida a otras limitaciones físicas tiene como consecuencia en una población significativa de pacientes, limitaciones para acceder a estudios a los que puedan optar, condiciones especiales para desempeñar actividades laborales, y una disminución de la

calidad de vida (51). Los pacientes que padecen cardiopatía congénita moderada presentan mayor número de complicaciones neurológicas y los niños que presentan cardiopatía congénita compleja, en su mayoría no siguen un desarrollo neurológico normal (52).

Los programas de atención médica especializados dirigidos a la población de niños con cardiopatía congénita con riesgo de sufrir alteraciones neurológicas han transformado de forma significativa el pronóstico de estas enfermedades asegurando para ellos cierta calidad de vida al proporcionarle asistencia integral, apoyo psicosocial y autonomía económica para su integración social (53).

### **Cardiopatías Congénitas sin Anomalías**

Existen en la mayoría de las cardiopatías congénitas, causa multifactoriales asociadas al ámbito genético; sin embargo, este es un aspecto que se viene estudiando a través de los expertos temáticos, sobre todo en aquellos casos que presentan una mutación de índole genética. Lo cual está asociado a que se presente a través de las generaciones siguientes por temas de descendencia, lo cual presenta una incidencia directa desde el punto de vista congénito, variando de esta forma en los diferentes tipos de cardiopatías que se puedan presentar (54).

Por otra parte, cabe mencionar que desde las variables explicativas, un aspecto relevante es el hecho de que muchas de ellas no presentan una sintomatología asociada y por lo tanto no reciben un tratamiento integral adecuado (55). Sólo en aquellos casos, donde la presencia de los síntomas es exacerbado y requieren de correcciones desde las intervenciones quirúrgicas, se ha hecho un estudio en el cual se requiere un proceso de seguimiento y acompañamiento desde el área de cardiología, siendo importante resaltar que las posibles complicaciones a mediano y largo plazo pueden alcanzar al 90 % de los infantes que son sometidos a estos tratamientos; por lo que en la vida adulta continúan las secuelas y la esperanza de vida es media, no comparable con la población general (56).

### **DISCUSIÓN**

Existen varios tipos de cardiopatías congénitas, con diferente carácter evolución y pronóstico (57). Hay cardiopatías congénitas más comunes que otras. La causa, por la que una persona nace con esta afectación y otra no, es aún desconocida (58). Afortunadamente los avances médicos científicos y tecnológicos de las últimas décadas permiten realizar diagnósticos precoces, y, por tanto, abordar de manera temprana y oportuna esta patología lo cual se traduce en una mayor esperanza de vida para quienes tienen una cardiopatía congénita, del mismo modo que, el diseño de intervención terapéutica integral de acuerdo a cada caso permite el manejo de las dificultades asociadas al neurodesarrollo permitiendo entonces adaptar condiciones que faciliten, estimulen, y fortalezcan las debilidades asociadas a estas patologías, principalmente en el tipo de cardiopatías congénitas complejas (59).

Cada afección es diferente y su desarrollo y evolución depende de cada persona, circunstancias o hábitos, entre otros (60). A partir de los logros en materia de atención médica, actualmente, la mayoría de las cardiopatías congénitas son corregidas, permitiendo a los pacientes seguir con una vida normal, considerando, sin embargo, la necesidad de un adecuado seguimiento y evaluación constante de los aspectos físicos, como cognitivos y emocionales (61).

El nivel de complejidad de las cardiopatías congénitas, está directamente relacionado con las complicaciones neurológicas. Las cardiopatías congénitas leves se relacionan con una baja incidencia de este tipo de anomalías; en cuanto a cardiopatías congénitas moderadas, se asocian con un gran número de anomalías neurológicas, lo cual no permite a este tipo de pacientes lograr un desarrollo neurológico normal. En cuanto a los trastornos o síndromes genéticos y anomalías congénitas múltiples casi siempre se encuentran asociados con serios desajustes neurológicos (62).

Es importante resaltar que una alta eficacia de los tratamientos médico quirúrgicos ha permitido

mejorar de forma significativa el pronóstico de estas problemáticas (63). Sin embargo, en todo tipo de situaciones que están relacionadas con problemas a nivel de funcionamiento físico de nuestro cuerpo, es necesario asegurar que las consecuencias a nivel de salud mental e integración social y familiar sean atendidas y mitigadas de la mejor forma posible, con el fin de asegurar una óptima calidad de vida en cualquier tipo de circunstancias. En este orden de ideas, es obligatorio contar con un adecuado seguimiento durante todo el ciclo evolutivo del paciente, combinando una asistencia integral y apoyos psicosociales y educativos, con el fin de garantizar el acompañamiento para el logro de una autonomía económica y un mejor bienestar psicológico (64).

### CONCLUSIONES

Las alteraciones del desarrollo neurológico están relacionadas con fenómenos biológicos, como anomalías de tipo genético (malformaciones), las dificultades cardíacas, el déficit de oxigenación en el cerebro en la gestación por detenciones en el aspecto cardiopulmonar. Los pacientes que nacen con una cardiopatía congénita padecen no solo de unas dificultades de orden orgánico médico sino, también, aspectos familiares y escolares relacionados con las capacidades de desarrollo del aprendizaje, las limitaciones en los procesos de desarrollo y la pérdida de habilidades metacognitivas y motoras no le permiten ajustarse adecuadamente dentro del marco de un óptimo desarrollo, esto debido a los daños neurológicos que pueden padecer. Es importante señalar que los padres siempre tendrán el deber de hallar los recursos favorables para desempeño de su hijo, por lo que se requiere de una atención multidisciplinaria en su paso por la infancia, adolescencia y adultez. El área escolar debe proporcionar un entorno adecuado a los procesos de aprendizaje.

Es importante señalar que los nacimientos prematuros antes del tiempo adecuado hacen parte de los factores de riesgo debido a que complejiza la situación del nacido vivo, siendo otro factor el peso del neonato ya que este debe estar por encima de 1 500 g, además de ello

los tiempos de hospitalización muy extendidos mayores a 45 días, que pueden estar relacionados con complicaciones posoperatorias en el neonato con cardiopatías.

### REFERENCIAS

1. Leon RL, Mir IN, Herrera CL, Sharma K, Spong CY, Twickler DM, et al. Neuroplacentology in congenital heart disease: Placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(4):787-794.
2. Ehrler M, Latal B, Polentarutti S, von Rhein M, Held L, Wehrle FM. Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: A study in patients with congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2020;87(5):917-923.
3. Sadhwani A, Wypij D, Rofeberg V, Gholipour A, Mittleman M, Rohde J, et al. Fetal Brain Volume Predicts Neurodevelopment in Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2022;145(15):1108-1119.
4. Mendoza-Sánchez V, Hernández-Negrete LE, Cazarez-Ortiz M, González E, Guido-Campuzano MA. Neurodesarrollo en niños con cardiopatía congénita a los 30 meses de edad. *Rev Mex Pediat.* 2019;86(4):143-146.
5. Mendoza-Carretero M, Ares-Segura S, Sáenz-Rico B. Dificultades en el neurodesarrollo con repercusión en el ámbito educativo en menores con cardiopatías congénitas: revisión sistemática. *Rev Esp Discapac.* 2019;7(2):43-53.
6. Meuwly E, Feldmann M, Knirsch W, von Rhein M, Payette K, Dave H, et al. Postoperative brain volumes are associated with one-year neurodevelopmental outcome in children with severe congenital heart disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-11.
7. White B, Rogers L, Kirschen M. Recent advances in our understanding of neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease. *HHS Public Access.* 2019;176(1):139-148.
8. Valentín-Rodríguez A. Cardiopatías congénitas en edad pediátrica, aspectos clínicos y epidemiológicos. *Rev Medica Electron.* 2018;40(4):1083-1099.
9. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(2):192.
10. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016;(xx):10-14.

11. Bravo-Toledo R. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *PLoS Med.* 2021;1-15.
12. Barrios-Serna K, Orozco-Núñez D, Pérez-Navas E, Conde-Cardona G. Nuevas recomendaciones de la versión PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Acta Neurol Colomb.* 2021;37(2):105-106.
13. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Evaluation and management a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2012;126(9):1143-1172.
14. Tan A, Semmel E, Rodrigues N, Bishop M, Ilardi D. Adaptive Functioning in Adolescents with Congenital Heart Disease Referred for Neurodevelopmental Follow-Up. *Pediatr Neuropsychol.* 2022:68-78.
15. Eagleson KJ, Gilmore L, Auld B, Hirst A, Johnson S, Stocker C, et al. Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy. *Dev Med Child Neurol.* 2019:1-7.
16. Startin CM, D'Souza H, Ball G, Hamburg S, Hithersay R, Hughes KMO, et al. Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in down syndrome. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):1-13.
17. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies [Internet]. *CNS Drugs.* Springer International Publishing; 2022;36:1079-1111. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9>
18. Feldmann M, Hagmann C, de Vries L, Disselhoff V, Pushparajah K, Logeswaran T, et al. Neuromonitoring, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey. *Pediatr Res.* 2022:1-8.
19. Ilardi D, Sanz JH, Cassidy AR, Sananes R, Rollins CK, Ullman Shade C, et al. Neurodevelopmental evaluation for school-age children with congenital heart disease: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiol Young.* 2020;30(11):1623-1636.
20. Robinson J, Uzun O, Loh NR, Harris IR, Woolley TE, Harwood AJ, et al. The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort. *BMC Med.* 2022;20(1):1-19.
21. Simons J, Sood ED, Derby CD, Pizarro C. Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):118-125.
22. Sood E, Jacobs JP, Marino BS. The Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative: A new community improving outcomes for individuals with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2020;30(11):1595-1596.
23. Naef N, Schlosser L, Brugger P, Greutmann M, Oxenius A, Wehrle F, et al. Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities. *Brain Imaging Behav.* 2021;15(5):2308-2316.
24. Peyvandi S, Chau V, Guo T, Xu D, Glass HC, Synnes A, et al. Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1986-1996.
25. Song KJ, Kim MG, Ko EJ. Neurodevelopmental Outcomes after Congenital Heart Disease Surgery in Infancy: A 2-Year Serial Follow-Up. *Children.* 2021;8:9-11.
26. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJI, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(1):1-18.
27. Li P, Chen W, Li M, Zhao Z, Feng Z, Gao H, et al. Copy number variant analysis for syndromic congenital heart disease in the Chinese population. *Hum Genomics.* 2022;16:1-22.
28. Santoro JD, Partridge R, Tanna R, Pagarkar D, Khoshnood M, Rehmani M, et al. Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with down syndrome regression disorder. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):1-14.
29. Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment? *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6387-6435.
30. Nhu N, Ram K, Hodge F, Macey P. Cerebral autoregulation in neonates with and without congenital heart disease. *Am Assoc Crit Nurses.* 2018;27(5):410-416.
31. Spillmann R, Polentarutti S, Ehrler M, Kretschmar O, Wehrle FM, Latal B. Congenital heart disease in school-aged children: Cognition, education, and participation in leisure activities. *Pediatr Res.* 2021.
32. Katheria AC, Stout J, Morales AL, Poeltler D, Rich WD, Steen J, et al. Association between early cerebral oxygenation and neurodevelopmental impairment or death in premature infants. *J Perinatol.* 2021;41(4):743-748.
33. Nadine K, Heye KN, Rousson V, Knirsch W, Rn IB, Liamlahi R, et al. Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease Growth and intellectual abilities at six years in congenital heart disease Author affiliations: Child

- Development Center, University Children's Hospital, Zurich. *J Pediatr*. 2019;204:24-30.
34. Parekh SA, Cox SM, Barkovich AJ, Chau V, Steurer MA, Xu D, et al. The Effect of Size and Asymmetry at Birth on Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(4):868-877.
  35. Ji W, Ferdman D, Copel J, Scheinost D, Shabanova V, Brueckner M, et al. De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11.
  36. Cainelli E, Bisiacchi PS, Cogo P, Padalino M, Simonato M, Vergine M, et al. Detecting neurodevelopmental trajectories in congenital heart diseases with a machine-learning approach. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11.
  37. Loblein HJ, Vukmirovich PW, Donofrio MT, Sanz JH. Prevalence of neurodevelopmental disorders in a clinically referred sample of children with CHD. *Cardiol Young*. 2022;1-8.
  38. Ware J, Butcher JL, Latal B, Sadhwani A, Rollins CK, Brosig Soto CL, et al. Neurodevelopmental evaluation strategies for children with congenital heart disease aged birth through 5 years: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiol Young*. 2020;30(11):1609-1622.
  39. Lengyel A, Pinti É, Pikó H, Kristóf Á, Abonyi T, Némethi Z, et al. Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort. *Mol Cytogenet*. 2022;15:1-13.
  40. Bonthron AF, Dimitrova R, Chew A, Kelly CJ, Cordero-Grande L, Carney O, et al. Individualized brain development and cognitive outcome in infants with congenital heart disease. *Brain Commun*. 2021;3(2):1-14.
  41. Roberts SD, Kazazian V, Ford MK, Marini D, Miller SP, Chau V, et al. The association between parent stress, coping and mental health, and neurodevelopmental outcomes of infants with congenital heart disease. *Clin Neuropsychol*. 2021;35(5):948-972.
  42. Sommariva G, Zilli T, Crescentini C, Marini A, Pilotto C, Venchiarutti M, et al. Toward a characterization of language development in children with congenital heart disease: A pilot study. *Child Neuropsychol*. 2020;26(1):1-14.
  43. Jakab A, Meuwly E, Feldmann M, Rhein M Von, Kottke R, O'Gorman Tuura R, et al. Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease. *Brain*. 2019;142(5):1270-1281.
  44. Fontes K, Courtin F, Rohlicek C V, Saint-Martin C, Gilbert G, Easson K, et al. Characterizing the Subcortical Structures in Youth with Congenital Heart Disease. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1503-1508.
  45. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, Birca A, Carmant L, Gallagher A, et al. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):491-499.
  46. Claessens NHP, Khalili N, Isgum I, Ter Heide H, Steenhuis TJ, Turk E, et al. Brain and CSF volumes in fetuses and neonates with antenatal diagnosis of critical congenital heart disease: A longitudinal MRI study. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):885-891.
  47. Liamlahi R, Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019:162:329-345.
  48. Claessens NHP, Algra SO, Ouweland TL, Jansen NJG, Schappin R, Haas F, et al. Perioperative neonatal brain injury is associated with worse school-age neurodevelopment in children with critical congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(10):1052-1058.
  49. Wotherspoon JM, Eagleson KJ, Gilmore L, Auld B, Hirst A, Johnson S, et al. Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(2):214-220.
  50. Calderon J, Bellinger DC, Hartigan C, Lord A, Stopp C, Wypij D, et al. Improving neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Protocol for a randomised controlled trial of working memory training. *BMJ Open*. 2019;9(2):1-10.
  51. Seed M, Miller SP. A Life-Course Approach to the Neurodevelopmental Trajectory of Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2021;143(9):892-894.
  52. Cassidy AR, Butler SC, Briend J, Calderon J, Casey F, Crosby LE, et al. Neurodevelopmental and psychosocial interventions for individuals with CHD: A research agenda and recommendations from the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative. *Cardiol Young*. 2021;31(6):888-899.
  53. Smith R, Nel H, Marais C, Kraaij R, Le Roux H, Scholtz E, et al. Neurodevelopmental evaluation and referral practices in children with congenital heart disease in central South Africa. *SA Hear*. 2019;16(4):12-14.
  54. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):33-42.
  55. Gonzalez VJ, Kimbro RT, Cutitta KE, Shabosky JC, Bilal MF, Penny DJ, et al. Mental health disorders in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2021;147(2).

56. Russell MW, Chung WK, Kaltman JR, Miller TA. Advances in the understanding of the genetic determinants of congenital heart disease and their impact on clinical outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):1-15.
57. Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF de, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(3):279-288.
58. Rodrigues Moraes B, Bassi D, Magalhães dos Santos PH, Santos-de-Araújo AD, Vanin Alves de Souza Matias PH, Do Nascimento Calles AC. Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com cardiopatias congênitas. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2019;9(3):316-320.
59. Freire RMA de C, Tressoldi K de P, Frizzo RJ, Mori J de SM, Rafael DI, Pinto JM, et al. Possíveis fatores de risco para o desenvolvimento em crianças com cardiopatia congênita. *Res Soc Dev.* 2021;10(11):e83101119138.
60. De Assis NRG, Roberti BN, Carvalho L de S, Mendes LPB, Dias LGF, Marques L, et al. Cardiopatias congênitas e sua associação com o uso de antidepressivos na gestação: uma revisão sistemática. *Rev Eletrônica Acervo Saúde.* 2020;12(10):e4715.
61. Montis S, Sirigu D, Marini A, Lai A, Setti P, Camboni M, et al. L'ipnosi nell'ecocardiografia transesofagea. L'esperienza di un Centro di Cardiologia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite. *G Ital Cardiol.* 2019;20(11):651-657.
62. Almeida C, Duarte Y, Braz B, Conceição L, Moura G. Tipologia da cardiopatia congênita em bebês. *Rev Lib Accessum.* 2019;4(1):1-14.
63. Rodrigues PF, Cristhine A, Araujo G, Pereira AC, Larissa B, Viana A, et al. Cardiopatias na gestação : aspectos clínicos Heart diseases in pregnancy: Clinical aspects Cardiopatías en el embarazo: aspectos clínicos. *Rev Eletrônica Acervo Saúde.* 2020;12(11):1-8.
64. Zanini M. Treatment Evolution and the Impact of Pre-Surgical Predictors on Outcomes of Patients with Congenital Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):420-421.