

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Circulación univentricular. Estudio de los factores pronósticos de la evolución clínica y estudio comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con o sin hipertensión pulmonar.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Leticia Albert de la Torre

DIRECTOR

Álvaro Aceña Navarro  
Miguel Ángel Granados Ruiz



U N I V E R S I D A D  
**COMPLUTENSE**  
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Leticia Albert de la Torre,  
estudiante en el Programa de Doctorado D9BF-Investigación en ciencias médico-quirúrgicas  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

Circulación univentricular. Estudio de los factores pronósticos de la evolución clínica y estudio  
comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con o sin hipertensión pulmonar

y dirigida por: Álvaro Aceña Navarro y Miguel Ángel Granados Ruiz

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 22 de septiembre de 20 20

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

## **TÍTULO:**

**Circulación univentricular. Estudio de los factores pronósticos de la evolución clínica y estudio comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con o sin hipertensión pulmonar.**

## **DOCTORANDO:**

**Leticia Albert de la Torre**

## **LUGAR DE PRESENTACIÓN:**

**Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid**

## **DIRECTORES:**

**Dr. Álvaro Aceña Navarro**

**Dr. Miguel Ángel Granados Ruiz**

# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Alberto Mendoza, él comenzó este trabajo, de él partió la idea con la que conseguimos una primera beca de investigación otorgada por la FCHP y que me permitió continuar en el servicio durante unos meses del año 2013 hasta conseguir algo más estable, y gracias a eso ahora pertenezco a este estupendo servicio, el Instituto Pediátrico del Corazón. Él me ha enseñado y me enseña a diario, un referente continuo, en la cardiología infantil, pero sobre todo para mí, un amigo. A Miguel Ángel Granados, otro mentor, siempre entusiasta, siempre “pinchando” para que hagamos, hagamos, hagamos y no dejemos de hacer, y eso, nos hace avanzar. Siempre buscando la excelencia. Y lo consigue. A Belén, mi compañera, mi amiga, mi CoR de cardio, mi “vecina”. A Lola, cuanto hemos aprendido juntas en mis inicios en el IPC compañera... A Marta, Ana y Elena, currantas, con iniciativa, haciendo equipo.

En segundo lugar, mi familia, mis pilares. A mi madre, mami, siempre ahí, apoyando, con una sonrisa, y dando la seguridad de que todo va a salir bien. A Nat, mi hermana, siempre cerca, apoyo infinito. Alfon y Blanca, no tengo palabras, bueno sí, sólo una que lo resume todo, JUNTOS. A Víctor y Sol, una ayuda inestimable. A Carolo y Haisa, siempre disfrutando, siempre con entusiasmo.

Y, por último, Álvaro y nuestros hijos. Aquí todo se junta, director, revisor, pareja, amigo. Que más decir, pues que sin él este trabajo no habría salido adelante. Cuando él presentó su tesis empezó mi “gusanillo” por hacerla, y cada mes y cada año me lo decía...por fin se ha hecho realidad, un trabajo en equipo, el equipo que formamos en la vida. Y mis hijos, nuestros hijos, la alegría de mi vida.

# RESUMEN

## **Introducción y objetivos**

La operación de Fontan es la cirugía que culmina la fisiología del corazón univentricular. Los pacientes en esta situación son portadores de diversos tipos de cardiopatías congénitas graves no reparables.

Los objetivos de este trabajo son analizar los factores que determinan la evolución postoperatoria y la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía de Fontan, evaluar si la presencia de hipertensión pulmonar previa a la cirugía de Fontan condiciona la evolución postoperatoria y la mortalidad a medio-largo plazo, y estudiar si el tratamiento con vasodilatadores pulmonares en estos pacientes modifica la evolución postoperatoria inmediata y la mortalidad a largo plazo.

## **Material y métodos.**

Estudio observacional, retrospectivo, de un solo centro, de todos los pacientes con fisiología univentricular del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid que se encuentran en estadio de Fontan, desde marzo de 2000 hasta agosto de 2019. Se han revisado las características demográficas, clínicas, anatómicas, hemodinámicas y quirúrgicas y se ha establecido, en primer lugar, su relación con la evolución postoperatoria y con la mortalidad. En segundo lugar, se han dividido los pacientes en dos subgrupos según la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar (HP) previa a la cirugía de Fontan y se ha determinado si existe alguna variable predictora del desarrollo

de la misma y si existen diferencias en la evolución postoperatoria y en la supervivencia durante el seguimiento. En tercer lugar, se han dividido los pacientes con HP en dos subgrupos según hubieran recibido o no vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan y se ha determinado si existen diferencias en la evolución postoperatoria inmediata y en la supervivencia durante el seguimiento.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el SPSS 19.0 (SPSS Inc., Nueva York) y se han considerado resultados significativos cuando el valor de la "p" era inferior a 0,05.

## **Resultados**

Entre el 1 de marzo de 2000 y el 31 de agosto de 2019, 64 pacientes se incluyeron en el estudio. La mediana de edad y peso en el Fontan fue de 58,5 meses y 16 Kg respectivamente. El 25% tenían Síndrome de Ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH), el 21% atresia tricúspide y el 19% ventrículo único de doble entrada. El resto se reparten entre canal aurículo-ventricular desbalanceado (3 pacientes), anomalía de Ebstein (2 pacientes), atresia pulmonar con septo íntegro (5 pacientes) y otras cardiopatías con anomalías no reparables (12 pacientes). Así, el 36% de los pacientes tenían como ventrículo sistémico un ventrículo derecho, el 48% un ventrículo izquierdo, un 14% tenían 2 ventrículos y 1 paciente tenía un ventrículo indeterminado. En todos los pacientes se realizó la cirugía de Glenn a una mediana de edad de 9 meses. Previo al Fontan, el 6,3% presentaban disfunción ventricular moderada y el 14% insuficiencia de la válvula AV moderada con una mediana de saturación de O<sub>2</sub> del 84%. Todos se sometieron a un cateterismo cardiaco diagnóstico previo a la cirugía, y en un 58% se realizó además algún tipo de intervencionismo. La mediana de presión media en la

arteria pulmonar (PMAP) fue de 12mmHg, del gradiente transpulmonar (GTP) de 4mmHg y de las resistencias pulmonares arteriolares indexadas (RPAi) de 1 UWood·m<sup>2</sup>. Se realizaron Índices de Nakata y McGoon con medianas de 228,5 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> y 2 respectivamente. En el 89% de los pacientes se realizó un Fontan tipo conducto extracardiaco (EC), y en el resto un Fontan tipo túnel lateral (TL). Hasta un 70% de los pacientes tuvieron un postoperatorio complicado, detectándose como predictores independientes del mismo la edad, la presencia de SVIH, el GTP y el Índice de Nakata bajo. Con respecto a la evolución, la mortalidad global de la serie fue del 6%, hubo un 7% de arritmias auriculares, un 3% de enteropatía pierde-proteínas (EPP) y un 10% de enfermedad hepática asociada a la circulación de Fontan (EHCF). La disfunción ventricular, el GTP y la saturación de oxígeno previo a la cirugía de Fontan se comportaron como predictores independientes de mortalidad. El 20% de los pacientes de nuestra serie presentaba criterios de HP en el cateterismo previo a la cirugía. Este grupo de pacientes presentó mayores tiempos de intubación y de estancia en UCIP, y tuvo una mortalidad del 31% (frente al 4% en el grupo sin HP). Sólo 4 de los 13 pacientes con HP recibió tratamiento con vasodilatador previo a la cirugía, no detectándose diferencias significativas entre un grupo y otro, pero sí señalar que ninguno de los pacientes que recibió vasodilatador pulmonar falleció ni presentó EPP.

## **Conclusiones**

En nuestro estudio, en los pacientes sometidos a cirugía de Fontan, la edad, la presencia de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, el gradiente transpulmonar y el Índice de Nakata bajo determinaron el desarrollo de un postoperatorio complicado; la disfunción ventricular, el gradiente transpulmonar y la saturación de

oxígeno fueron predictores independientes de mortalidad en el seguimiento y la presencia de hipertensión pulmonar previa a la cirugía de Fontan condicionó la evolución postoperatoria inmediata y la mortalidad.

# SUMMARY

## ***Introduction and objectives***

*Fontan operation is the final palliative procedure in patients with univentricular heart. Patients in this situation are carriers of various types of serious non-repairable congenital heart disease. The aim of this study is to analyze the factors that can influence in the postoperative evolution and mortality of patients undergoing Fontan surgery, to evaluate whether the presence of pulmonary hypertension (PH) determines the postoperative evolution and the mortality in the medium-long term after the Fontan surgery, and to study if the vasodilator therapy before modified Fontan operation in patients with PH is an independent predictor of the postoperative outcome and long-term mortality in patients after Fontan operation.*

## ***Methods***

*Retrospective study of patients with Fontan operation between March 2000 and August 2019. Firstly, clinical and anatomical characteristics, catheterization data, type and duration of surgery were reviewed and analyzed as predictors of postoperative outcome. Secondly the patients were divided into two groups according to the presence or absence of PH before Fontan operation and was determined if there were some variables that predict postoperative outcome. Thirdly the patients with PH were divided into two groups according to whether they have received treatment with pulmonary vasodilator or not, and differences in the immediate postoperative and long-term outcome were determined.*

## Results

*Between March 1, 2000 and August 31, 2019, 64 patients were included in the study. The median age and weight in the Fontan were 58.5 months and 16Kg respectively. 25% had hypoplastic left heart syndrome (HLHS) and 21% had tricuspid atresia. Glenn surgery was performed in all patients at a median age of 9 months. Before Fontan, 6.3% had moderate ventricular dysfunction and 14% had moderate auriculoventricular valve insufficiency with a median O2 saturation of 84%. All underwent diagnostic cardiac catheterization prior to surgery, and 58% also underwent some type of intervention. The median of the mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 12mmHg, of the transpulmonary gradient (TPG) was 4mmHg and of the indexed pulmonary vascular resistance (RPAi) was 1 UWood·m2. Nakata and McGoon indexes medians were 228.5 mm2 / m2 and 2 respectively. In 89% a Fontan type extracardiac conduit was performed, and in the others was a Fontan type lateral tunnel. Up to 70% of the patients had a complicated postoperative period, detecting as independent predictors of the same the age, the presence of HLHS, the elevated TPG and the low Nakata Index. Regarding evolution, the overall mortality of the serie was 6%, there were 7% atrial arrhythmias, 3% protein loss enteropathy (PLE) and 10% Fontan associated liver disease (FALD). Ventricular dysfunction, TPG, and oxygen saturation prior to Fontan surgery were independent predictors of mortality. Up to 20% of the patients in our series had criteria for PH in catheterization prior to surgery. This group of patients presented longer intubation times and longer stay in the pediatric intensive care unit (PICU) and had a mortality of 31% (compared to 4% in the group without PH). Only 4 of the 13 patients with PH received treatment with a vasodilator therapy prior to surgery, and no*

*significant differences were detected between one group and another, but it was noted that none of the patients who received a pulmonary vasodilator therapy died or presented PLE.*

### **Conclusions**

*In our study, the age, the presence of HLHS, the TPG and the low Nakata Index independently predicted the complicated postoperative period and ventricular dysfunction, TPG and oxygen saturation independently predicted mortality. Patients with PH had a poor outcome and a higher mortality.*

# ABREVIATURAS

- AD, aurícula derecha
- AEMPS, agencia española del medicamento
- AEPC, association for European pediatric and congenital cardiology
- AI, aurícula izquierda
- Ao, aorta
- AP, arteria pulmonar
- ARAll, antagonistas del receptor de la angiotensina II
- AV, auriculoventricular
- BTc, Blalock-Taussig clásica
- BTm, Blalock-Taussig modificada
- CA, clampaje aórtico
- CEC, cirugía extracorpórea
- CEIC, comité ético de investigación científica
- CIA, comunicación interauricular
- CIVs, comunicaciones interventriculares musculares
- CIE9CM, clasificación internacional de enfermedades
- CoA, coartación de aorta
- DVPAT, drenaje venoso pulmonar anómalo total
- EAo, estenosis aórtica
- EC, extracardiaco
- ECA-B, ensayo clínico postautorización
- EEUU, estados unidos
- EHCF, enfermedad hepática asociada a la circulación de Fontan
- EM, estenosis mitral
- eNOS, sintasa endotelial de óxido nítrico
- EP, estenosis pulmonar
- EPP, enteropatía pierdeproteínas
- ERA, antagonista receptor de la endotelina
- ERC, enfermedad renal crónica
- EUROCAT, European Network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
- EVPH, enfermedad vascular pulmonar hipertensiva
- FA, fracción de acortamiento
- FALD, fontan associated liver disease
- FAVD, fracción de acortamiento del ventrículo derecho
- FC, frecuencia cardiaca
- FE, fracción de eyección
- FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GC, gasto cardiaco
- GGT, gammaglutamil transferasa
- GTP, gradiente transpulmonar
- HAP, hipertensión arterial pulmonar
- Hb, Hemoglobina

- HLHS, hypoplastic left heart syndrome
- HP, hipertensión pulmonar
- HTPE, hipertensión pulmonar tromboembólica
- IAAo, interrupción del arco aórtico
- IECAs, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- IV, intravenoso
- NYHA, New York Heart association
- NO, óxido nítrico
- OMS, organización mundial de la salud
- OR, odds ratio
- OTSVI, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo
- PAI, presión de la aurícula izquierda
- PCP, presión capilar pulmonar
- PGE, prostaglandinas
- PH, pulmonary hypertension
- PLE, protein loss enteropathy
- PMAP, presión media en la arteria pulmonar
- PTDV, presión telediastólica del ventrículo
- PVC, presión venosa central
- Qp, flujo pulmonar
- Qs, flujo sistémico
- RM, resonancia magnética
- RPAi, resistencia pulmonares arteriolas indexadas
- RPD, rama pulmonar derecha
- RPI, rama pulmonar izquierda
- RVP, resistencias vasculares pulmonares
- RVPt, resistencias vasculares pulmonares totales
- SatO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno
- Sd, síndrome
- SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico
- TGA, transposición de grandes arterias
- TL, túnel lateral
- TOF, tetralogía de Fallot
- TP, tronco pulmonar
- TPG, transpulmonary gradient
- UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos
- UW, unidades Wood
- VA, ventrículo arterial
- VCI, vena cava inferior
- VCSI, vena cava superior izquierda
- VCS, vena cava superior
- VD, ventrículo derecho
- VDDS, doble salida del ventrículo derecho
- VI, ventrículo izquierdo
- VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>16</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>18</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</b> .....	<b>20</b>
1. Epidemiología .....	20
2. Etiopatogenia.....	22
3. Clasificación de las cardiopatías congénitas.....	29
<b>FISIOLOGÍA UNIVENTRICULAR DEFINITIVA o CIRCULACIÓN DE FONTAN</b> .....	<b>48</b>
1. Historia y evolución de la cirugía de Fontan.....	48
2. Fisiología de la circulación univentricular. Peculiaridades de la hemodinámica del circuito de Fontan. ....	52
3. Evolución de los pacientes en estadio de Fontan.....	58
<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR EN FISIOLOGÍA UNIVENTRICULAR</b> .....	<b>79</b>
1. Patogenia de la Hipertensión Pulmonar .....	83
2. Diagnóstico de hipertensión pulmonar y peculiaridades de la hipertensión pulmonar en fisiología univentricular.....	85
<b>RECAPITULACIÓN DE LA INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>94</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>95</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>96</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>97</b>
1. Diseño y población del estudio .....	97
2. Variables recogidas .....	99
3. Análisis estadístico.....	106
4. Gestión de los datos.....	108
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>110</b>
1. Estudio de la serie completa.....	110
2. Estudio de la serie en base a la presencia de hipertensión pulmonar. ....	128
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>137</b>
1. Evolución postoperatoria .....	137
2. Mortalidad .....	142
3. Presiones pulmonares elevadas y Fontan.....	146
4. Limitaciones .....	150
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>151</b>

**BIBLIOGRAFÍA.....152**

# ÍNDICE DE TABLAS

○ Tabla 1. Clasificación de hipertensión pulmonar.....	81
○ Tabla 2. Definiciones de hipertensión pulmonar.....	85
○ Tabla 3. Clasificación de la clase funcional según las escalas de la NYHA y de Ross.....	99
○ Tabla 4. Características clínicas y ecocardiográficas basales de la población previo a la cirugía de Fontan.....	112
○ Tabla 5. Parámetros hemodinámicos del cateterismo previo a la cirugía de Fontan.....	113
○ Tabla 6. Características de la cirugía de Fontan .....	115
○ Tabla 7. Características del postoperatorio inmediato.....	116
○ Tabla 8. Eventos durante el seguimiento en toda la población.....	116
○ Tabla 9. Características clínicas y ecocardiográficas de la población segmentada en función de la evolución del postoperatorio.....	118
○ Tabla 10. Parámetros hemodinámicos del cateterismo previo a la cirugía de Fontan en la población segmentada según la evolución postoperatoria.....	119
○ Tabla 11. Características de la cirugía de Fontan en la población segmentada según la evolución postoperatoria.....	120
○ Tabla 12. Regresión logística binaria uni y multivariada para el estudio de la evolución postoperatoria.....	122
○ Tabla 13. Características clínicas y ecocardiográficas en la población segmentada en función de la mortalidad.....	124

- Tabla 14. Características hemodinámicas de los pacientes en la población segmentada según la mortalidad.....126
- Tabla 15. Características de la cirugía de Fontan en la población segmentadas según la mortalidad.....127
- Tabla 16. Características clínicas y ecocardiográficas de la población segmentada según la presencia o no de HP.....129
- Tabla 17. Características hemodinámicas de la población segmentada según la presencia o no de HP.....131
- Tabla 18. Características de la cirugía y del postoperatorio según la presencia o no de HP.....132
- Tabla 19. Evolución de los pacientes en función de la presencia o no de HP...133
- Tabla 20. Características de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.....134
- Tabla 21. Características hemodinámicas de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.....135
- Tabla 22. Características operatorias de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.....136
- Tabla 23. Características postoperatorias y del seguimiento de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.....136

# ÍNDICE DE FIGURAS

○ Figura 1. Pasos para el desarrollo del corazón normal.....	23
○ Figura 2. Resultados del bucle según el sentido de rotación.....	23
○ Figura 3. Fístula de Davidson modificada.....	35
○ Figura 4. Tipos de fístula.....	35
○ Figura 5. Imagen de cateterismo de stent ductal.....	37
○ Figura 6. Anastomosis cavo-pulmonar superior bidireccional de Glenn.....	39
○ Figura 7. Hemi-Fontan.....	39
○ Figura 8. Cirugía de Norwood clásico.....	44
○ Figura 9. Cirugía de Norwood-Sano.....	45
○ Figura 10. Norwood Híbrido.....	45
○ Figura 11 (A, B, C). Tipos de Fontan.....	52
○ Figura 12. Distribución de los diferentes tipos de Fontan a lo largo del tiempo.....	53
○ Figura 13. Influencia de las RVP y FE en el GC.....	57
○ Figura 14. Manejo del adulto con circulación de Fontan.....	60
○ Figura 15. Molde bronquial.....	66
○ Figura 16. Mecanismo patogénico de EPP.....	67
○ Figura 17. Tratamiento médico, intervencionista y quirúrgico de la EPP.....	69
○ Figura 18. Fases del desarrollo de la EHCF.....	70
○ Figura 19. Fisiopatología de la ERC en pacientes Fontan.....	72
○ Figura 20. Esquema de evaluación del paciente con sospecha de fracaso del Fontan.....	75

- Figura 21. Supervivencia a largo plazo tras la cirugía de Fontan.....76
- Figura 22. Supervivencia global en función de la era quirúrgica.....77
- Figura 23. Score de riesgo de fracaso del Fontan.....78
- Figura 24. Recapitulación del manejo de las cardiopatías congénitas graves hasta la cirugía de Fontan.....93
- Figura 25A. Diagrama de cajas edad del Fontan/evolución postoperatoria.....119
- Figura 25B. Diagrama de cajas Índice de Nakata/evolución postoperatoria....119
- Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier en función de arritmias auriculares y EPP.....125
- Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier en función de saturación y disfunción ventricular. ....125
- Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier en función del GTP y la PMAP.....127

# INTRODUCCIÓN

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

### 1. Epidemiología

Las cardiopatías congénitas suponen aproximadamente 1/3 de las anomalías congénitas mayores que se diagnostican de forma prenatal o en la infancia en Europa, según datos del Euro-Peristat Network (*European perinatal information system*)<sup>1</sup>, siendo la anomalía congénita más frecuente en el recién nacido. Se estima que 1,3 millones de niños o niñas nacen cada año en el mundo con una cardiopatía congénita. En Europa, según datos del EUROCAT (*European Network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies*)<sup>2</sup>, la prevalencia de cardiopatía congénita, en ausencia de cromosomopatía, es de 7/1000 nacidos. Si se incluyen las interrupciones del embarazo por diagnóstico prenatal, los recién nacidos vivos y los fallecidos en la primera semana de vida se establece una prevalencia global de 8/1000 nacidos.

En 1971, Mitchell<sup>3</sup> estableció la definición de cardiopatía congénita como “la presencia de una anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos intratorácicos que produce o puede potencialmente producir una afectación funcional”. Quedaban fuera de esta definición por ejemplo anomalías del retorno venoso sistémico con la presencia de vena cava superior izquierda (VCSI) o la continuidad ácigos-vena cava superior (VCS) o la presencia de una salida común del primer y segundo troncos

## INTRODUCCIÓN

supraaórticos. Tampoco se incluyen en esta definición las arritmias sin anomalía estructural o la presencia de un ductus arterioso en los primeros 14 días de vida.

En base a esto, se estableció en aquel año una incidencia global de cardiopatía congénita de 8,14 /1.000 nacimientos<sup>3</sup>.

Posteriormente, en el año 2002, Hoffman publica una incidencia de cardiopatía congénita muy variable que oscila entre 4/1.000 a 50/1.000 recién nacidos vivos, estableciendo que las diferencias se deben fundamentalmente a los criterios de inclusión, sobre todo si se incluyen válvulas aórticas bicúspides y comunicaciones interventriculares (CIVs) musculares pequeñas<sup>4</sup>.

En España, en 2018, Pérez-Lescure<sup>5</sup> publica una incidencia global de cardiopatía congénita del 13,6 / 1000 nacimientos. En esta se incluyen todas aquellas enfermedades clasificadas en la clasificación internacional de enfermedades (CIE9CM) como anomalías de bulbo arterioso y anomalías del cierre septal cardíaco, otras anomalías congénitas cardíacas y otras anomalías congénitas del aparato circulatorio, y se excluyen situaciones fisiológicas como el ductus arterioso en prematuro o recién nacido o el bloqueo aurículoventricular congénito.

En nuestro centro (el Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid), nacen una media de 4.000 niños al año y existe una incidencia de cardiopatía congénita variable entre 100-150 casos/año, a lo largo de los últimos 20 años.

El diagnóstico prenatal se ha incrementado de forma muy significativa en estos años, de tal manera que en los últimos 5-10 años prácticamente todos los niños nacidos con una cardiopatía congénita en nuestro centro tenían un diagnóstico prenatal de la misma.

## INTRODUCCIÓN

Con respecto a la presencia de cardiopatías congénitas que no se pueden reparar y son llevadas a fisiología univentricular, se describe en la literatura una incidencia de 0,08 a 0,4 por cada 1.000 nacimientos<sup>6</sup>, y entre las entidades descritas dirigidas a esta fisiología, se encuentran como causas más frecuentes el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH) con una frecuencia del 25-67% de los corazones univentriculares, la atresia tricúspide (15-24%) y el ventrículo izquierdo de doble entrada (14-18%). Se estima que actualmente existen unos 22000 pacientes en Europa y alrededor de 50000 en EEUU en esta situación<sup>6</sup>.

## 2. Etiopatogenia

### 2.1 Desarrollo embrionario. ¿Cómo y por qué ocurre una cardiopatía congénita?

El corazón empieza a formarse en la semana 3 de gestación (entre los 15 y 21 días)<sup>7</sup>, a partir del mesodermo anterior, formado por un grupo de células angiogénicas, aún precardiacas, que se diferenciarán en células cardíacas en respuesta a señales de inducción desde el endodermo. En el mesodermo hay 5 factores de transcripción considerados genes primordiales involucrados en el desarrollo cardíaco, que son: NKX2.5, Mef2, GATA, TBX y Hand.

En esta primera fase se configurará el llamado tubo cardíaco primitivo o tubo recto del corazón.

A partir del día 21 deben producirse tres pasos fundamentales para el desarrollo de un corazón normal: bucle precoz, convergencia y acuñamiento, que darán lugar a la configuración del corazón estructuralmente normal (**Figura 1**):

## INTRODUCCIÓN

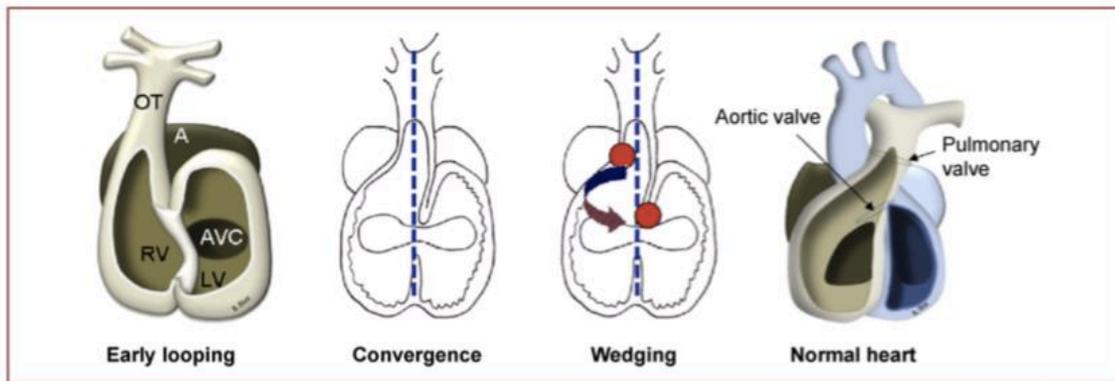


Figura 1. Pasos para el desarrollo del corazón normal. Tomada de: Schelich et al<sup>7</sup>

1. El bucle precoz dará como resultado la posición espacial de las cuatro cámaras cardiacas normales. Debe realizarse un bucle derecho. Las alteraciones en esta rotación tienen como resultado anomalías de la lateralidad, como *situs inversus* total o la dextrocardia “en espejo”, o anomalías complejas englobadas en los síndromes de heterotaxia (**Figura 2**).

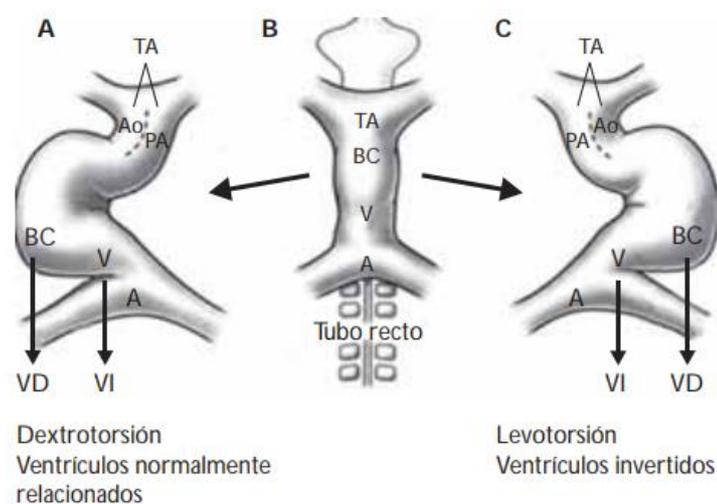


Figura 2. Resultados del bucle según el sentido de rotación. Tomada de: Gomez Gomez et al.<sup>8</sup>

## INTRODUCCIÓN

2. La fase de convergencia ocurre tras el bucle, en el que el tubo cardiaco ha quedado dividido en dos porciones paralelas, una proximal o de entrada y una distal o de salida. En esta fase debe ocurrir un proceso de acercamiento de ambos en sentido craneocaudal, de tal manera que quedaran el segmento de entrada (aurículas y válvulas aurículoventriculares (AV)) localizadas por completo encima del futuro ventrículo izquierdo (VI) y el segmento de salida (conotruncal) encima del futuro ventrículo derecho (VD), dando lugar a un VI de doble entrada y un VD de doble salida. Existen dos zonas de transición delimitadas por el segmento de entrada y el de salida respectivamente que son los cojinetes endocárdicos de las válvulas AV y la región conotruncal, que serán responsables del proceso de septación ventrículo-arterial y AV. Anomalías en el proceso de convergencia y septación darán lugar a cardiopatías complejas que afecten al desarrollo de cualquiera de los ventrículos y de las válvulas AV (defectos septales, canales completos, ventrículo único de doble entrada, atresia tricúspide o mitral e hipoplasia ventricular).

3. En la fase de acñamiento, la pared de la región conotruncal debe girar en sentido antihorario (visto desde el ventrículo) de tal manera que la válvula aórtica rote por detrás del tronco pulmonar, bajando y hacia la izquierda, quedando en medio de las válvulas AV y estableciendo la continuidad mitroaórtica. Al mismo tiempo, el septo conal se desarrolla a partir de la fusión y muscularización de los cojinetes endocárdicos y el segmento conotruncal, y se sitúa a la izquierda de la válvula aórtica, para unirse con el septo ventricular primitivo. La porción izquierda del cono (cono subaórtico) va desapareciendo y

## INTRODUCCIÓN

se establece la definitiva continuidad mitroaórtica. La existencia de un malalineamiento entre el segmento conotruncal y los ventrículos da lugar a un defecto en la fusión del septo de salida con el septo ventricular primitivo, provocando una comunicación interventricular (CIV) que se llamará “comunicación o defecto conotruncal” (por ejemplo, el tipo de CIV de la Tetralogía de Fallot (TOF)). Fracasos en la muscularización dan lugar a convergencias y acúñamientos incompletos que es la causa principal de cardiopatías complejas tipo doble salida del VD (DSVD); anomalías del acúñamiento producen malalineamientos del tracto de salida únicamente.

Tras estos 3 procedimientos fundamentales, se va a ir produciendo, a partir del “polo venoso”, el desarrollo de las venas pulmonares, la septación auricular y de las válvulas AV y el crecimiento y septación ventricular, y, a partir del “polo arterial”, el desarrollo y separación de los tractos de salida.

Las anomalías en estos procesos darán lugar al grueso de cardiopatías mas frecuentes descritas: anomalías conotruncales (consecuencia del defecto de acúñamiento; TOF, truncus arterioso, DSVD, interrupciones del arco aórtico o CIVs malalineadas), trasposición de grandes arterias (considerado un defecto de la lateralización más que del acúñamiento).

Posteriormente tendrá lugar la formación definitiva de las válvulas AV y válvulas sigmoideas, que parten de un origen común, los cojinetes endocárdicos. Su formación incluye 4 pasos: transformación de células epiteliales a células mesenquimales, crecimiento, remodelado y apoptosis, que dará lugar a la morfología normal de las válvulas cardiacas.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la transformación epitelial a mesenquimal originan defectos de la formación de los cojinetes endocárdicos produciendo cardiopatías como el canal AV; las alteraciones del remodelado originan patologías como prolapso de válvula mitral o válvula aórtica bicúspide y las alteraciones de la apoptosis producen válvulas engrosadas, displásicas, “no finas”. Este proceso, iniciado en la semana 8, termina aproximadamente en la semana 20.

Su desarrollo está íntimamente relacionado con la septación cardiaca y con el desarrollo de los tractos de entrada y de salida.

Así pues, cualquier incidencia en este delicado proceso puede condicionar la aparición de cardiopatías no reparables o de hipodesarrollo de alguno de los ventrículos llevando al paciente a una fisiología univentricular.

### *2.2 Factores etiológicos*

Estudios epidemiológicos sugieren que hasta en un 20 a 30% de los casos de cardiopatía congénita se puede identificar una causa genética o ambiental responsable<sup>9</sup>, con la siguiente distribución:

- Trastornos de un único gen: 3-5%
- Aneuploidías o anomalías cromosómicas: 8-10%
- Variación en el número de copias (CNV) (segmento de ADN igual o mayor a 1Kb cuyo número de copias es variable comparándolo con un genoma de referencia): 3-25% como parte de un síndrome o 3-10% como cardiopatía aislada.

## INTRODUCCIÓN

Por ejemplo:

- Deleción 22q11.2: Sd. DiGeorge es el más frecuente
  - Sd. Williams-Beuren: deleción 7q11.23
  - Sd. Jacobsen: deleción 11q23. 50% asocian cardiopatía congénita (1/3 CIV perimembranosa, 1/3 obstrucción al tractos de salida del VI (OTSVI), estenosis mitral (EM), estenosis aórtica (EAo), complejo de Shone y SVIH; de hecho, hasta 5-10% de los pacientes con SVIH son portadores del Sd. Jacobsen y el otro 1/3 variedad de defectos como DSVD, TGA, CIA, o Truncus arterioso). Estos pacientes asocian con mucha frecuencia Sd Paris-Trousseau (trombocitopenia y disfunción plaquetaria) y aproximadamente la mitad asocian retraso cognitivo leve.
- Causa ambiental: es identificable en un 2% de los casos.

El resto de cardiopatías congénitas de causa inexplicada se asume que se deben a un conjunto de causas oligogénéticas o que combinan factores genéticos y ambientales.

Entre las causas no genéticas identificadas, se encuentran los teratógenos (pesticidas, dioxinas), la exposición maternal a fármacos teratotóxicos como la talidomida o la isotretinoína o las infecciones del grupo TORCH, fundamentalmente la rubeola. Además, cada día se van sumando otros factores del entorno identificados como posibles responsables de defectos cardiacos congénitos como determinados fenotipos de diabetes mellitus, la hipercolesterolemia o la obesidad<sup>10</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Con respecto a la genética, se han podido identificar a día de hoy más de 100 genes asociados a cardiopatías congénitas. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos sólo 1/3 de las cardiopatías congénitas se deben a una causa genética aislada. Fahed et al<sup>10</sup> introduce en el 2013 que las cardiopatías congénitas son genéticamente heterogéneas, de tal forma que mutaciones en diferentes genes pueden causar malformaciones idénticas y que el espectro de malformaciones cardíacas que se obtiene de una misma mutación genética depende de la interacción de los factores genéticos con el entorno materno-fetal. Se mantiene la aneuploidía cromosómica como la principal causa genética responsable a día de hoy, de tal manera que existe defecto cardíaco hasta en el 40-50% de las trisomías 21, entre el 20 y 40% de los Síndrome de Turner<sup>9</sup> y en la mayoría de las trisomías 13 o 18. En su estudio concluye además un importante hallazgo en el mecanismo genético de las cardiopatías congénitas y es que ocurren en base a la presencia de niveles alterados de moléculas de señalización del desarrollo involucradas en la cardiogénesis (a diferencia de otras enfermedades cardiovasculares genéticas como la miocardiopatía hipertrófica o el QT largo que ocurren por mutaciones en proteínas estructurales).

### 3. Clasificación de las cardiopatías congénitas

Existe una gran variedad de cardiopatías congénitas, y también diversas formas de clasificación.

Se han desarrollado dos sistemas de codificación por cardiólogos pediátricos: uno desde la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC) y otro desde el grupo de trabajo internacional de nomenclaturas.

Ambos incluyen muchos más detalles de los que incluye la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).

Además, para simplificar la clasificación de cara a establecer incidencias y prevalencias, el *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) publica en su informe sobre *Congenital Heart Defects in Europe*<sup>2</sup>, una clasificación en tres grandes grupos:

1. “Muy graves”: incluyen Ventrículo único, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH), hipoplasia del VD, Ebstein y atresia tricúspide.
2. “Graves”: atresia pulmonar, truncus, canal AV, atresia/estenosis aórtica, trasposición de grandes arterias (TGA), TOF, drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT), coartación de aorta (CoAo), DSVD, *Cor triatriatum*, estenosis subaórtica, malformaciones de las arterias coronarias, interrupción del arco aórtico (IAAo), drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (DVPAP).
3. “Grupo comunicación interauricular (CIA)/CIV/estenosis pulmonar (EP)”: CIV, CIA, estenosis pulmonar sin otras cardiopatías adicionales clasificadas como graves o muy graves.

## INTRODUCCIÓN

Sin embargo, teniendo en cuenta el interés para este trabajo, se pueden clasificar en cardiopatías reparables, que mantendrán una fisiología biventricular y que por tanto no se van a comentar, y cardiopatías no reparables (entre las que se incluyen todas las clasificadas según EUROCAT como “muy graves”), que serán llevadas a una fisiología univentricular. En esta situación, o bien existe una anatomía tan compleja que hace imposible la reparación o bien existe un hipodesarrollo de alguno de los ventrículos, que condiciona *per se* la fisiología univentricular.

Es en la atresia tricúspide, en el año 1971, en la que Fontan, Kreutzer y sus colegas establecieron por primera vez la posibilidad de una cirugía “reparadora” (en realidad paliativa)<sup>11</sup>. El proceso ha ido sufriendo modificaciones a lo largo de los años hasta llegar a ser como lo conocemos hoy en día.

Hoy en día, la paliación de estas cardiopatías hacia la circulación de Fontan definitiva se realiza en 3 estadios.

La anatomía de base condiciona el camino, de tal manera que en determinadas cardiopatías será necesaria una intervención en periodo neonatal, denominándose ésta 1er estadio de la fisiología univentricular. Posteriormente todos los pacientes serán sometidos a una segunda (en algunos casos primera) cirugía de derivación cavopulmonar superior o segundo estadio de fisiología univentricular, en el que se realiza una conexión de la vena cava superior (VCS) a la arteria pulmonar. Existen variaciones con respecto a este estadio condicionadas por la anatomía del paciente (por ejemplo, la presencia de un sistema de doble cava superior o ausencia de VCS derecha con presencia únicamente de vena cava superior izquierda (VCSI), en cuyo caso se hará doble Glenn o Glenn izquierdo respectivamente, o presencia de flujo pulmonar

## INTRODUCCIÓN

anterógrado que se decida mantener por la situación del paciente, dando lugar a lo que se denomina Glenn pulsado o Glenn con persistencia de flujo pulmonar anterógrado). En este estadio, por tanto, el retorno venoso superior se dirige directamente a las arterias pulmonares, sin pasar por el corazón, y el retorno venoso inferior se mantiene hacia el corazón, produciendo una situación hemodinámica de “mezcla” de sangre oxigenada y desoxigenada que condiciona hipoxemia.

Y finalmente se realizará el tercer estadio o cirugía de derivación cavopulmonar total o cirugía de Fontan.

Así, podemos clasificar las cardiopatías que irán dirigidos a fisiología univentricular en 3 grandes grupos:

- Cardiopatías congénitas complejas no reparables
- Cardiopatías congénitas con hipoplasia del VD
- Cardiopatías congénitas con hipoplasia del VI

### **3.1 Cardiopatías congénitas complejas no reparables**

Se trata de situaciones en las que el paciente presenta dos ventrículos, pero la anatomía intracardiaca o afectación de válvulas AV es tan compleja que hace imposible una reparación biventricular.

Son, en general, casos “únicos”, por ejemplo:

a. Trasposición de grandes arterias congénitamente corregida (ccTGA) con CIV amplia y estenosis/hipoplasia de válvula AV +/- diferentes grados de hipoplasia arco/coartación de aorta o estenosis pulmonar compleja.

b. D-TGA con CIV muy amplia y EP compleja

## INTRODUCCIÓN

c. VDDS con CIVs múltiples no relacionadas no aptas para septación.

En esta situación la necesidad de intervención en periodo neonatal va a ser muy individualizada, es decir, habrá pacientes que no precisen intervención y otros que precisen reparación de las lesiones susceptibles de ser reparadas (por ejemplo: reparación de hipoplasia del arco/coartación) o necesidad de paliación para control de síntomas/equilibrado de flujos (por ejemplo: *banding* de arteria pulmonar).

### 3.2 Cardiopatías congénitas con hipoplasia del VD

Son:

a. Atresia-estenosis tricúspide/atresia pulmonar con hipoplasia del VD.

Se pueden asociar a vasos normoposicionados, vasos en d-trasposición o malposición o incluso en presencia de CIV y truncus arterioso. Ocurren más frecuentemente que otros tipos de conexiones univentriculares y suponen del 1-3% de las cardiopatías congénitas<sup>12</sup>.

b. Atresia pulmonar con septo íntegro y circulación coronaria dependiente del VD.

c. Anomalía de Ebstein grave

d. Canal AV disbalanceado con hipoplasia/estenosis del componente derecho e hipoplasia del VD.

e. Ventrículo único de doble entrada de morfología izquierda.

## INTRODUCCIÓN

En todos estos pacientes el resultado final es la presencia de un VD hipoplásico, de un VI con morfología normal, aunque generalmente dilatado e hipertrófico, y de una aurícula derecha (AD) dilatada.

No son cardiopatías susceptibles de reparación y por tanto la intervención será paliativa siendo el objetivo final la operación de Fontan.

En función de la anatomía y flujo pulmonar pueden dividirse en tres grandes grupos:

- a. Flujo pulmonar disminuido
- b. Flujo pulmonar estable
- c. Flujo pulmonar aumentado.

Esta situación determinará la intervención o 1er estadio.

### ***Primer estadio***

#### Cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar disminuido

Desde el nacimiento hasta la intervención el objetivo del tratamiento médico será asegurar flujo pulmonar, que se hará a través del ductus arterioso, manteniendo este abierto con perfusión de PGE.

La intervención quirúrgica en periodo neonatal va destinada establecer una fuente segura y equilibrada de flujo pulmonar, es decir, establecer un adecuado equilibrio entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico (Qp/Qs).

Puede realizarse de forma quirúrgica, mediante la colocación de una fístula sistémico pulmonar, o, más recientemente, se han desarrollado técnicas de forma percutánea, mediante el implante de un *stent* en el ductus.

## INTRODUCCIÓN

a. *Fístula sistémico-pulmonar*: Se define el tipo de fístula por el lugar al que “llega”, de tal manera que existen<sup>13</sup>:

- Fístula central: consiste en establecer un tubo de goretex entre la aorta ascendente o un tronco supraaórtico y el tronco pulmonar. Se utiliza poco, pues dificulta mucho el equilibrio  $Q_p/Q_s$  al producir gran robo desde la aorta hacia la pulmonar.
  - Fístula de Melbourne
  - Fístula de Davidson modificado
  - Fístula de Blalock-Taussig clásica (BTc): se establece una conexión directa desde la arteria subclavia al tronco pulmonar.
- Fístula periférica: conexión a una rama pulmonar.
  - Fístula de Blalock-Taussig modificada (BTm): es la más a menudo utilizada actualmente. Consiste en colocar un tubo de goretex entre la arteria subclavia derecha y la rama pulmonar derecha, estando en este tipo mejor controlado el equilibrio  $Q_p/Q_s$ .
  - Fístula de Waterston: Conexión directa entre aorta ascendente y la rama pulmonar derecha.
  - Fístula de Potts: Conexión directa entre la aorta descendente y la rama pulmonar izda.

**(Figuras 3 y 4)**



Figura 3. Fístula de Davidson modificada.

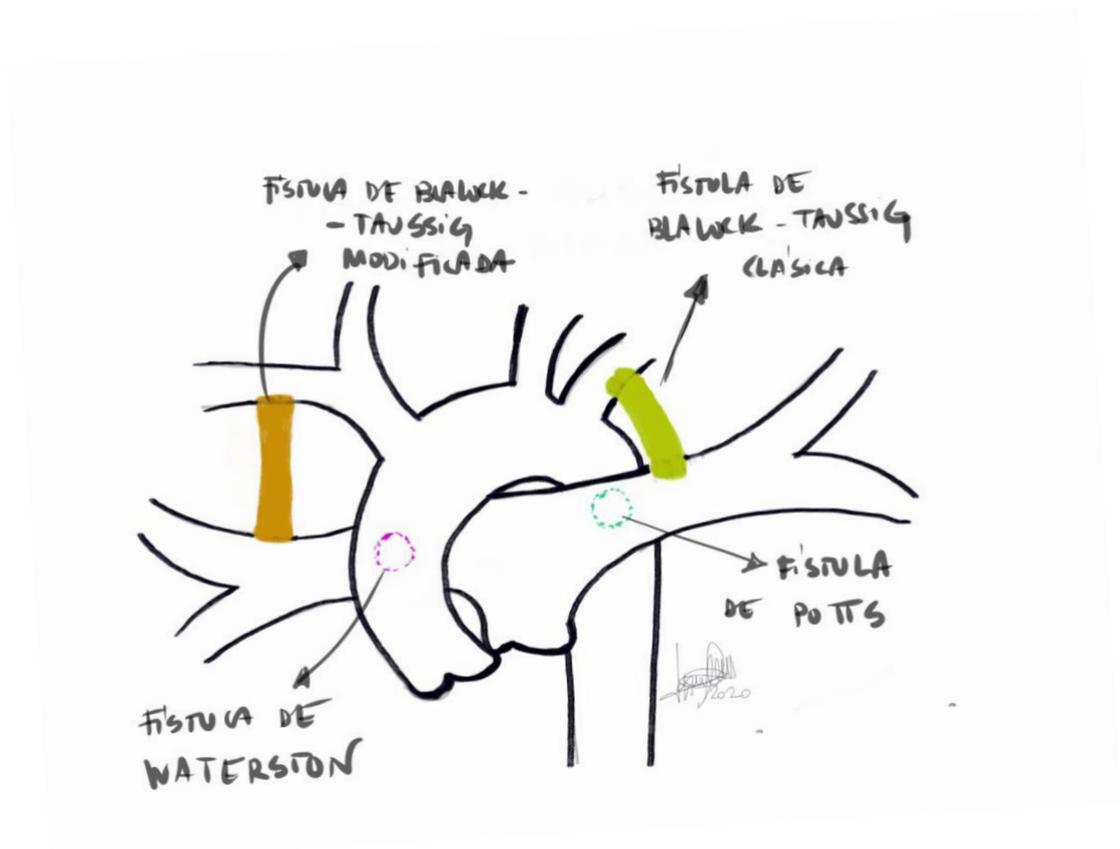


Figura 4. Tipos de fístula.

## INTRODUCCIÓN

b. *Stent ductal*: se trata de un procedimiento de menos tiempo de evolución, descrito por primera vez como alternativa a la fístula BTm en el año 1992<sup>14</sup> que consiste en implantar vía percutánea un stent en el ductus (**Figura 5**). Como potenciales beneficios, ofrece la posibilidad de evitar una cirugía abierta neonatal, bien esternotomía o toracotomía lateral, evitar una posible cirugía extracorpórea y promueve el crecimiento simétrico de ambas ramas pulmonares (frente al BTm que se dirige fundamentalmente a la RPD)<sup>15</sup>. Como potenciales desventajas este procedimiento presenta las relacionadas directamente con la intervención (fundamentalmente complicaciones del acceso vascular), la teórica menor duración del stent hasta la cirugía correctora o segundo estadio de la paliación y las posibles dificultades que pueda ocasionar el stent en sí en las cirugías siguientes.

Existe poca bibliografía de grandes series que comparen ambas técnicas, pero Boucek y Qureshi<sup>15</sup> publicaron recientemente un artículo de revisión en el que resumieron lo que había publicado, concluyendo que aunque la fístula BTm sigue siendo una técnica fundamental en nuestro medio, el stent ductal es una alternativa aceptable en pacientes seleccionados proporcionando en la mayoría de los casos una buena evolución en comparación con la BTm.

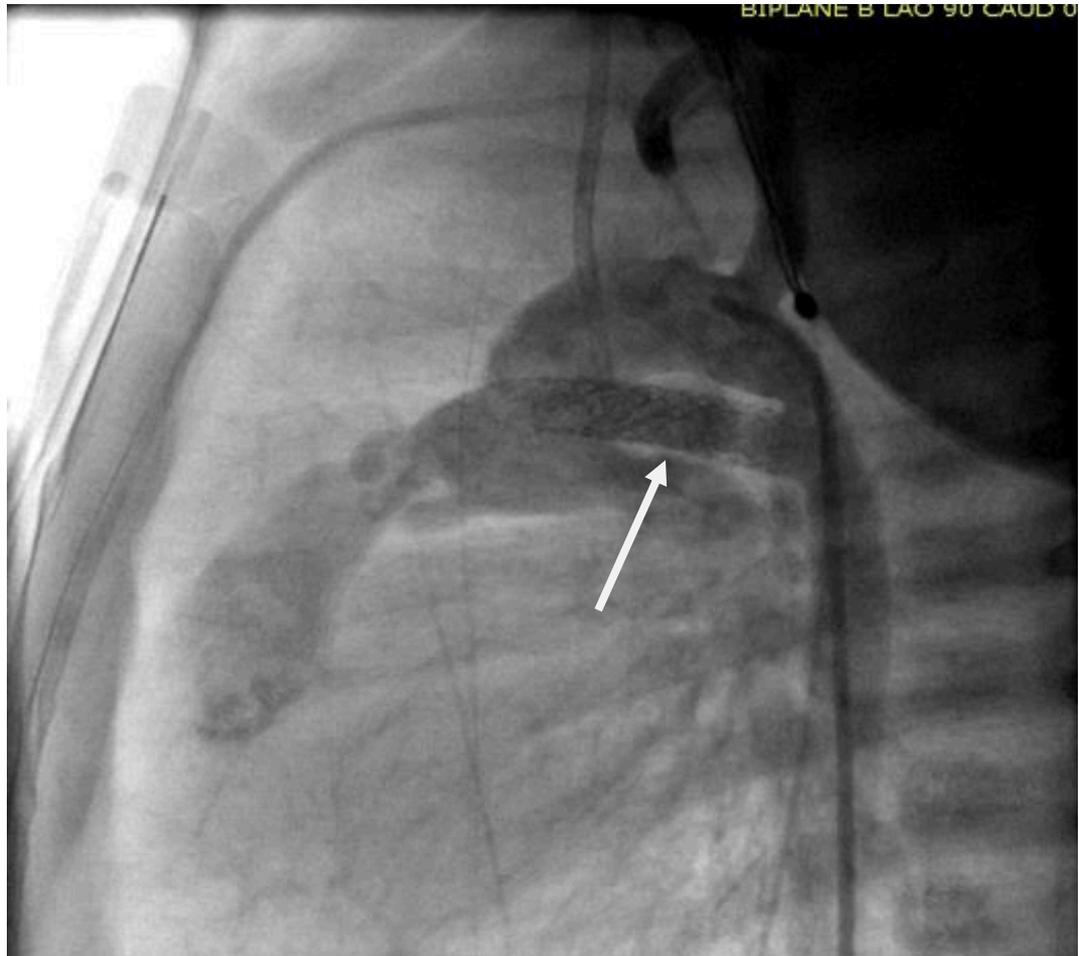


Figura 5. Imagen de cateterismo (proyección lateral) en la que se objetiva stent implantado en el Ductus arterioso (flecha).

Cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar estable y equilibrado.

Son cardiopatías que probablemente no precisen de ninguna intervención neonatal y se hará directamente el segundo estadio de derivación cavopulmonar superior.

## INTRODUCCIÓN

### Cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar aumentado.

Se trata de cardiopatías que precisarán intervención para controlar el hiperaflujo pulmonar que condiciona sobrecarga de volumen cardiaco e insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se consigue con la colocación de un *banding* en la arteria pulmonar.

#### ***Segundo estadio o estadio de derivación cavo-pulmonar superior.***

El segundo estadio es el estadio de derivación cavo-pulmonar superior, que consiste en desconectar la VCS (o las dos VCS derecha e izquierda si es el caso) de la AD y conectarla directamente a la arteria pulmonar derecha (o derecha e izquierda si es el caso) y cierre del shunt sistémico-pulmonar creado en el primer estadio. De esta manera el flujo pulmonar llegará desde la VCS de forma pasiva y a favor de gravedad, a las arterias pulmonares.

Se describió por primera vez por Glenn en el año 1958<sup>16</sup>, como paliación en diferentes cardiopatías con malfunción del lado derecho y compromiso del flujo pulmonar con el objetivo de asegurar el flujo pulmonar y descargar de volumen el corazón. La técnica e indicación ha sufrido múltiples cambios y evolucionado hasta lo que conocemos hoy.

Existen a día de hoy dos formas quirúrgicas de realizar el segundo estadio<sup>17</sup>:

- Anastomosis cavopulmonar superior bidireccional: se realiza una conexión término-lateral de la VCS-RPD y cierre de la AD (**Figura 6**).
- Hemi-Fontan: se mantiene la conexión natural de la VCS con la AD y se realiza una conexión término-lateral de VCS-RPD y cierre con parche del orificio de la AD que se utilizará posteriormente como conexión de la AD a la VCI realizando como tercer estadio un Fontan tipo túnel lateral (**Figura 7**).

## INTRODUCCIÓN

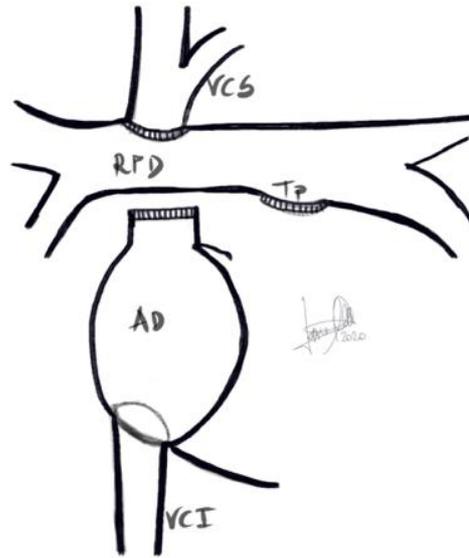


Figura 6. Anastomosis cavo-pulmonar superior bidireccional o cirugía de Glenn. AD, aurícula derecha. TP, tronco pulmonar. RPD, rama pulmonar derecha. VCI, vena cava inferior. VCS, vena cava superior.

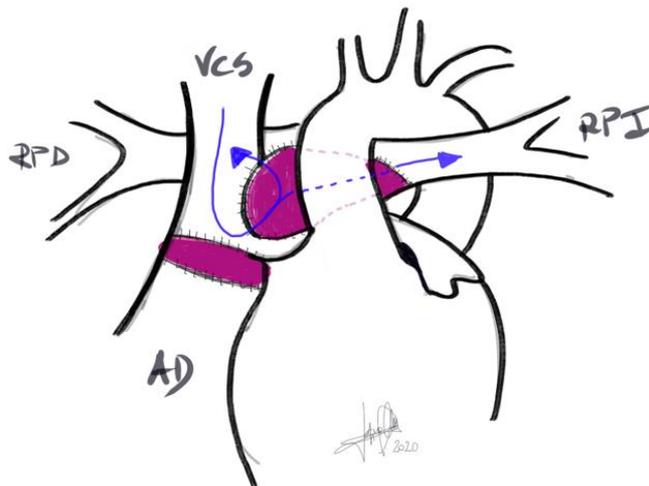


Figura 7. Representación gráfica del Hemi-Fontan. El área rosada representa el parche de septación de la AD a la VCS y el de conexión de la VCS con la RPI. AD, aurícula derecha. RPD, rama pulmonar derecha. RPI, rama pulmonar izda. VCS, vena cava superior.

## INTRODUCCIÓN

Comparando una con otra, el Glenn bidireccional es una técnica más sencilla que podría realizarse con tiempos de CEC cortos y sin necesidad de clampaje aórtico o parada circulatoria, pero como desventaja no soluciona en general el problema de distorsión de ramas. Tiene además mayor riesgo de lesión del frénico porque la sección de la VCS se hace a nivel más superior. Sería complicado tras esta técnica realizar un Fontan tipo túnel lateral.

Por el contrario, el hemiFontan mantiene la confluencia natural de la VCS con la AD y el parche de anastomosis incluye una ampliación de la confluencia de las ramas pulmonares, que corrige la posible distorsión previa. Tiene menor posibilidad de lesión del frénico que queda lejos y mejor hemodinámica del flujo. Como limitaciones el hemifontan es técnicamente más difícil y requiere mayor experiencia y complicaría la opción de un Fontan extracardiaco posterior<sup>17</sup>.

La elección de una u otra deberá ser individualizada en cada paciente, en cada centro, y siempre con miras al futuro tercer estadio.

Esta situación supone una disminución drástica de la sobrecarga de volumen del ventrículo, lo que condiciona una protección del miocardio previniendo el fallo miocárdico, situación clave en el pronóstico futuro<sup>16</sup>. Además, desaparece también el robo diastólico, aumentando por tanto la presión arterial diastólica y mejorando la presión de perfusión coronaria.

La cirugía de derivación cavo-pulmonar superior debe realizarse tan pronto como sea posible, a partir de que hayan descendido las resistencias pulmonares, elevadas de forma fisiológica en el periodo neonatal.

## INTRODUCCIÓN

En este sentido existen diferencias entre centros, pero de forma general se recomienda realizar en los pacientes de bajo-medio riesgo entre los 3-6 meses de vida. Este plazo ha sido ampliamente estudiado en grandes series y por diferentes grupos de trabajo (grupo de Wisconsin, el *National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative*, el *Single Ventricle Reconstruction Trial*<sup>18</sup> o la *Congenital Heart Surgeon's Society*)<sup>19</sup> concluyendo que la realización del segundo estadio a una media de edad de 5 meses está asociada con mejor pronóstico a medio plazo.

Con respecto al pronóstico del segundo estadio, existen una serie de factores de riesgo descritos en la literatura que condicionan la morbi-mortalidad. Es difícil establecer el peso de cada factor de forma aislada.

Así, se establecen los siguientes factores de riesgo<sup>19</sup>:

- Relacionados con el paciente: insuficiencia de la válvula AV más de leve, elevada PVC, elevado GTP, disfunción ventricular, cardiopatías tipo canal AV disbalanceado o atresia mitroaórtica, bajo peso, sexo femenino, elevadas RVP y VD sistémico.
- Relacionados con el manejo: tiempo de CEC prolongado, necesidad de reoperación o cateterización, fallo de medro, necesidad de nutrición parenteral prolongada, estenosis pulmonar, necesidad de plastia de ramas pulmonares.

### ***Tercer estadio o estadio de Fontan o estadio de derivación cavopulmonar total.***

El tercer estadio es el estadio de Fontan, del que hablaremos más detenidamente en el siguiente bloque, el bloque de la fisiología univentricular.

### 3.3. Cardiopatías congénitas con hipoplasia del VI

Se diferencian tres grandes grupos:

a. Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH).

- Atresia mitro-aórtica
- Estenosis mitro-aórtica

El SVIH es una cardiopatía cianógena que consiste en la presencia de un VI hipodesarrollado con hipoplasia/atresia de la válvula aórtica y mitral, así como hipoplasia de la aorta ascendente.

b. VDDS con atresia/hipoplasia/obstrucción mitral y vasos normorelacionados o traspuestos.

c. Canal AV disbalanceado con hipoplasia/estenosis/atresia mitral e hipodesarrollo del VI.

A día de hoy existen dos opciones de tratamiento de este grupo de cardiopatías:

- Paliación hasta la circulación de Fontan, a través de 3 estadíos
- Trasplante cardiaco.

El trasplante cardiaco en nuestro país se indica en casos de fracaso del manejo inicial en condiciones de disfunción ventricular severa e insuficiencia cardiaca inmanejable.

Al igual que en bloque anterior, se describen 3 estadíos de paliación hasta la circulación de Fontan definitiva en casos de SVIH:

## INTRODUCCIÓN

### *Primer estadio en las cardiopatías tipo SVIH*

En los pacientes con SVIH, el flujo sistémico depende de la presencia del ductus arterioso, que desde el nacimiento hasta que se realiza la primera intervención debe mantenerse abierto con perfusión de PGE. La cirugía va destinada a establecer una fuente segura de flujo pulmonar y reconstruir la aorta para asegurar el gasto sistémico.

Existen hoy en día 3 opciones, que se realizan en torno a la primera semana de vida:

- **Cirugía de Norwood clásico**<sup>20</sup>: reconstrucción de la aorta ascendente con parche y anastomosis de AP y Ao estableciendo continuidad con el arco aórtico, ampliación de la CIA, ligadura del ductus y colocación de shunt sistémico-pulmonar como fuente de flujo pulmonar (habitualmente se utiliza la fístula de BTm). De esta manera el VD recibe la sangre tanto de venas pulmonares como de venas cavas, se produce mezcla intracardiaca a nivel de las aurículas, paso a través de la válvula tricúspide al VD y salida a través de la neoaorta distribuyéndose hacia territorio sistémico y a través de la fístula sistémico-pulmonar, hacia territorio pulmonar. En esta situación el único ventrículo maneja tanto el gasto sistémico como el pulmonar y será el estado de resistencias y presiones el que regule el equilibrio flujo pulmonar (Qp) / flujo sistémico (Qs) (**Figura 8**).

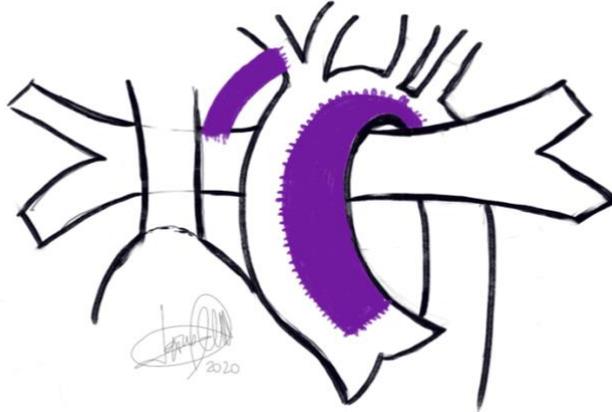


Figura 8. Representación gráfica de la cirugía de Norwood clásico, donde la zona morada representa la ampliación de la aorta ascendente y la fístula sistémico-pulmonar.

- **Cirugía de Norwood-Sano<sup>21</sup>**: en esta cirugía se establece como fuente de flujo pulmonar un conducto directamente desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar, de tal manera que se mantiene un flujo pulsátil desde el corazón a las pulmonares y no se produce robo diastólico del flujo aórtico (y por tanto de la perfusión coronaria), pero como inconveniente presenta una ventriculotomía del ventrículo único derecho. El equilibrio  $Q_p/Q_s$  dependerá también de las resistencias pulmonares/sistémicas. (**Figura 9**)

## INTRODUCCIÓN

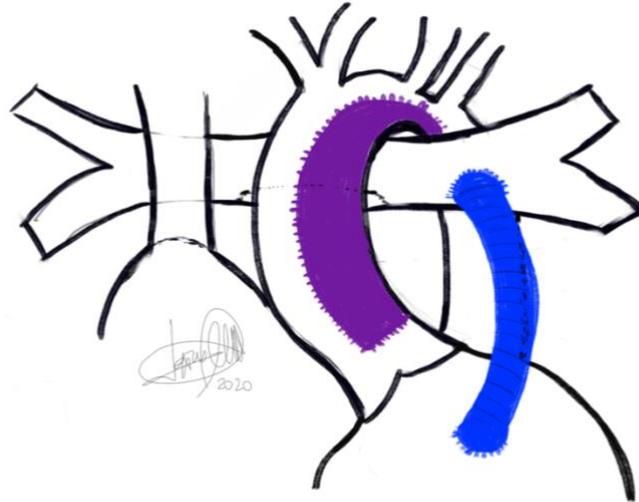


Figura 9. Representación gráfica de la cirugía de Norwood-Sano. La zona morada representa la ampliación de la aorta ascendente y la azul el conducto ventrículo derecho-rama pulmonar izquierda.

- **Norwood híbrido**<sup>14</sup>: se trata de un procedimiento paliativo en el que se implanta por vía percutánea un stent en el ductus y se realiza por vía quirúrgica un banding de las ramas pulmonares con objetivo de controlar el flujo pulmonar. Igualmente, el equilibrio  $Q_p/Q_s$  dependerá de las resistencias pulmonares/sistémicas y del grado de obstrucción de los bandings pulmonares.

(Figura 10)

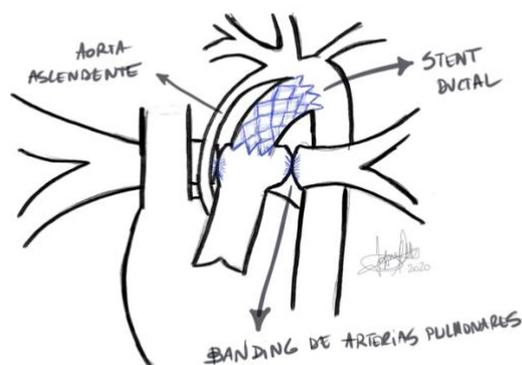


Figura 10. Representación gráfica del Norwood híbrido.

## INTRODUCCIÓN

¿Qué técnica es de elección para este primer estadio? Lo cierto es que no hay mucho publicado aún de series que comparen las tres técnicas y desde luego no existen ensayos clínicos aleatorizados. En 2016, Ohye<sup>22</sup> publica en *Circulation* los resultados del *Single Ventricle Reconstruction trial*<sup>18</sup>, un grupo de trabajo multicéntrico que randomizó y comparó por tanto los resultados de pacientes a los que se realizó Norwood clásico con fístula de BT y Norwood-Sano y concluyen que a 1 año vista el grupo Norwood-Sano tiene mejor supervivencia libre de trasplante que el grupo de BT<sup>23</sup>, pero esta ventaja va disminuyendo con el tiempo, de tal manera que a 3 años vista, la tasa combinada de muerte o trasplante fue del 39% versus 33% no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Entre los supervivientes obtuvieron que a tres años de seguimiento los pacientes con Norwood-Sano tenían peor función del VD y requerían más número de reintervenciones percutáneas que los pacientes con BT en estadios preFontan.

Más reciente, en 2017, Wilder<sup>24</sup> publica un estudio multicéntrico comparativo de las tres técnicas que incluía pacientes con OTSVI grave con flujo sistémico dependiente de ductus en situación concordancia AV y VA y en los que la elección de un tipo de técnica u otra dependía del criterio de cada centro. Con respecto a las características de los pacientes aquellos que fueron a procedimiento Norwood híbrido eran significativamente más mayores, tenían menor peso, peor función ventricular y mayor insuficiencia de la válvula AV. Y en menor porcentaje se trataba de atresia mitroaórtica. Con respecto a la supervivencia global, concluyen que los pacientes llevados a fisiología univentricular e intervenidos en primer estadio con Norwood-Sano son aquellos con mejor supervivencia, y que el procedimiento híbrido no es una alternativa de riesgo

## INTRODUCCIÓN

menor que los otros dos tipos de forma general, pero sí mitiga el impacto que el bajo peso tiene en la supervivencia entre un tipo u otro de norwood.

*Segundo estadio.*

Estadio de derivación cavopulmonar superior (ver apartado previo).

*Tercer estadio.*

Estadio de Fontan o derivación cavo-pulmonar total (ver siguiente bloque).

# FISIOLOGÍA UNIVENTRICULAR DEFINITIVA o CIRCULACIÓN DE FONTAN

Se estima que la incidencia en Europa de cardiopatías complejas destinadas a fisiología univentricular es del 0,08 a 0,4 por cada 1.000 nacimientos<sup>6</sup>.

El 3er estadio o estadio de Fontan completa la paliación de estas cardiopatías, estableciéndose la circulación de Fontan definitiva, en la que el ventrículo único queda para bombear la sangre al territorio sistémico, llegando la sangre al territorio pulmonar de forma pasiva desde las venas cavas.

El motivo de la realización del circuito de Fontan en estadios es la adaptación de la circulación al crecimiento y fisiología del niño. , de tal manera que en el periodo de neonato las presiones y las resistencias vasculares pulmonares son elevadas y aún en el lactante (<2 años) el retorno venoso superior es más predominante y el árbol pulmonar aún es pequeño e inmaduro y es a partir de los 2-3 años cuando aumenta progresivamente el retorno venoso inferior y el árbol pulmonar se considera de un tamaño y desarrollo suficiente para completar el circuito.

## 1. Historia y evolución de la cirugía de Fontan

En 1971, Fontan y Baudet<sup>11</sup> describen un procedimiento para paliar a los pacientes con atresia tricúspide más allá de la derivación cavo-pulmonar superior, en la que se mantiene la mezcla de sangre venosa y oxigenada. Se trata de derivar todo el retorno venoso sistémico directamente a los pulmones, de tal forma que sólo vuelva al

## INTRODUCCIÓN

corazón sangre oxigenada. En su primer artículo publicado describen la técnica quirúrgica y la evolución de 3 pacientes en los que la llevan a cabo, todos con diagnóstico de atresia tricúspide en contexto de disnea de esfuerzo y cianosis grave. La introducción de esta técnica supuso un cambio de rumbo y pronóstico en las cardiopatías más graves: los corazones univentriculares.

Esta cirugía paliativa se fue aplicando progresivamente en cardiopatías congénitas graves no susceptibles de reparación biventricular. En los primeros años, sólo las cardiopatías con hipoplasia del VD fueron así manejados, hasta que en 1980, Norwood<sup>20</sup> plantea la posibilidad de utilizar el VD como ventrículo sistémico en los pacientes con SVIH, lo que aumentó la población susceptible de operación de Fontan.

### *Evolución de la técnica quirúrgica. Tipos de Fontan.*

La operación de Fontan ha ido evolucionando a lo largo de los años, modificándose de acuerdo con la evaluación que se realiza de estos pacientes a medio-largo plazo, lo que ha ido permitiendo optimizar la selección de los pacientes candidatos y mejorar la técnica quirúrgica de acuerdo con lo aprendido.

#### a. Fontan tipo conexión atriopulmonar

En los primeros años del Fontan, se describe una técnica quirúrgica en pacientes con atresia tricúspide, que consiste en realizar un Glenn clásico, con unión de la VCS a la RPD seguido de la colocación de un homoinjerto entre la AD y la RPI. Este homoinjerto inicialmente se puso valvulado, y posteriormente Bjork et al<sup>25</sup>, realizaron una modificación poniendo un parche de pericardio que conectaba la AD con el VD hipoplásico sin válvula.

## INTRODUCCIÓN

Este tipo de conexión se desarrolló sobre la base de que la AD se iría hipertrofiando progresivamente para servir de bomba<sup>26</sup>. Inicialmente se pusieron en esta conexión válvulas de entrada y salida, aunque en seguida Kreuzer demostró que no eran necesarias<sup>26</sup>, y realizaron en el año 1971 la primera anastomosis atriopulmonar mediante la interposición de un homoinjerto localizado entre el apéndice de la AD y la AP, sin realizar Glenn y sin interponer válvula a la entrada de la VCI. Con el tiempo se demuestra que la AD no ejerce de bomba, y comienza el debate sobre la necesidad en estos pacientes de crear una “bomba” o de crear un “camino”, concluyendo que la AD es únicamente un camino, y comienza a ganar peso en el funcionamiento del circuito el efecto de succión que la presión telediastólica del ventrículo principal pueda tener. Finalmente, en 1978 se consolida la técnica de anastomosis atriopulmonar posterior sin válvula y moviendo el tronco pulmonar hacia atrás, detrás de la aorta, para evitar la posible compresión del esternón (**Figura 11A**).

Varios años después, en 1988, de Leval et al<sup>27</sup> introducen cambios importantes en la técnica quirúrgica basadas en la demostración en modelos *in vitro* de la pérdida de energía y distorsión del flujo que se produce dentro de una AD dilatada. Aparece así el conducto de Fontan tipo conexión cavopulmonar.

b. Fontan tipo conexión cavopulmonar. Consiste en la conexión de la VCS a la RPD y la interposición de un conducto intraauricular (Fontan cavopulmonar tipo túnel lateral<sup>28</sup>) o extracardiaco (Fontan cavopulmonar tipo conducto extracardiaco<sup>29</sup>) que redirige la sangre desde la VCI a la RPI. Este tipo de conexión, además de demostrar una mejor hemodinámica del flujo, previene la dilatación auricular que ocurre en las

## INTRODUCCIÓN

conexiones atriopulmonares y que contribuye a la formación de trombos, aparición de arritmias y congestión venosa sistémica.

Existen diferencias entre ambos tipos de conexión cavopulmonar en cuanto a la selección de pacientes y evolución.

El Fontan tipo túnel lateral (TL) puede realizarse en pacientes más pequeños, puesto que tiene potencial de crecimiento, pero técnicamente precisa parada circulatoria mientras se lleva a cabo el procedimiento intraauricular. Supone además la existencia de suturas en la AD, que condicionan mayor riesgo de arritmias (**Figura 11B**).

El Fontan tipo conducto extracardiaco (EC) se realiza por primera vez en el año 1990 por Carlo Marcelletti<sup>29</sup>, en la búsqueda de aminorar las complicaciones que habían surgido con el túnel lateral. En su primer artículo al respecto, describe la experiencia con 4 pacientes, en los que obtiene como principales ventajas la ausencia de material protésico intraauricular, la reducción del riesgo de obstrucción del retorno venoso pulmonar y del riesgo potencial de arritmias auriculares al disminuir las suturas en ella. Además, se excluye totalmente la aurícula del sistema de retorno venoso sistémico, evitando así las condiciones de presión venosa elevada que producen dilatación de la misma (**Figura 11C**).

A lo largo de los siguientes años y décadas, múltiples series se han publicado comparando la evolución a corto, medio y largo plazo de ambos tipos de Fontan (atriopulmonar vs cavopulmonar) y comparando los dos tipos de Fontan cavo-pulmonar entre sí.

## INTRODUCCIÓN

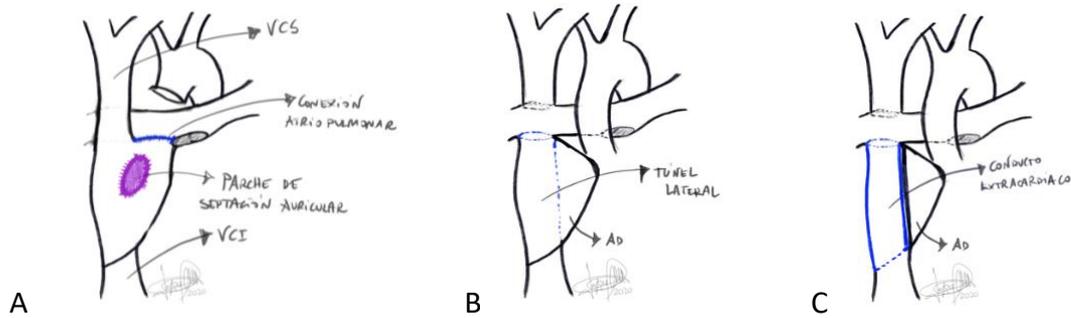


Figura 11. Representación gráfica de: A. Conexión atriopulmonar. B. Conexión tipo Túnel lateral. C. Conexión tipo conducto extracardiaco. AD, aurícula derecha. VCI, vena cava inferior. VCS, vena cava superior.

En 2015, el grupo de la clínica Mayo publica una serie de más de 1000 pacientes con 40 años de seguimiento<sup>30</sup> en los que el tipo de Fontan tiene impacto en la supervivencia, demostrando que aquellos con conducto EC tienen significativamente menor mortalidad.

A día de hoy, la mayoría de los grupos realizan Fontan tipo conducto EC, como demuestra la revisión publicada por Kverneland et al<sup>31</sup> (**Figura 12**).

## 2. Fisiología de la circulación univentricular. Peculiaridades de la hemodinámica del circuito de Fontan.

El principio de Fontan establece que la sangre del retorno venoso sistémico puede llegar a las arterias pulmonares sin ser impulsada por una bomba.

El sistema cardiovascular normal consiste en la presencia de dos circuitos conectados en serie, el circuito pulmonar y el circuito sistémico, que son impulsados por dos bombas que funcionan de manera sincronizada.

## INTRODUCCIÓN

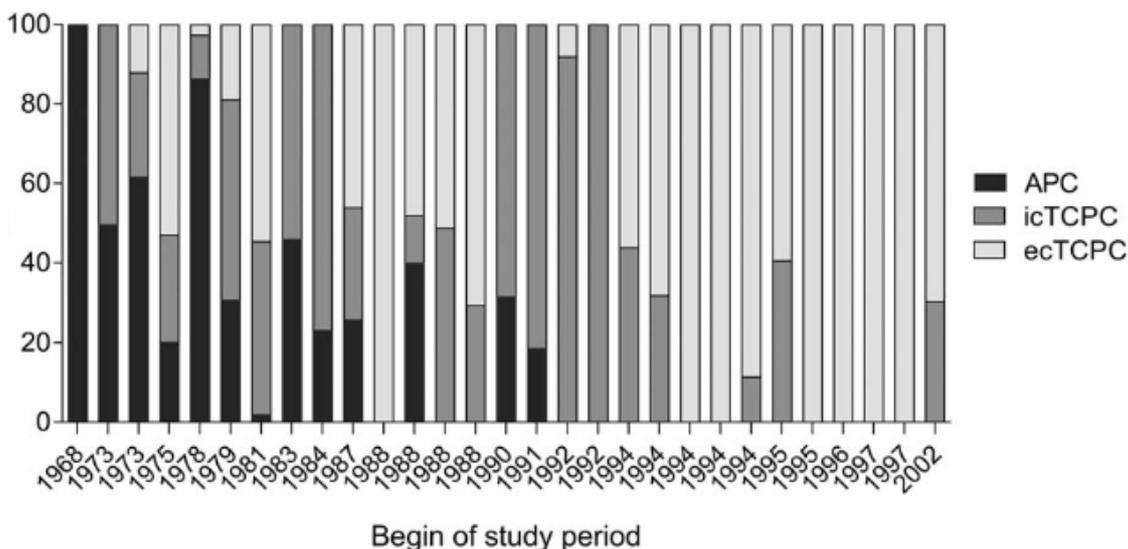


Figura 12. Distribución de los diferentes tipos de Fontan a lo largo del tiempo. APC, conexión atriopulmonar; icTCPC, conexión tipo túnel lateral; ecTCPC conexión tipo conducto extracardiaco. Obtenida de Kverneland et al<sup>31</sup>.

En esta situación el gasto cardiaco sistémico depende de varios factores como son la frecuencia cardiaca (FC), la contractilidad del ventrículo, la precarga y la poscarga, de tal manera que un aumento de FC o contractilidad o una caída de la poscarga pueden aumentar el gasto cardiaco sistémico. Es importante señalar que el incremento del gasto cardiaco es muy dependiente de la reserva de precarga.

En la circulación de Fontan existe un único ventrículo funcional que bombea la sangre al territorio sistémico, y no existe bomba para impulsar la sangre hacia las arterias pulmonares, ya que las venas sistémicas están directamente conectadas a las arterias pulmonares, de tal manera que la sangre se dirige a los pulmones desde el territorio sistémico de manera pasiva.

Se trata de una circulación “frágil”, en la que influyen múltiples factores.

## INTRODUCCIÓN

Al igual que en la circulación normal, el gasto cardiaco en la circulación de Fontan se va a ver influido por determinados factores, pero con ciertas peculiaridades.

La precarga en la circulación de Fontan depende del flujo que atraviesa el lecho vascular pulmonar, que de forma intrínseca está “restringido” resultando en una disminución o ausencia de la reserva de precarga.

De hecho, el gasto cardiaco (GC) en la circulación de Fontan, en reposo, está disminuido a un 70% del normal<sup>32</sup>. Esta restricción del flujo produce además de una disminución de la precarga y por tanto del gasto cardiaco sistémico una congestión venosa pulmonar.

Factores que influyen y consecuencias sobre el GC en la circulación de Fontan:

1. *Contractilidad*: La función sistólica del paciente en circulación de Fontan es habitualmente algo menor que la de los controles sanos, ya que suelen ser ventrículos con una geometría diferente y con diferentes grados de dilatación y/o hipertrofia (que dependerá de la cardiopatía de base y de la situación hemodinámica previa a la cirugía de Fontan); sin embargo, salvo que esté severamente disminuida, en la mayoría de los pacientes una función sistólica razonable es suficiente para mantener un adecuado gasto cardiaco sistémico<sup>32</sup>.

2. *Frecuencia cardiaca*: los cambios fisiológicos de la FC en reposo no condicionan un aumento del gasto cardiaco sistémico en situación de Fontan (a diferencia de lo que ocurre en un corazón normal), y esto se debe a la ausencia de reserva de la precarga; sólo cuando hay cambios severos, tanto bradicardias extremas como taquicardias extremas, se objetiva un cambio en el GC<sup>33</sup>. Además, los pacientes en Fontan presentan de forma habitual una incompetencia cronotrópica durante el ejercicio, de tal manera que alcanzan FC más bajas que los controles sanos; esto se atribuye a un control anormal

## INTRODUCCIÓN

del sistema vagal o a una disfunción adrenérgica<sup>34</sup>. El ritmo cardiaco tiene también una importancia fundamental, de tal manera que la pérdida de la sincronía AV puede incrementar la presión de la AI y por tanto disminuir aún más la precarga ventricular<sup>32</sup>.

3. *Poscarga*: el paciente en circulación de Fontan se encuentra en una situación crónica de bajo gasto cardiaco, lo que genera un incremento de las resistencias vasculares sistémicas para mantener la presión arterial. En estos pacientes, una disminución de la poscarga, dado que no existe una buena reserva de precarga, no se traduce en aumento del GC, pero sí en una bajada de la presión arterial. Por otro lado, un aumento de la poscarga importante (por ejemplo, coartación) puede conducir a un deterioro rápido del ventrículo funcional. Así, en el circuito de Fontan, la disminución de la poscarga no se traduce en un incremento significativo del GC y su aumento condiciona un deterioro del ventrículo funcional<sup>35</sup>.

4. *Precarga*: entendiendo el circuito de Fontan en el que “per se” la precarga se encuentra limitada, podemos decir que ésta es el factor determinante del GC de mayor importancia.

La precarga depende del flujo transpulmonar, que estará determinado a su vez por el gradiente y la resistencia transpulmonar<sup>36</sup>.

El flujo transpulmonar: depende de:

- i. Presión venosa central: en la circulación de Fontan se necesita cierto grado de congestión para forzar el flujo transpulmonar, considerándose cifras de entre 13 y hasta 20mmHg dentro de los rangos permitidos. Cifras por encima de 20mmHg condicionan complicaciones como edemas, PLE, o derrames pleural/pericárdico y ascitis.

## INTRODUCCIÓN

ii. Presión de la AI (PAI): la PAI tiene poca variabilidad y viene determinada por la función de la válvula AV y la función diastólica del ventrículo único. También la sincronía AV es necesaria. La elevación de la PAI condiciona una dificultad al retorno venoso pulmonar y por tanto aumenta la congestión venosa pulmonar a la vez que disminuye el GC. La valoración de la función diastólica en el circuito de Fontan es complicada en cuanto a la interpretación de los datos, por tratarse de una situación de baja precarga *per se*<sup>32</sup>.

iii. Gradiente en las conexiones del Fontan: es conocido que la presencia de gradiente en alguna de las conexiones del circuito condiciona un deterioro del gasto cardiaco, por eso debe tratarse de un flujo laminar<sup>37</sup>.

iiii. Resistencias vasculares pulmonares: Las RVP se consideran uno de los factores más importantes determinantes del GC, tanto en reposo como en ejercicio, de tal manera que pequeño aumentos de la RVP condicionan una disminución significativa del GC<sup>32</sup> (**Figura 13**).

Factores que apoyan esto y que han demostrado en diferentes estudios a lo largo de la historia son:

- La fenestración ha demostrado ser la medida más eficaz en aumentar el GC en el Fontan, ya que *bypas*sea el punto limitante del flujo, el pulmón<sup>38</sup>.
- La ventilación con presión positiva incrementa las RVP, y por tanto disminuye el GC. La ventilación con presión negativa incrementa el GC en el postoperatorio inmediato del Fontan<sup>39</sup>.
- La endotelina, hormona reguladora de las resistencias vasculares pulmonares se encuentra alterada en los pacientes con Fontan

## INTRODUCCIÓN

fallido en el que las presiones del circuito son  $>18\text{mmHg}$ . Fármacos con efecto sobre los factores endoteliales (bosentán, NO) pueden incrementar el GC en determinados pacientes<sup>40</sup>.

- La mayoría de los pacientes en circulación de Fontan que se refieren a unidades de trasplante presentan resistencias vasculares pulmonares elevadas ( $> 2.8\text{UW}/\text{m}^2$ ), siendo estas una de las principales causas de fallo del Fontan<sup>41</sup>.

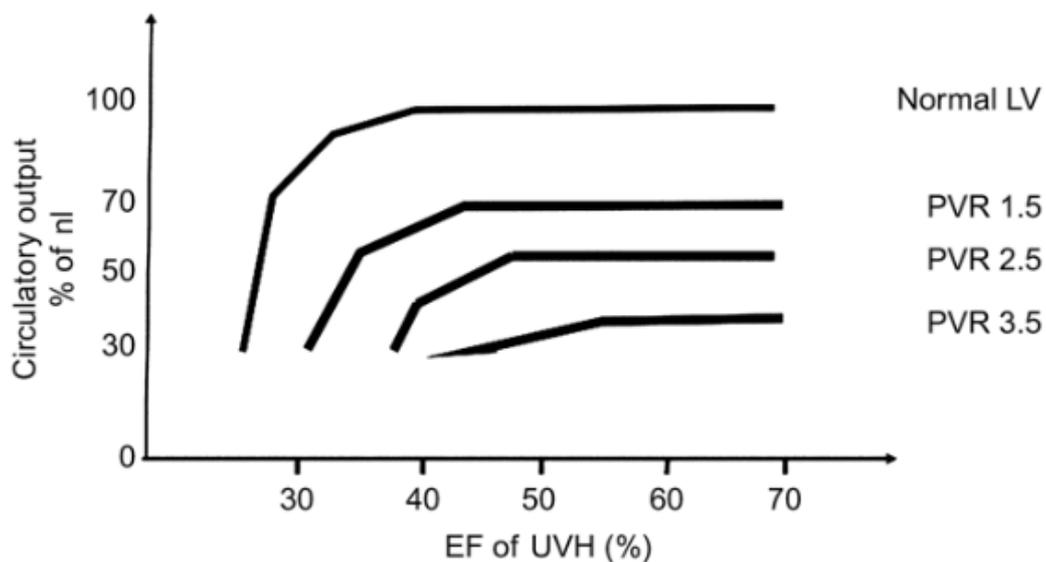


Figura 13. Influencia de las RVP y FE en el GC. En un paciente normal, el GC en reposo se ve mínimamente influenciado por la función ventricular, excepto cuando ésta está severamente deprimida. En los pacientes en circulación de Fontan, mínimos cambios en las RVP producen cambios marcados en el GC; y además cuando está severamente dañada la función ventricular se produce también caída del GC. EF, fracción de eyección; LV, ventrículo izquierdo; UVH, corazón univentricular; PVR, resistencias vasculares pulmonares. Tomada de Gewillig et al<sup>32</sup>

Como conclusiones al manejo del GC en la circulación de Fontan tenemos que:

- Un adecuado GC y por tanto mejor pronóstico al largo plazo en una circulación de Fontan requiere RVP bajas.

## INTRODUCCIÓN

- El esfuerzo máximo en el primer estadio debe ser para obtener un adecuado crecimiento y desarrollo de la vasculatura pulmonar para el futuro circuito de Fontan.  
Pero lo cierto es que el crecimiento y el desarrollo de la vasculatura pulmonar en estos pacientes es “intrínsecamente” anormal; de hecho desde la vida fetal hasta la circulación de Fontan completa, el flujo pulmonar se encuentra disminuido (el único momento favorable para potenciar el crecimiento del árbol vascular pulmonar es el primer estadio previo a la derivación cavo-pulmonar superior)<sup>42</sup>.
- La disfunción ventricular debe evitarse, pero en situación de Fontan, una buena vasculatura pulmonar es más importante que una leve disfunción ventricular<sup>32</sup>.
- La disfunción diastólica puede deberse a una limitada precarga y por tanto debe evaluarse con “prudencia”<sup>32</sup>.

### **3. Evolución de los pacientes en estadio de Fontan**

#### *3.1 Evolución postoperatoria*

El estudio de los factores que condicionan la evolución postoperatoria de los pacientes tras la cirugía de Fontan ha sido el objetivo de grandes grupos quirúrgicos con idea de mejorar el pronóstico postoperatorio.

En la revisión realizada por nuestro grupo en 2011 (Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid) sobre los factores hemodinámicos que condicionan la evolución postoperatoria de estos pacientes encontramos que el tamaño de las arterias pulmonares se correlaciona de manera inversa con la duración de la hospitalización y de los derrames pleurales, que el tiempo

## INTRODUCCIÓN

de CEC se correlaciona con mayor tiempo de intubación y con presencia de derrames durante más de 14 días y que los pacientes que se fenestraron tuvieron tiempos de estancia en UCIP y de ventilación mecánica mayores<sup>43</sup>.

En las diferentes series publicadas, se han encontrado como factores determinantes del postoperatorio la presencia de PMAP elevada y tiempos de CEC prolongados<sup>44</sup>, elevadas RVP preoperatorias y elevada presión venosa central postoperatoria<sup>45</sup> y que la extubación precoz mejora la hemodinámica postFontan<sup>46</sup>. Además, se ha asociado con peor evolución la necesidad de resucitación con volumen, la presencia de un ácido láctico elevado y la necesidad de inotrópicos<sup>45</sup>.

### *3.2 Evaluación y seguimiento del paciente con Fontan*

El seguimiento del paciente en circulación de Fontan incluye el control clínico periódico, acompañado de analítica con evaluación del status nutricional, perfil férrico, electrolítico, hepático y renal, hemograma, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografía abdominal y ergoespirometría. La periodicidad de las pruebas es variable según cada centro, y debe además individualizarse en función de la situación clínica del paciente.

Las guías europeas/americanas de 2018 de manejo del adulto con circulación de Fontan establecen el seguimiento de la siguiente manera<sup>47</sup> (**figura 14**).

## INTRODUCCIÓN

Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Recomendación
I	C-EO	Los pacientes deben ser evaluados anualmente con ecocardiografía o RM cardiaca tras el Fontan.
Ila	C-LD	El estudio de imagen del hígado (por ecografía-doppler, TAC o RM) y la analítica con perfil hepático para detección de fibrosis, cirrosis y/o hepatocarcinoma es razonable tras el Fontan.
Ila	C-LD	En adultos tras el Fontan es razonable la realización anual de una analítica con perfil hepato-renal y un hemograma.
Ila	C-EO	El cateterismo cardiaco puede ser útil para evaluar los síntomas del paciente tras el Fontan cuando las pruebas no invasivas no son suficientes para guiar el tratamiento.
Ilb	C-EO	Es razonable realizar un cateterismo cardiaco en adultos asintomáticos tras el Fontan para evaluar la hemodinámica, la oxigenación y la función cardiaca y así optimizar el tratamiento médico, intervencionista o quirúrgico.

Figura 14. Adaptada de la Guía de práctica clínica para el manejo del Adulto con cardiopatía congénita de la AHA/ACC 2018, Stout et al<sup>47</sup>.

### 3.3 Factores que condicionan la clase funcional/calidad de vida

Con el aumento de la supervivencia de los pacientes en estadio de Fontan tras las modificaciones en la técnica quirúrgica que se han ido llevando a cabo a lo largo de los tiempos, es fundamental el estudio de factores que condicionen que estos pacientes no sólo sobrevivan, si no que lo hagan con una buena calidad de vida. En este sentido, las publicaciones más recientes van dirigidas al estudio de factores que condicionan la clase funcional y la capacidad de esfuerzo de estos pacientes.

La evaluación de la clase funcional de los pacientes Fontan con ergoespirometría ha puesto de manifiesto las limitaciones al esfuerzo que tienen comparados con la población normal<sup>48</sup>. Fundamentalmente se ha demostrado que tienen un consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) pico significativamente disminuido y un pico y reserva de frecuencia cardiaca en ejercicio también disminuido y que estos parámetros se relacionan además con el desarrollo en el seguimiento de fallo cardiaco<sup>49</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Con esta información, en la perspectiva actual del manejo de estos pacientes está la evaluación periódica de la capacidad de ejercicio con ergoespirometría y el diseño y monitorización de programas de entrenamiento y rehabilitación cardíaca que puedan mejorar estos parámetros<sup>50</sup>, siendo esta actualmente una recomendación IIa con nivel de evidencia B en las guías de práctica clínica<sup>47</sup>.

En cuanto al tratamiento médico, diversos estudios se han publicado evaluando el efecto de los vasodilatadores pulmonares en la mejoría de la capacidad de ejercicio, con resultados aceptables en la mayoría de ellos<sup>51</sup>.

### *3.4 Complicaciones de la circulación de Fontan. Fallo del Fontan.*

La circulación de Fontan es frágil, y a pesar del aumento de supervivencia de estos pacientes está bien documentado que a largo plazo existe un riesgo continuado de fracaso. Se describe un fallo del Fontan en aproximadamente el 30% de los pacientes a 20 años del seguimiento<sup>51</sup>.

El fracaso del Fontan se define como aquella situación en la que la circulación de Fontan no es capaz de mantener las demandas metabólicas del organismo o mantener un efectivo retorno venoso sistémico y/o linfático. Esta situación conlleva finalmente la necesidad o indicación de trasplante cardíaco, de “*takedown*” del Fontan o produce la muerte<sup>52</sup>.

Se trata de una situación compleja, que se produce por múltiples factores:

## INTRODUCCIÓN

- Factores estructurales: La presencia de insuficiencia de la válvula AV o de la/las sigmoidea/s suponen una sobrecarga de volumen que deteriora el ventrículo. También la existencia de lesiones obstructivas en el tracto de salida, supra-avalvulares aórticas o coartación aórtica suponen un aumento de la poscarga, y condicionan por tanto un deterioro ventricular.
- Trastornos del ritmo: Las alteraciones del ritmo son comunes en los pacientes en Fontan. En la era del Fontan atrio-pulmonar la presencia de una sobrecarga de la AD y de múltiples suturas intraauriculares condicionaban el sustrato “perfecto” para la aparición de taquiarritmias, de tal manera que se establece que entre  $\frac{1}{2}$  y  $\frac{1}{3}$  de los pacientes tendrán arritmias auriculares a 20-30 años, siendo éstas menos frecuentes en los pacientes intervenidos más recientemente con conducto extracardiaco<sup>53</sup>. La disfunción del nodo sinusal es también una alteración del ritmo relativamente frecuente en estos pacientes, que les condiciona un deterioro de la clase funcional y empeora la hemodinámica del circuito. Se estima que en torno a un 20% de los pacientes en Fontan precisarán un marcapasos en el seguimiento<sup>54</sup>.
- Disfunción ventricular sistólica: la disfunción ventricular del ventrículo único sistémico en esta situación condiciona la aparición de los síntomas clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva con disminución de la fracción de eyección y precisa del mismo tratamiento médico, si bien en este grupo de pacientes la evidencia existente es más bien limitada<sup>51</sup>. Se describe hasta en el 60% de los pacientes con fracaso precoz del Fontan, pero sólo en el 9% de pacientes con fracaso tardío, y se asume que es peor el pronóstico de aquellos cuyo ventrículo único sistémico es de morfología derecha, aunque puede aparecer en aquellos

## INTRODUCCIÓN

con morfología izquierda o indeterminada también. No se ha demostrado clara mejoría del tratamiento sistemático con IECAs aunque sí los betabloqueantes han demostrado cierta mejoría de síntomas y de fracción de eyección<sup>55</sup>.

- Elevación progresiva de las resistencias vasculares pulmonares. Como hemos visto previamente, las RVP son el factor más importante para el adecuado funcionamiento del circuito<sup>32</sup>, de tal manera que incluso mínimas elevaciones de las mismas condicionan una importante afectación en el gasto cardiaco, sobre todo durante el esfuerzo.
- Aparición de cianosis en relación con el desarrollo de fístulas arteriovenosas, colaterales veno-venosas que aparecen en respuesta a presión venosa elevada, o mantener la fenestración realizada en el momento de la cirugía, lo que supone además una sobrecarga de volumen.

De acuerdo con esto, la clínica del paciente con Fontan fracasado incluye el deterioro de la clase funcional con la incapacidad para realizar esfuerzos progresivamente menores, aparición de congestión hepática, ascitis o edemas periféricos<sup>52</sup>.

### 3.4.1 Impacto sistémico de la circulación de Fontan

La situación crónica de presión venosa central elevada y bajo gasto cardiaco tiene efecto en todos los órganos.

## INTRODUCCIÓN

### Disfunción del sistema linfático: ENTEROPATÍA PIERDE-PROTEÍNAS y BRONQUITIS PLÁSTICA

La principal función del sistema linfático es el mantenimiento de un equilibrio entre líquidos, grasas y proteínas, entre el plasma y el intersticio del cuerpo. Aproximadamente el 10% del flujo del lecho vascular no se reabsorbe por el sistema venoso, si no que es tomado por pequeños vasos linfáticos que drenan finalmente en el sistema venoso a través del conducto torácico. El flujo linfático se regula por un gradiente de presión hidrostático entre los capilares favorable, una adecuada presión oncótica, por las propiedades contráctiles de los vasos linfáticos y por la presencia de un camino valvulado que dirige todo el flujo hacia el conducto torácico.

La circulación de Fontan interrumpe la existencia del gradiente de presión entre los capilares y el adecuado drenaje del conducto torácico en el sistema venoso, lo que conduce a una adaptación de los vasos linfáticos que consiste en dilatación y formación de colaterales que drenan en cámaras de menor presión como son los bronquios o bronquiolos y la luz intestinal.

La **bronquitis plástica** se estima que puede aparecer entre el 4% y hasta en un 14% de los pacientes en estadio de Fontan según las series publicadas<sup>52</sup>, siendo la cardiopatía de base más frecuentemente asociada a su aparición el SVIH<sup>56</sup>. Se caracteriza por la expectoración de moldes de moco y fibrina de aspecto largo, pegajoso y gomoso que reproducen el aspecto de la vía aérea (**Figura 15**)<sup>57</sup>. Su aparición se relaciona con una mortalidad de hasta el 60%<sup>58</sup>. Como principal mecanismo etiopatogénico se describe la disfunción del sistema linfático. Sin embargo, se han reportado otros factores posiblemente asociados como la predisposición genética, que

## INTRODUCCIÓN

explicaría una hipersecreción de mucina<sup>58</sup>, la elevación crónica de la presión venosa central, que condiciona una congestión hepática y por tanto un aumento de la producción de linfa al conducto torácico, la repetición de operaciones mediante toracotomía derecha (como la fístula de Blalock-Taussig o la anastomosis de Glenn con disección de la VCS) o la dilatación de la AD que condicione compresión del conducto torácico<sup>57</sup>.

La pérdida de linfa al árbol bronquial, además de producir obstrucción de la vía aérea, tiene como consecuencia la pérdida de proteínas (albúmina y gammaglobulinas) y linfocitos que llevan al paciente a una situación clínica de hipoalbuminemia e inmunodeficiencia.

El tratamiento de la bronquitis plástica va dirigido a la disolución de los moldes y la prevención de su formación e incluye la administración de vasodilatadores pulmonares, nebulización de urocinasa o activador tisular del plasminógeno recombinante, mucolíticos, y budesonida inhalada con una respuesta variable de unos pacientes a otros<sup>57-58</sup>.

La **enteropatía pierdeproteínas** (EPP) es un trastorno complejo caracterizado por la pérdida entérica de proteínas, hipoalbuminemia e hipoproteinemia. Se asocia habitualmente con dilatación de los linfáticos intestinales, linfopenia, trastornos electrolíticos, diarrea y edema<sup>59</sup>.

Entre los mecanismos patogénicos se encuentra la ya comentada disfunción del sistema linfático, pero se incluyen otros relacionados con las alteraciones de la perfusión intestinal. Rychik et al<sup>60</sup> propusieron un algoritmo para explicar la etiopatogenia (**Figura 16**).

## INTRODUCCIÓN

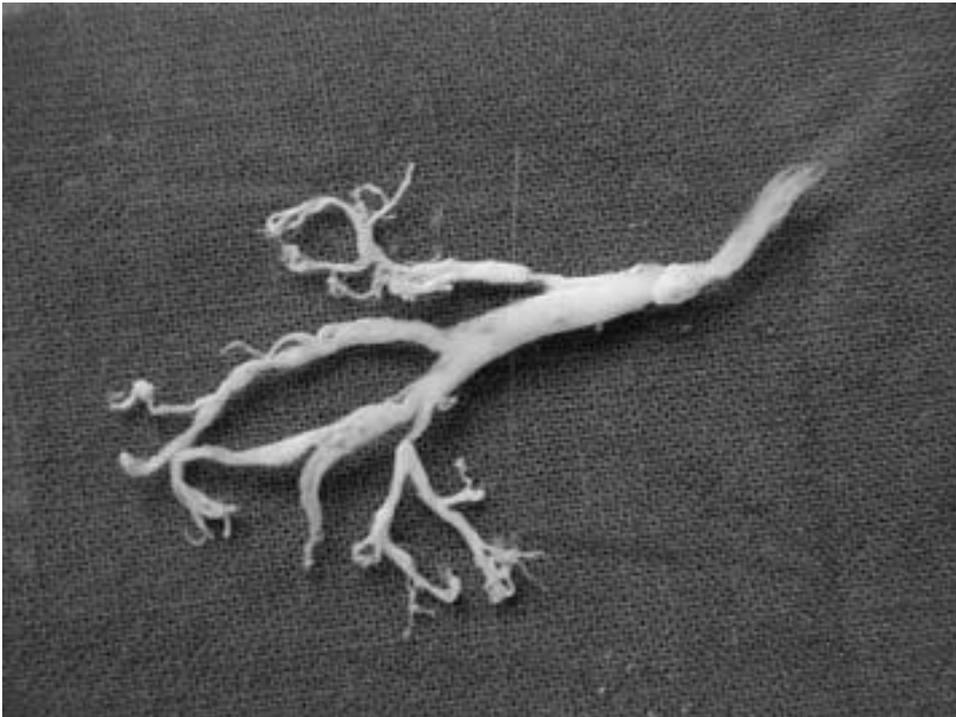


Figura 15. Molde bronquial expectorado por un niño de 12 años. Tomada de Mendoza Soto et al<sup>57</sup>.

En este modelo, el problema primario es el bajo gasto cardiaco crónico que condiciona una perfusión intestinal pobre. Esto, asociado al aumento de presión venosa central que ocasiona congestión venosa, da lugar a una disfunción del enterocito. Se añaden además factores inflamatorios secundarios a estos mecanismos. Todo esto modifica la membrana intestinal, permitiendo el flujo de albúmina al intestino. A todos estos factores se une además algún tipo de predisposición individual, ya sea genética, o relacionada con malformaciones congénitas del sistema linfático que justificarían por qué este cuadro aparece en unos pacientes y no en otros con hemodinámica similar<sup>59</sup>. Se describe una incidencia de entre 3-18% de los pacientes en estadio de Fontan según las series publicadas, con un aumento de casos a medida que aumenta el periodo de seguimiento de los pacientes<sup>59</sup>.

## INTRODUCCIÓN

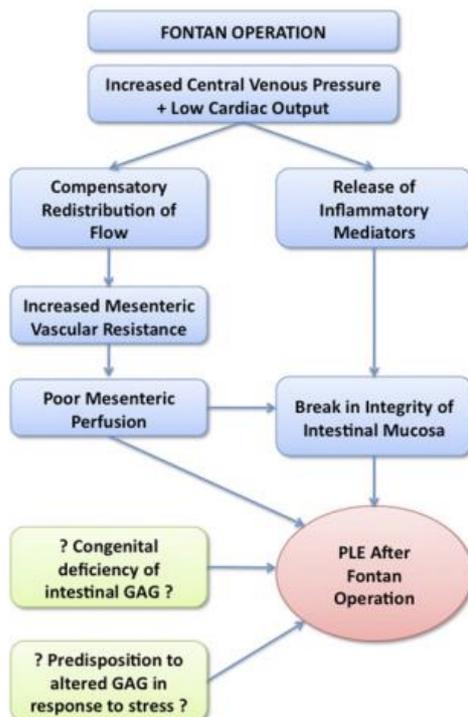


Figura 16. Mecanismo patogénico propuesto por Rychik et al. Factores que influyen en el desarrollo de enteropatía pierde-proteínas<sup>60</sup>.

Clínicamente se manifiesta como diarrea crónica, ascitis y/o edemas periféricos, pérdida de peso, trastornos hidroelectrolíticos, inmunodeficiencia y coagulopatía<sup>61</sup>. Se asocia con una mortalidad a 5 años desde su aparición del 50%, si bien en los últimos años la supervivencia ha mejorado en base a la mejor comprensión y tratamiento de la enfermedad<sup>62</sup>.

El tratamiento de la EPP incluye fármacos e intervenciones percutáneas o quirúrgicas, que deben ser individualizadas en cada paciente en base al origen multifactorial del cuadro. Anitha S. John<sup>62</sup> resume las opciones terapéuticas en su artículo publicado en 2014, en el que establece las diferentes opciones de tratamiento médico, intervencionista o quirúrgico de acuerdo a las bases etiopatogénicas de la enfermedad y a la situación hemodinámica de cada paciente (**Figura 17**).

## INTRODUCCIÓN

Como tratamiento médico se han utilizado anticoagulantes, corticoides e inhibidores de la somatostatina asociados a una dieta baja en grasa y con alto contenido proteico suplementada con triglicéridos de cadena media.

Al tratamiento médico deben añadirse todas las opciones posibles para optimizar el circuito desde el punto de vista anatómico (lesiones residuales que aumentan la poscarga, insuficiencias valvulares que sobrecargan al ventrículo, tratamiento de las alteraciones del ritmo) y hemodinámico (vasodilatadores pulmonares, diuréticos, vasodilatadores sistémicos). Es muy importante también evaluar y tratar los signos extracardiacos que pueden contribuir a la disfunción del circuito, como son la anemia, la disfunción tiroidea y la apnea obstructiva del sueño<sup>62</sup>.

### ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA AL FONTAN

La aparición de enfermedad hepática asociada a la circulación de Fontan (EHCF) se basa en la presencia de una presión venosa central crónicamente elevada, que condiciona congestión venosa hepática, acompañada de una situación de bajo gasto cardiaco crónico, que disminuye el flujo portal. Para mantener el equilibrio se produce una compensación incrementándose el flujo en la arteria hepática, lo que produce una arterialización del sistema vascular. Este mecanismo en el tiempo produce los nódulos regenerativos hepáticos característicos<sup>63</sup>.

## INTRODUCCIÓN

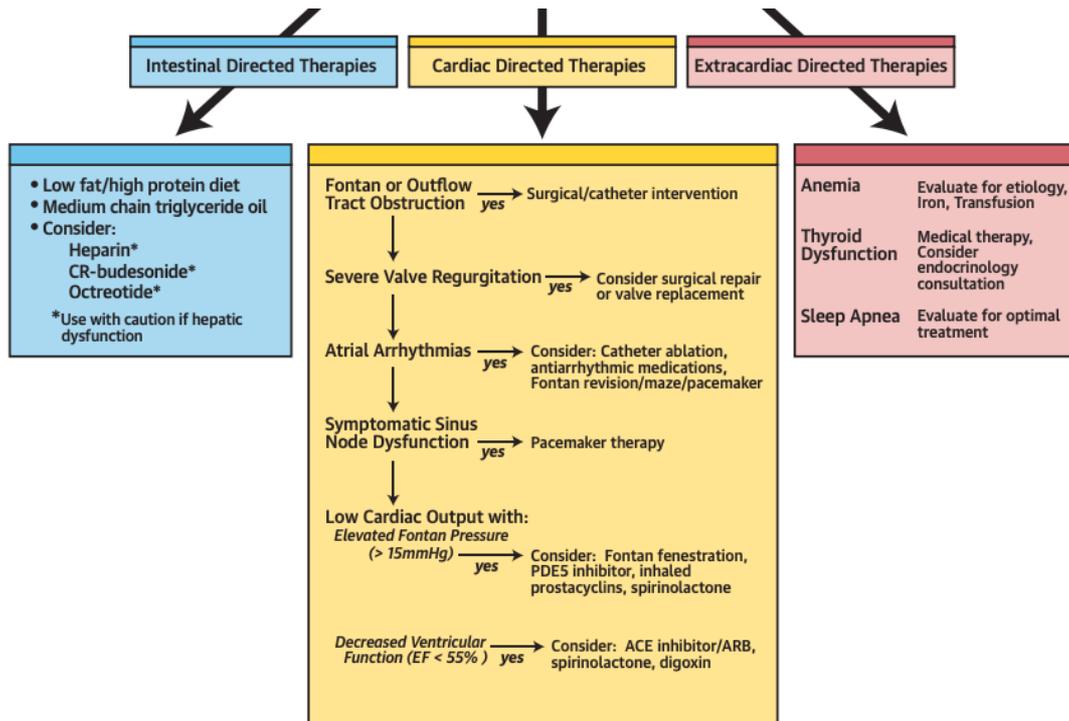


Figura 17. Tratamiento médico, intervencionista y quirúrgico en base a los diferentes factores etiológicos y a las características individuales de cada paciente. ACE: enzima convertidora de la angiotensina. ARB: bloqueador del receptor de la angiotensina. CR: liberación controlada. EF: fracción de eyección. PDE5: fosfodiesterasa 5.

Se desarrolla en 3 grandes fases hasta alcanzar la fase final en la que pueden aparecer complicaciones graves como el carcinoma hepatocelular, hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas o la encefalopatía hepática.

- Fase 1: Congestión hepática y dilatación sinusoidal.
- Fase 2: Fibrosis sin hipertensión portal
- Fase 3: Fibrosis avanzada con hipertensión portal.

Los aspectos clínicos, analíticos e histológicos de la EHC se resumen en la **figura 18**<sup>64</sup>.

## INTRODUCCIÓN

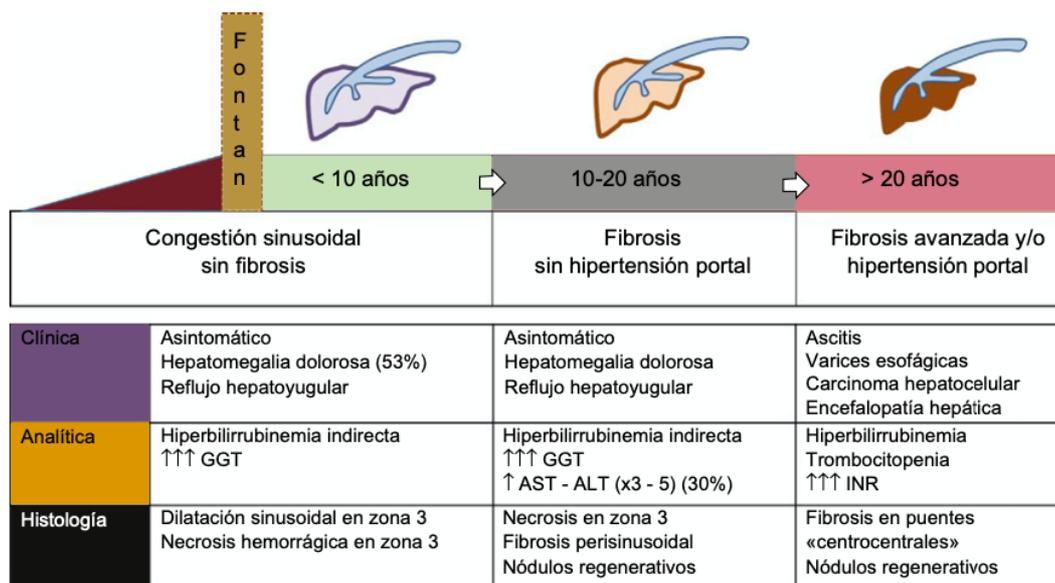


Figura 18. Fases del desarrollo de la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan. ALT: alanina transaminasa. AST: aspartato aminotransferasa. GGT: gamma-glutamil transpeptidasa. Tomada de Tellez et al<sup>64</sup>.

El diagnóstico de la EHCF se establece en base a las alteraciones analíticas, estudio de imagen y estudio anatomopatológico. La ecografía-doppler abdominal es el método de imagen de elección en el estudio inicial de los pacientes con sospecha de EHCF, y permite identificar las diferentes fases de la enfermedad y la presencia de nódulos regenerativos característicos, que suelen ser múltiples, hipervasculares en fase arterial, hiperecoicos en la ecografía y de menos de 3cm. La elastografía hepática es una técnica que valora la rigidez y por tanto el grado de fibrosis hepática. La biopsia hepática es aún hoy necesaria para establecer del diagnóstico de forma precisa<sup>64</sup>.

No existe un tratamiento específico de la EHCF, si no la optimización de la hemodinámica del Fontan, y en su caso, la indicación de trasplante cardiaco. Existe controversia en cuanto a la indicación en ese momento de trasplante hepático asociado, existiendo a día de hoy aún poca experiencia<sup>65</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### ENFERMEDAD RENAL

La situación crónica de congestión venosa y bajo gasto afecta también al riñón, produciendo una enfermedad renal crónica (ERC) (definida como la presencia de un filtrado glomerular reducido  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  durante  $>3$  meses acompañado de otras anomalías como albuminuria, proteinuria, tubulopatía, alteración de la ecoestructura renal y/o de la histología renal). La prevalencia es desconocida aún, si bien se ha reportado en un único estudio en pacientes en estadio de Fontan hasta un 50% de sujetos con  $\text{FG} <90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ <sup>66</sup>.

El mecanismo fisiopatológico de la ERC se resume en el esquema publicado recientemente por Zafar et al<sup>66</sup> (**Figura 19**), en el que describe una interacción entre la congestión venosa y elevada presión de filtración glomerular, la disminución del flujo circulante efectivo y de la presión de presión renal y la incapacidad para aumentar el gasto cardiaco de la circulación de Fontan, con la aparición de inflamación y fibrosis intersticial, hipertorfia glomerular y proliferación mesangial que condicionan descenso del filtrado glomerular, aumento de la creatinina y cistatina C y pérdida de proteínas por orina.

La aparición de ERC se asocia con mortalidad tardía en las series publicadas<sup>67</sup>, puesto que forma parte del grupo de enfermedades asociadas al fracaso del Fontan.

No existen a día de hoy estrategias efectivas para prevenir la ERC más allá de mantener la hemodinámica del circuito en perfecto estado. No hay tampoco descrito tratamiento médico eficaz para el manejo de la ERC asociada al fracaso del Fontan<sup>66</sup>.

## INTRODUCCIÓN

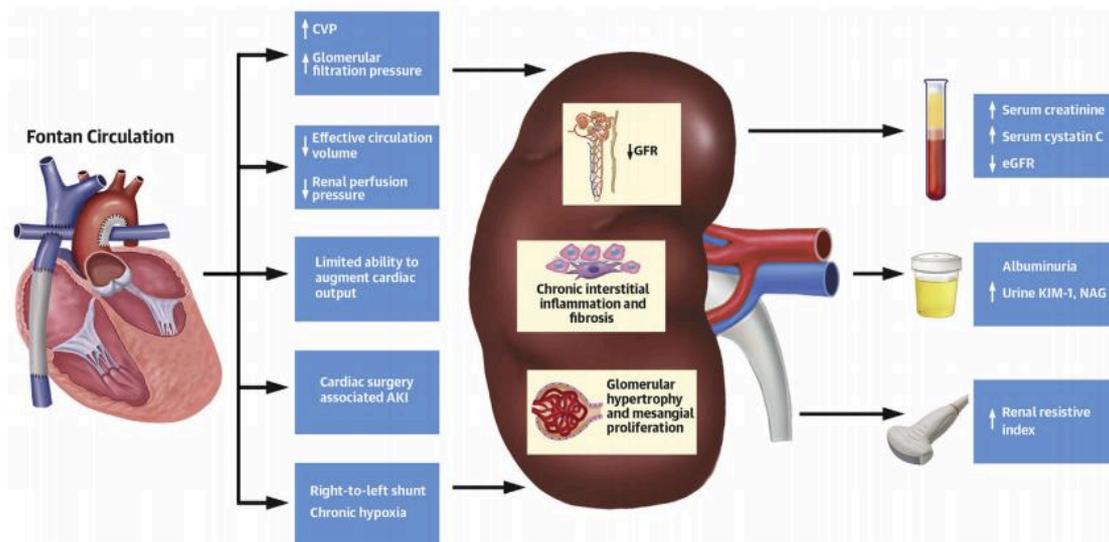


Figura 19. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica en los pacientes en estadio de Fontan. AKI, daño renal agudo. CVP, presión venosa central. eGFR tasa estimada de filtrado glomerular. GFR tasa de filtrado glomerular. KIM, molécula renal intersticial. NAG, N-acetil-glucosaminidasa. Tomada de Zafar et al<sup>66</sup>.

## FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

La circulación de Fontan, dado que se trata de un flujo lento no pulsátil, es una circulación que predispone a la aparición de eventos tromboembólicos. La presencia de materiales protésicos en el circuito y las arritmias se suman a esta predisposición.

La frecuencia de tromboembolismo postFontan es aún desconocida, habiéndose reportado cifras variables en función de la localización de entre el 17-33% de trombos intracardiacos o del 3-19% de trombos intravasculares (arteriales y/o venosos)<sup>68</sup>, y condiciona un riesgo elevado de muerte<sup>69</sup>.

En 2007 se publica una revisión de la experiencia de tromboembolismo y tromboprolifaxis tras la cirugía de Fontan que concluye que los eventos pueden ocurrir tanto precozmente como en el seguimiento tras la cirugía, independientemente del tratamiento con anticoagulación (oral o parenteral) y en base a múltiples factores, y que su aparición contribuye a un deterioro de la hemodinámica del Fontan<sup>70</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Sin embargo, revisiones posteriores publican que el riesgo de eventos trombóticos es muy alto inmediatamente después de la cirugía de Fontan y posteriormente, en la evolución, va aumentando lentamente<sup>71</sup>.

Aún hoy existe controversia en la estrategia de anticoagulación y/o antiagregación como profilaxis de los fenómenos tromboembólicos tras la cirugía de Fontan y en el seguimiento, habiéndose publicado estudios con resultados de momento no concluyentes ni en el tipo ni en la duración de la profilaxis<sup>68</sup>. Así, las guías de 2018 dicen que debe considerarse el tratamiento profiláctico con antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la vitamina K en adultos tras el Fontan con una recomendación débil (clase IIb), nivel de evidencia B<sup>47</sup>.

### 3.4.2 Evaluación del paciente con Fontan fracasado

La evaluación del paciente con sospecha de fracaso del Fontan incluye la realización de un estudio completo, clínico, analítico, estudio de imagen, cateterismo cardiaco y evaluación de la función de otros órganos.

Deberá realizarse<sup>52</sup>:

- Historia clínica detallada: interrogar síntomas, tiempo de evolución.
- Exploración física en busca de signos sugerentes de fallo: edemas, cianosis, ascitis, hepatomegalia.
- Ecocardiograma: Evaluación de la función ventricular, presencia o no de insuficiencias valvulares, presencia o no de fenestración, velocidad y permeabilidad del conducto de Fontan, lesiones residuales intracardiacas

## INTRODUCCIÓN

(obstrucción al tracto de salida) o extracardiacas (coartación de aorta, estenosis de ramas).

- Electrocardiograma: Detección de trastornos del ritmo.
- Ergoespirometría: Evaluación de la capacidad funcional y del  $VO_2$ .
- Pruebas de laboratorio: Hemograma, perfil hepático (transaminasas y GGT) y renal (Cr, Cistatina C, urea), albúmina y proteínas totales, péptidos natriuréticos, estudio tiroideo, alfa-1 antitripsina fecal.
- Resonancia magnética cardíaca: Estudio de función ventricular, estimación de Qp/Qs y de presencia de colaterales. Considerar estudio del sistema linfático.
- Cateterismo cardíaco: estudio hemodinámico con registro de presiones y oximetrías, estudio anatómico del circuito de Fontan. Puede incluir, si procede, el tratamiento de lesiones susceptibles de manejo percutáneo.
- Evaluación multidisciplinar por otros especialistas: Digestivo, Nefrología.

Con todo el estudio hecho, el manejo será individualizado en función de lo encontrado.

### 3.4.3 Tratamiento del Fontan fracasado

El tratamiento del Fontan fracasado incluye la identificación de todos los posibles factores contribuyentes para realizar un manejo de cada uno de ellos. Se incluyen por tanto terapias médicas, intervencionistas y quirúrgicas que deberán ser individualizadas en cada paciente (**Figura 20**)<sup>52</sup>.

# INTRODUCCIÓN

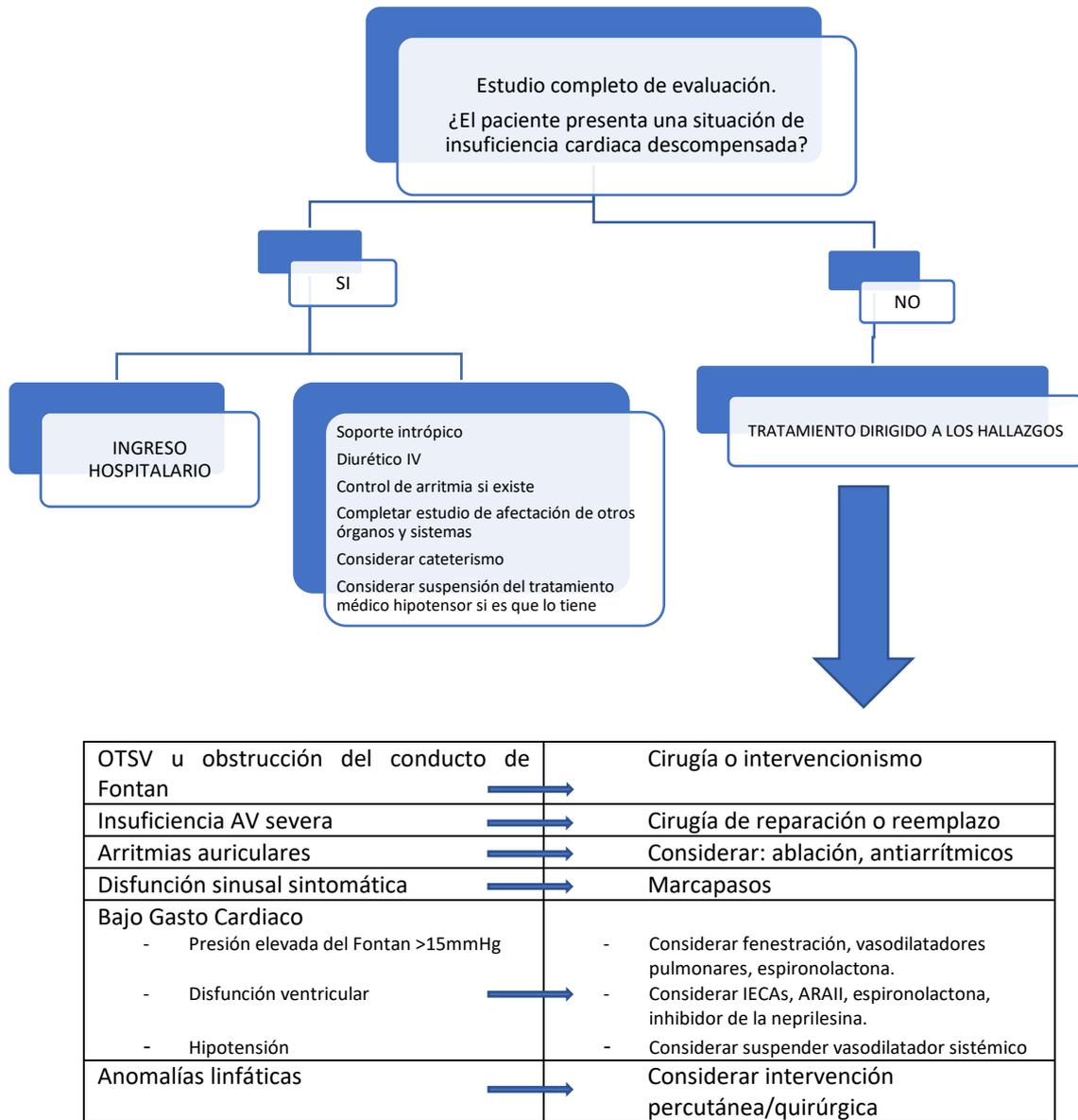


Figura 20. Esquema de evaluación del paciente con sospecha de fracaso del Fontan. Adaptada de Broda et al<sup>52</sup>.

## INTRODUCCIÓN

### 3.5 Supervivencia/mortalidad/trasplante a medio-largo plazo

La supervivencia de los pacientes en fisiología univentricular ha aumentado de manera importante en las últimas décadas. Kverneland et al<sup>31</sup> lo representan así en su revisión publicada en 2018 (**figura 21**), en la que se puede ver como en la era 1990-2009 la supervivencia de los pacientes en estadio de Fontan a 15 años se estima en el 90%.

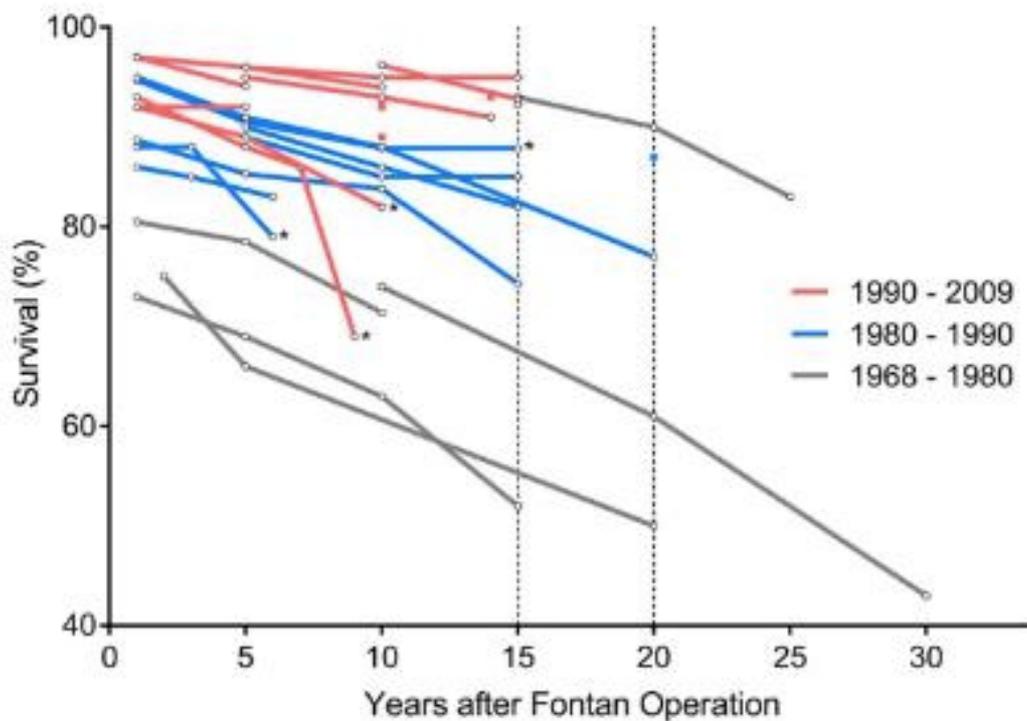


Figura 21. Supervivencia a largo plazo tras la cirugía de Fontan. Cada línea representa la supervivencia establecida de los estudios incluidos según el periodo de estudio cubierto. Los puntos representan las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier. Los colores de línea marcan las eras quirúrgicas. \* definen curvas por muerte, trasplante o revisión. Tomada de Kverneland et al<sup>31</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El grupo de la clínica Mayo<sup>30</sup> reporta una supervivencia global a 10, 20 y 30 años del 74, 61 y 43% respectivamente, pero reseñando una importante mejoría de la supervivencia en la era quirúrgica más reciente, a partir de 2001, en la que obtienen una supervivencia a 10 años del 95% (**figura 22**).

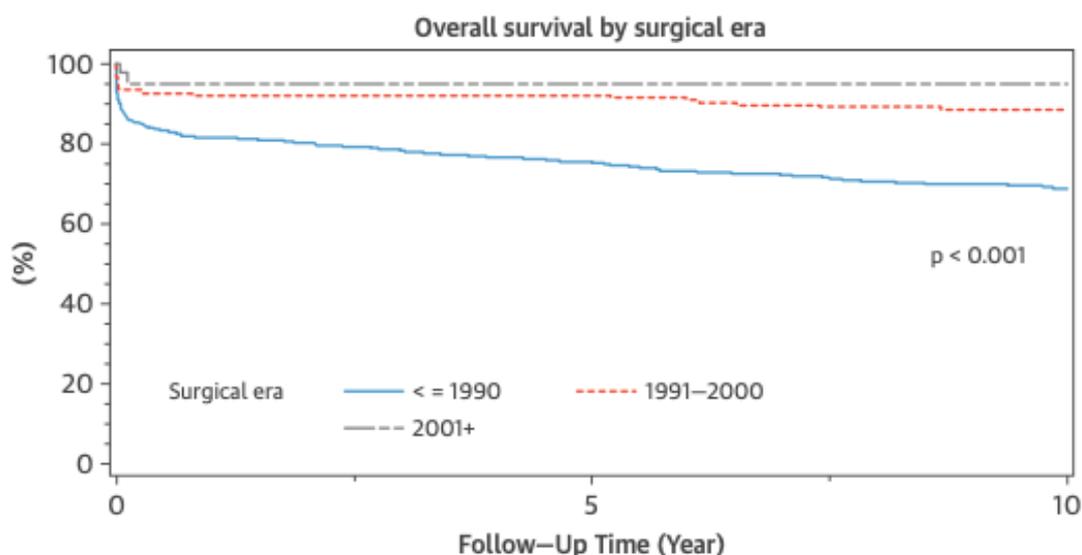


Figura 22. Supervivencia global en función de la era quirúrgica de la serie de Pundi et al<sup>30</sup>.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son: fallo ventricular y fracaso del Fontan, arritmias, fallo respiratorio, enfermedad renal y sangrado/trombosis<sup>67</sup>.

Con respecto a la existencia de factores determinantes de supervivencia, se describe que los pacientes con SVIH, Fontan atriopulmonar, mayor edad al Fontan, remplazo valvular concomitante, presión de la AI >13mmHg y/o derrames pleurales prolongados >21 días en el postoperatorio, arritmias, desarrollo de insuficiencia renal o de enteropatía pierdeproteínas, son factores relacionados con mayor mortalidad a largo plazo<sup>30</sup>.

## INTRODUCCIÓN

En 2011, nuestro grupo publica que la presión media en la arteria pulmonar elevada en el cateterismo previo a la cirugía de Fontan es un excelente factor predictor de mortalidad tardía<sup>43</sup>.

En la revisión de Kverneland et al<sup>31</sup> la mayoría de estudios referidos señalan como principal causa de muerte tardía de estos pacientes la disfunción ventricular, condicionada ésta por la cardiopatía de base, la cianosis y la sobrecarga de volumen que presentan estos pacientes en el primer estadio de paliación que condiciona un remodelado ventricular con fisiología restrictiva.

En 2017, Alsaied et al<sup>72</sup> publican un score de riesgo de mortalidad, que va de 0 a 100, basado en la revisión de 28 estudios que incluyen un total de 6700 pacientes, estableciendo 8 categorías: factores anatómicos, presión pulmonar preoperatoria, Fontan atriopulmonar, síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias, disfunción ventricular moderada/severa o insuficiencia valvular AV, enteropatía pierde-proteínas y cirrosis o insuficiencia renal (**figura 23**).

Risk factor	Number of papers	Hazard ratio range	Final score
Anatomic risk factors (hypoplastic left heart or heterotaxy)	4	2.8-12.7	13
Elevated preoperative pulmonary artery pressure >15 or Fontan pressure >20 mm Hg postoperatively	5	1.14-3.5	6
Atriopulmonary Fontan	3	3.7-6.2	18
Heart failure symptoms or need for diuretic use	3	1.58-9.16	7
Arrhythmia	2	1.79-6	9
Moderate/severe ventricular dysfunction or moderate/severe AV valve regurgitation	2	4.02-7.17	25
Protein-losing enteropathy	5	1.97-8.5	9
End organ disease including cirrhosis or renal insufficiency	4	2.49-19	13

Figura 23. Score de riesgo con puntuación basada en el HR obtenido de los diferentes estudio publicados. Obtenida de Alsaied et al<sup>72</sup>

# HIPERTENSIÓN PULMONAR EN FISIOLÓGÍA UNIVENTRICULAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad rara en la edad infantil, con una elevada morbi-mortalidad.

En España, de acuerdo al registro español de hipertensión pulmonar pediátrica (REHIPED)<sup>73</sup>, se calcula una incidencia anual de HP de 4 casos por millón, siendo la etiología más frecuente la del grupo I asociada a cardiopatía congénita, con una incidencia anual de 1.87 casos por millón. Y se estima una prevalencia de 20.2 casos por millón, de los cuales 10.1 pertenecen al grupo I de HAP asociada a cardiopatía congénita.

La Clasificación clínica de la HP ha ido evolucionando a lo largo de los años, incorporándose en sucesivas reuniones de expertos nuevos conceptos.

Y en concreto, la HP en la edad pediátrica, con sus peculiaridades, apenas tenía cabida en las clasificaciones habituales. En el año 2010, tras reunirse el grupo de trabajo pediátrico *Pulmonary Vascular Research Institution (PVRI)* en Lisboa, surge la necesidad de establecer una clasificación que se adapte a la patología infantil, la clasificación de Panamá<sup>74</sup>.

La clasificación de Panamá incluye patologías propias de la edad infantil, relacionadas con el desarrollo, con anomalías cromosómicas o genéticas o cardiopatías, y utiliza el término enfermedad vascular pulmonar hipertensiva (EVPH).

La EVPH se define desde el punto de vista hemodinámico como aquellos pacientes con presión media en la arteria pulmonar (PMAP) > 25mmHg, pero con resistencias vasculares pulmonares normales (< 3 Unidades Wood/m<sup>2</sup>), de tal forma que

## INTRODUCCIÓN

se excluye un grueso grupo de pacientes pediátricos con amplios shunts izquierda-derecha que presentan hipertensión pulmonar relacionada con la cardiopatía y flujo pulmonar aumentado que precisan tratamiento específico de su cardiopatía y no de su hipertensión pulmonar.

En este documento se define por primera vez en la literatura, la EVPH cuando tienen resistencias vasculares pulmonares elevadas ( $>3$  Unidades Wood/m<sup>2</sup>) o un gradiente transpulmonar (PMAP – presión de la aurícula izquierda)  $> 6$  mmHg, aún en presencia de una PMAP  $<$  de 25mmHg, en los niños con cardiopatía compleja en situación de fisiología univentricular.

Como peculiaridad en estos pacientes, las resistencias vasculares pulmonares pueden estar aumentadas no sólo por un aumento del GTP sino también por un flujo pulmonar disminuido, que puede ser difícil de evaluar debido a que existen en ellos varias fuentes de flujo (flujo procedente de las venas cavas, flujo procedente de colaterales aorto-pulmonares).

Así, la clasificación de Panamá incluye 10 categorías:

1. Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva (EVPH) prenatal o del desarrollo.
2. Maladaptación vascular pulmonar perinatal
3. Enfermedad cardiovascular pulmonar pediátrica
4. Displasia broncopulmonar
5. EVPH pediátrica aislada (HAP aislada)
6. EVPH multifactorial asociada a malformaciones y/o síndromes
7. Enfermedad pulmonar
8. Enfermedad tromboembólica pediátrica
9. Exposición del niño a la hipoxia hipobárica

## INTRODUCCIÓN

### 10. EVPH del niño asociada con alteraciones de otros sistemas

En la categoría de enfermedad cardiovascular se incluye un apartado específico de enfermedad vascular pulmonar después de la paliación por etapas en fisiología univentricular.

Tras este documento, y dado que los pacientes pediátricos con HP han mejorado su supervivencia y alcanzan más frecuentemente la edad adulta y, con el objetivo de unificar clasificaciones y facilitar la transición de pacientes, se establece en el año 2013, durante el V Simposium mundial celebrado en Niza, la incorporación a la clasificación general de HP etiologías específicas de hipertensión pulmonar en la edad pediátrica<sup>75</sup> (**Tabla 1**).

En el grupo de la HP asociada a cardiopatía congénita (1.4.4), la clasificación de Niza establece cuatro tipos:

- Tipo 1: Síndrome de Eisenmenger clásico. Incluye la presencia de defectos intra y/o extracardiacos que comienzan con shunt sistémico-pulmonar y evolucionan con el tiempo a elevación severa de las RVP e inversión del shunt (de pulmonar a sistémico o bidireccional) lo que produce cianosis, policitemia y afectación multisistémica.

# INTRODUCCIÓN

## CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

<i>1. Hipertensión arterial pulmonar</i>	1.1 HAP idiopática	
	1.2 HAP hereditaria	
		1.2.1 BMPR2
		1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
		1.2.3 Desconocida
	1.3 Inducida por Drogas o toxinas	
	1.4 Asociada a:	
		1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
		1.4.2 Infección VIH
		1.4.3 Hipertensión portal
		1.4.4 Cardiopatía congénita
		1.4.5 Esquistosomiasis
		1' Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
		1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
<i>2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del corazón izquierdo</i>	2.1 Disfunción sistólica del VI	
	2.2 Disfunción diastólica del VI	
	2.3 Enfermedad valvular	
	2.4 Obstrucción al tracto de entrada o de salida del VI congénito o adquirido y cardiomiopatías congénitas	
<i>3. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</i>	3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
	3.2 Enfermedad pulmonar intersticial	
	3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo y restrictivo	
	3.4 Apnea obstructiva del sueño	
	3.5 Trastornos alveolares con hipoventilación	
	3.6 Exposición crónica a la altitud	
	3.7 Enfermedades del desarrollo del pulmón	
<i>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTE)</i>		
<i>5. Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales inciertos</i>	5.1 Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica crónica, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía
	5.2 Enfermedades sistémicas	Sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
	5.3 Trastornos metabólicos	Glucogenosis, Enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos.
	5.4 Otros	Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HP segmentaria

Tabla 1. Actualización de la clasificación de HP. HAP, hipertensión arterial pulmonar. VI, ventrículo izquierdo. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptada de Simonneau et al<sup>76</sup>.

## INTRODUCCIÓN

- Tipo 2: pacientes con cardiopatía congénita, shunt izquierda-derecha y enfermedad vascular pulmonar hipertensiva significativa, con saturación normal en reposo. En ambos casos las resistencias vasculares pulmonares están elevadas, estableciéndose una cifra límite a partir de la cual el shunt es o no operable.
- Tipo 3: pacientes con HAP coincidente con cardiopatía congénita que tienen una elevación marcada de las RVP (pequeños defectos auriculares o ventriculares que no justifican *per se* esa elevación y que siguen el curso clínico de una HAP idiopática). En estos pacientes el cierre de los defectos está contraindicado.
- Tipo 4: HAP postoperatoria. Incluye cualquier tipo de cardiopatía congénita reparada con HAP que persiste tras la cirugía o que se desarrolla meses o años después de ésta en ausencia de lesiones residuales hemodinámicamente significativas.

En este grupo se incluye también a los pacientes con fisiología univentricular remarcando la peculiaridad de los mismos que no cumplen todos los criterios de HP, pero tienen aumentadas las RVP.

### **1. Patogenia de la Hipertensión Pulmonar**

El principal mecanismo patogénico implicado en el desarrollo de la HP, independientemente de la causa, es la disfunción de las células endoteliales, que lleva a una disminución de la producción de vasodilatadores endógenos (prostaciclina y óxido nítrico) y a un aumento de la síntesis de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 y el tromboxano A<sub>2</sub><sup>77</sup>.

## INTRODUCCIÓN

El remodelado vascular presente en los pacientes con HP se caracteriza por la proliferación de la capa media y el engrosamiento de la íntima, con formación de lesiones plexiformes que modifican la estructura normal del vaso, presentando masas de células endoteliales, miofibroblastos y células de músculo liso que ocasionan un engrosamiento obstructivo de la íntima.

La endotelina 1 es una neurohormona que funciona como uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y es además un inductor de fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación; estos efectos están mediados por su unión a los receptores de la endotelina A y B, situados en las células del músculo liso vascular y del endotelio. En la hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca, las concentraciones elevadas de endotelina 1 están en estrecha relación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades<sup>77</sup>.

El óxido nítrico (NO) es una molécula vasomoduladora sintetizada por el endotelio, que funciona como vasodilatador. Se obtiene a partir de la L-arginina por la NO sintasa. La sintasa endotelial de NO (eNOS) es dependiente del calcio y se encuentra en el endotelio pulmonar de personas sanas, encargándose de mantener bajas las resistencias del circuito vascular pulmonar; su efecto lo ejerce a través del guanosinmonofosfato cíclico. En situación de HP, el metabolismo del NO está alterado, existiendo una disminución de la eNOS que conlleva una disminución de la producción de NO produciendo un aumento de la resistencia vascular<sup>78</sup>.

Frente a estas dos vías se han desarrollado fármacos con efecto vasodilatador y antiproliferativo. El sildenafilo y los análogos de la prostaciclina actúan sobre la vía del NO y la familia del bosentán sobre la vía de la endotelina<sup>78</sup>.

### **2. Diagnóstico de hipertensión pulmonar y peculiaridades de la hipertensión pulmonar en fisiología univentricular.**

La definición de HP ha evolucionado desde la primera establecida en 1998 en el Simposium mundial de la OMS celebrado en Evian. Clásicamente el diagnóstico de HP se establecía cuando la PMAP era  $> 25\text{mmHg}$ , en una persona a nivel del mar y con un flujo pulmonar distribuido de forma simétrica a ambos pulmones y a todos sus segmentos. En el niño la definición es la misma, pero teniendo en cuenta que hasta los 3m de edad no se alcanzan cifras normales de PMAP.

En 2018, en el 6º Simposium mundial de hipertensión pulmonar que se celebró en Niza, se revisó y actualizó la definición hemodinámica de HP, estableciéndose el diagnóstico de HP cuando la PMAP es  $>20\text{mmHg}$ . El cambio se realizó basándose en estudios de PMAP en población sana, donde se obtuvo una cifra media  $\pm$  desviación estándar de  $14 \pm 3.3\text{mmHg}$ <sup>79</sup>.

En 2019, el grupo de trabajo europeo de enfermedad pulmonar vascular pediátrica actualiza también las definiciones en la edad pediátrica<sup>80</sup>(**tabla 2**).

Este grupo de trabajo mantiene la definición de HP en los pacientes con fisiología univentricular en función del GTP o de las RVPi, independientemente de la cifra de PMAP.

La particular hemodinámica de la circulación de Fontan ocasiona que haya determinadas circunstancias que lleven al fracaso del mismo, entre las que juega un papel fundamental la situación de RVP elevadas provocadas por múltiples causas, como el flujo pulmonar pasivo de forma crónica<sup>81</sup>, y la hipoxemia crónica, el hiperaflujo

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 2. DEFINICIONES**

<i>Hipertensión pulmonar (HP) de acuerdo con el 6º Simposium mundial de hipertensión pulmonar (Niza, 2018)</i>	PMAP >20mmHg en niños de >3 meses al nivel del mar
<i>HP precapilar (por ejemplo, HAP)</i>	PMAP >20mmHg PCP o PTDV $\leq$ 15mmHg RVPI $\geq$ 3 UW/m <sup>2</sup> (en adultos RVP <3 UW) GTP diastólico $\geq$ 7mmHg
<i>HP postcapilar aislada en adultos (por ejemplo, en disfunción ventricular diastólica)</i>	PMAP >20mmHg PCP o PTDV >15mmHg RVPI <3 UW/m <sup>2</sup> (en adultos RVP <3 UW) GTP diastólico < 7mmHg
<i>Combinación de HP pre y postcapilar en adultos</i>	PMAP >20mmHg PCP o PTDV > 15mmHg RVP $\geq$ 3 UW (en niños RVPI $\geq$ 3 UW/m <sup>2</sup> )
<i>HAP</i>	PMAP >20mmHg PCP o PTDV $\leq$ 15mmHg RVPI $\geq$ 3 UW/m <sup>2</sup> , más criterio del grupo 1 de HP
<i>HAP idiopática</i>	HAP sin enfermedad de base conocida asociada a HAP
<i>HAP hereditaria</i>	HAP sin enfermedad de base conocida pero con historia familiar o genética positiva en el paciente índice
<i>Síndrome de Eisenmenger</i>	Paciente con hipertensión pulmonar de larga evolución, RVP y PAP suprasistémica, y, en consecuencia, shunt vascular derecha-izquierda con hipoxemia (por ejemplo, en CIV o CIA o DAP no reparados).
<i>Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para fisiología biventricular: PMAP &gt; 20mmHg y RVPI <math>\geq</math> 3 UW/m<sup>2</sup></li> <li>• Para fisiología univentricular: GTP medio &gt; 6mmHg (calculado de: PMAP – PAImedia o PCP) o RVPI &gt; 3 UW/m<sup>2</sup></li> </ul>

Tabla 2. Definiciones de hipertensión pulmonar. CIA, comunicación interauricular. CIV, comunicación interventricular. DAP, ductus arterioso persistente. GTP, gradiente transpulmonar. HAP, hipertensión arterial pulmonar. PAI, presión aurícula izquierda. PAP, presión en la arteria pulmonar. PCP, presión capilar pulmonar. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo sistémico. RVPI, resistencias vasculares pulmonares indexadas. UW, unidades Wood. Adaptada de Hansmann et al<sup>80</sup>

## INTRODUCCIÓN

pulmonar y la disfunción ventricular con presiones telediastólicas elevadas, factores que presentan estos pacientes durante los primeros estadios de paliación de su cardiopatía.

Además, estudios previos han demostrado que la ausencia de flujo pulmonar pulsátil induce disfunción endotelial, lo que dificulta la vasodilatación pulmonar, y evita el reclutamiento de capilares pulmonares que aumentaría la superficie de intercambio gaseoso. Ambos son factores también que conllevan al incremento de las RVP en la circulación de Fontan<sup>82</sup>.

Así, mantener las RVP y las presiones de llenado ventricular bajas antes y después del Fontan es fundamental para garantizar el funcionamiento a largo plazo del circuito y mejorar el pronóstico, puesto que cifras elevadas de PMAP ( $>15-18\text{mmHg}$ ) y de RVP ( $>2-4\text{UW/m}^2$ ) se han relacionado con elevada mortalidad<sup>83</sup>.

Clásicamente, ya en 1978, Choussat y Fontan<sup>84</sup> describieron 10 criterios que seleccionan los pacientes candidatos a Fontan:

- RVPi  $<4\text{ UW/m}^2$
- Edad entre 4-15 años
- Ritmo sinusal
- Retorno venoso pulmonar normal
- Volumen auricular normal
- PMAP  $\leq 15\text{mmHg}$
- Ratio diámetro de arterias pulmonares/aorta  $\geq$  de 0.75
- FEVI  $\geq$  de 60%

## INTRODUCCIÓN

- Válvula sistémica competente
- No contraindicación a posible cirugía sobre las arterias pulmonares.

Estos criterios han sido evaluados y modificados en los siguientes años, de tal manera que actualmente la mayoría de los centros realizan el Fontan antes, en torno a los 2-3 años. Y se han determinado como factores de riesgo de mortalidad en diferentes series publicadas la presencia de PMAP >15mmHg, las RVP elevadas, la presencia de insuficiencia de la válvula AV sistémica, los tiempos prolongados de CEC, o la heterotaxia<sup>83</sup>.

Es por esto que varios artículos se han publicados en los últimos años evaluando la utilidad de los vasodilatadores pulmonares en la optimización del circuito de Fontan, con el objetivo de mantener bajas las RVP, disminuir el GTP, aumentar el flujo pulmonar y la precarga ventricular y por tanto mejorar el gasto cardiaco.

### *Sildenafil*

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 del guanosinmonofosfato cíclico que está indicado en el tratamiento de la HAP con clase funcional II y III de la OMS. En niños está aceptado su uso según ficha técnica de 1 a 17 años demostrando su eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de la hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita.

La experiencia del sildenafil en pacientes con fisiología univentricular es escasa.

Nuestro centro publica en 2014 un estudio que evalúa el efecto del sildenafil en el postoperatorio inmediato, no encontrando diferencias significativas en cuanto a tiempo de UCIP, de intubación, de duración de derrames o de hospitalización<sup>85</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Mori et al<sup>86</sup> publica en 2016 un estudio multicéntrico para determinar el efecto del sildenafil en pacientes con RVPi  $>2,5\text{UW}/\text{m}^2$  en estadios preGlenn, preFontan o Fontan, encontrando en todos ellos una disminución de las RVPi y en los pacientes en estadio de Fontan, además, una mejoría de la clase funcional y del resultado del test de los 6 minutos.

Más tarde, en 2018, Wang et al<sup>87</sup> publica un metaanálisis de los estudios previos publicados sobre efectos y seguridad de los vasodilatadores pulmonares en la capacidad de ejercicio, en el test de los 6 minutos y en la clase funcional en pacientes en estadio de Fontan, y concluyen que los vasodilatadores pulmonares reducen la PMAP, mejoran la clase funcional y el resultado del test de los 6 minutos y aumentan la capacidad de ejercicio; sin embargo no encuentran cambios significativos en la mortalidad entre ambos grupos.

Recientemente se ha publicado el diseño del estudio SV-INHIBITION<sup>88</sup> que es el primer estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto del sildenafil en  $>15$  años en estadio de Fontan con PMAP  $>15\text{mmHg}$  y GTP  $>5$ .

### *Bosentan*

El Bosentán es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B, disminuyendo por tanto la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica y dando lugar a un aumento del gasto cardiaco sin aumentar la frecuencia cardiaca.

El bosentán compite con la endotelina 1 en la unión a ambos receptores, con afinidad ligeramente superior por los receptores de endotelina A; no se une a otros receptores.

## INTRODUCCIÓN

Está indicado, según ficha técnica, en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, secundaria a la esclerodermia y asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger, para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes en clase funcional II y III de la OMS.

En pacientes pediátricos está aceptado su uso por encima de los 2 años de vida, habiendo experiencia clínica limitada en los menores de esta edad.

La utilización del bosentán en pacientes con circulación univentricular es limitada; hasta la fecha existen pocos estudios del uso de este en pacientes en situación de Glenn o Fontan. Sin embargo, sí existen datos de la importancia de la endotelina en la elevación de la RVP y de la presión pulmonar en estos pacientes (se ha demostrado la presencia de niveles elevados de endotelina 1 en plasma y tejido pulmonar de pacientes con HTP y cardiopatía congénita), pudiendo por tanto beneficiarse del uso de este fármaco<sup>89</sup>.

Las publicaciones iniciales hacen referencia a casos aislados de pacientes en situación de fracaso de Fontan.

En 2005, Apostolopoulo et al<sup>90</sup> publican el primer caso de un paciente de 14 años con fisiología univentricular en situación pretransplante, con presiones pulmonares elevadas, cuadro de bronquitis plástica, y mala clase funcional que tras la administración de bosentán, presentando una mejoría en la clase funcional, que pasó de III a II, un descenso de la PMAP y del GTP así como de las RVP y un aumento de la Saturación de O<sub>2</sub>.

En 2007 Votava-Smith<sup>91</sup> presenta el caso de un paciente de 10 años con cardiopatía compleja en situación de hiperaflujo pulmonar y presiones pulmonares

## INTRODUCCIÓN

elevadas, que tras realización inicial de banding de la pulmonar y posteriormente de Glenn bidireccional persiste con presiones pulmonares y RVP elevadas, y mala clase funcional; se inicia tratamiento con Bosentán con mejoría de los parámetros clínicos y hemodinámicos tras 16 semanas de tratamiento.

Ya en 2010, Hirono<sup>92</sup> se plantea estudiar la eficacia del Bosentán en pacientes con fisiología de ventrículo único descartados para cirugía de Fontan por presiones y resistencias pulmonares elevadas, obteniendo buenos resultados, con mejoría de los parámetros clínicos y hemodinámicos estudiados, permitiendo la realización del Fontan con éxito en todos los pacientes implicados.

Schuuring et al<sup>93</sup>, en 2011, diseña un estudio multicéntrico con el objetivo principal de evaluar el efecto del bosentán en la capacidad de ejercicio en pacientes adultos en estadio de Fontan. Y en 2014<sup>94</sup> se publican los resultados del ensayo clínico TEMPO (*treatment with endothelin receptor antagonist in Fontan patients*), el primer ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa la eficacia a medio plazo del tratamiento con bosentán en parámetros de ejercicio y clase funcional y concluyen que el tratamiento con bosentán produce una mejoría del consumo de oxígeno y de la clase funcional y aumenta el tiempo de ejercicio en adolescentes y adultos clínicamente estables después de la operación de Fontan.

En 2016, Oldenburger<sup>51</sup> publica una revisión de lo publicado en tratamiento con vasodilatadores pulmonares en Fontan, encontrando 9 artículos, que evalúan el efecto del sildenafil, iloprost y bosentan, concluyendo que todos ellos producen cierta mejoría de la capacidad de ejercicio a corto plazo en los pacientes en situación de Fontan. Sin embargo, todos tienen limitaciones, pues se trata de estudios en general retrospectivos, sin grupos control.

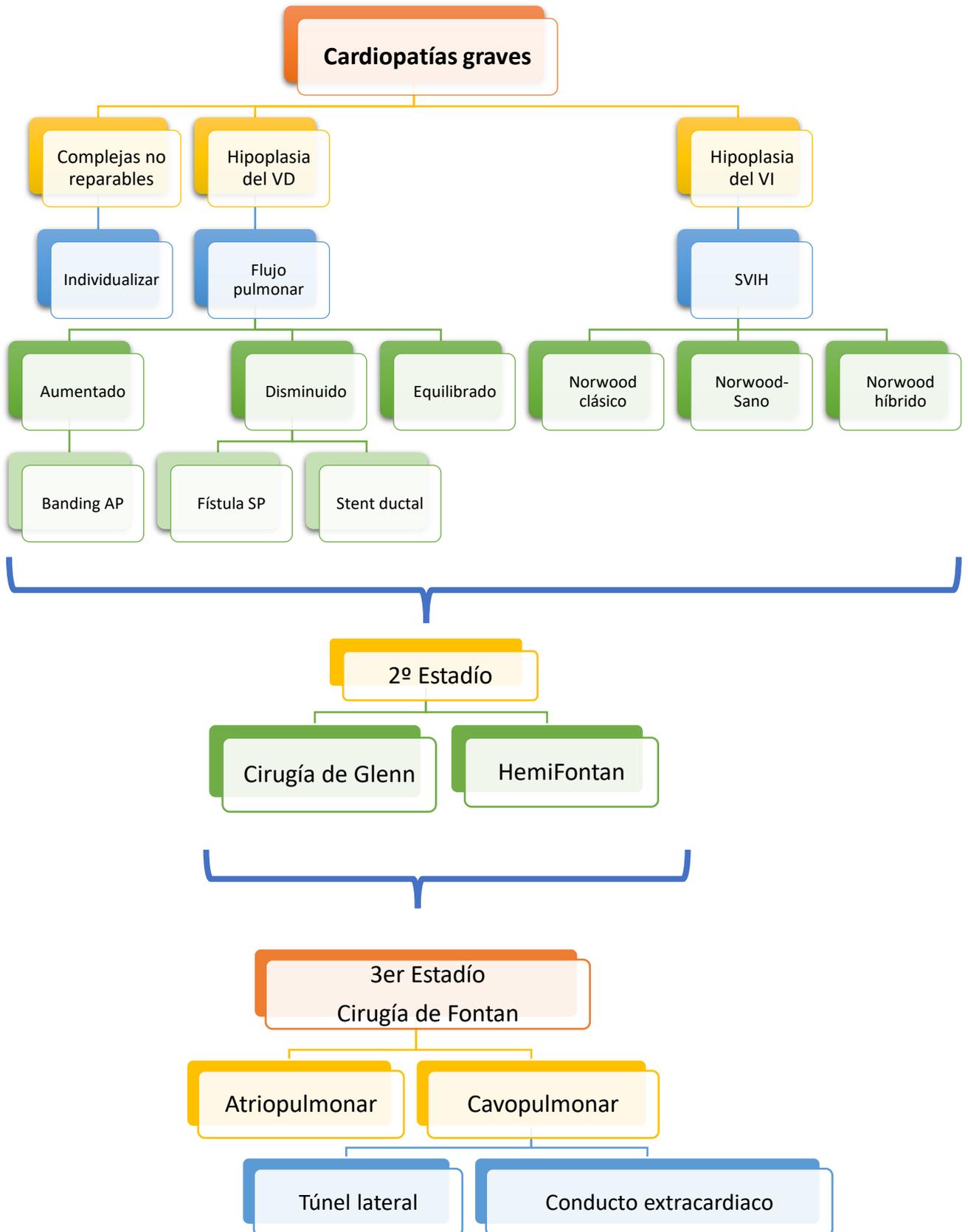
## INTRODUCCIÓN

Castaldi<sup>95</sup> sugiere en su serie publicada en 2018 una mejoría de la complianza arterial pulmonar en pacientes prefontan con ramas pulmonares pequeñas y una mejoría del gasto cardiaco, del flujo pulmonar y del índice de Nakata en pacientes con Fontan fracasado tras un año de tratamiento con vasodilatadores pulmonares.

Tras realizar la revisión bibliográfica de lo publicado en hipertensión pulmonar en fisiología univentricular, y teniendo en cuenta que la evidencia es escasa y los ensayos clínicos son pocos, decidimos realizar en nuestro centro un ensayo clínico (calificado por la AEMPS como ECA-B) para evaluar los efectos del tratamiento con bosentán en pacientes en estadio prefontan, en los que los datos hemodinámicos del cateterismo cumplieran criterios para hipertensión pulmonar en fisiología univentricular. Y evaluamos la evolución postoperatoria inmediata.

# INTRODUCCIÓN

Figura 24. Recapitulación del manejo de las cardiopatías graves hasta la cirugía de Fontan



### RECAPITULACIÓN DE LA INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas complejas que son llevadas a fisiología univentricular son poco frecuentes. Su manejo inicial estará determinado por la cardiopatía de base, pero en definitiva todas acaban en la circulación de Fontan. Con la evolución de la cirugía de Fontan, actualmente el conducto extracardiaco es la técnica de elección en la mayoría de los centros y en la mayoría de los pacientes. Con esta técnica quirúrgica, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado considerablemente. Sin embargo, sigue siendo un desafío el desarrollo de un fracaso del Fontan, en cuanto a diagnóstico y tratamiento, precisando la mayoría de ellos finalmente un trasplante cardiaco. El diagnóstico de hipertensión pulmonar en pacientes univentriculares es relativamente reciente y se reconoce su implicación pronóstica, si bien aún existe poca evidencia del efecto del tratamiento con vasodilatadores pulmonares.

# HIPÓTESIS

## **Hipótesis del estudio**

Existen factores anatómicos, funcionales y hemodinámicos que condicionan un peor pronóstico a corto, medio y largo plazo en los pacientes que son sometidos a la cirugía de Fontan.

# OBJETIVOS

## Objetivos del estudio

1. Analizar los factores clínicos, anatómicos, funcionales y hemodinámicos que determinan el postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a cirugía de Fontan.

2. Identificar los factores que condicionan la mortalidad en los pacientes que son sometidos a cirugía de Fontan.

3. Evaluar si la presencia de hipertensión pulmonar condiciona la evolución postoperatoria inmediata y la mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía de Fontan.

4. Estudiar si el tratamiento con vasodilatadores pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar previo a la cirugía de Fontan es un predictor independiente de la evolución postoperatoria inmediata y de la mortalidad a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía de Fontan.

# MÉTODOS

## 1. Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de un solo centro.

Este estudio fue aprobado por el Comité ético de Investigación Científica (CEIC) del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, con el nº 13/025 (**Anexo I**).

Se reclutaron los pacientes con fisiología univentricular en estadio de Fontan del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid desde marzo de 2000 hasta agosto de 2019 y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- a. Pacientes en fisiología univentricular, estadio de Fontan.
- b. Que tuvieran un cateterismo realizado previo a la cirugía de Fontan.

La selección de pacientes se realizó desde la base de datos quirúrgica. No hubo criterios de exclusión para entrar en el estudio. Inicialmente describimos las variables demográficas, clínicas, anatómicas, ecocardiográficas, hemodinámicas, terapéuticas y quirúrgicas de toda la población.

Posteriormente, con intención de identificar si existían factores que condicionaran la evolución postoperatoria de los pacientes, dividimos a la población en dos subgrupos de pacientes según su evolución postoperatoria.

Consideramos la evolución postoperatoria como favorable o complicada en función de los siguientes criterios<sup>45,96,97,98,99</sup>:

- Evolución postoperatoria favorable: son aquellos pacientes que cumplieran todos los criterios descritos a continuación:
  - Tiempo de intubación  $\leq$  24h

## MÉTODOS

- Tiempo de estancia en UCIP  $\leq$  5días
  - Tiempo de drenajes transtorácicos  $\leq$  14días
  - Tiempo de estancia hospitalaria  $\leq$  21días
  - NO necesidad de cateterismo urgente
  - NO fallecimiento precoz
- Evolución postoperatoria complicada: son aquellos pacientes que presentaron al menos uno de los siguientes criterios:
- Tiempo de intubación  $>$  24h
  - Tiempo de estancia en UCIP  $>$  5días
  - Tiempo de drenajes transtorácicos  $>$  14días
  - Tiempo de estancia hospitalaria  $>$  21días
  - Necesidad de cateterismo urgente
  - Fallecimiento precoz

Posteriormente, con intención de identificar si existían variables que condicionaran la supervivencia, dividimos a la población en base a si habían fallecido o no durante el seguimiento.

En una segunda parte del trabajo dividimos a los pacientes en dos subgrupos según la presencia o no de hipertensión pulmonar (HP) previa a la cirugía de Fontan y se determinó si existía alguna variable predictora del desarrollo de HP y si existían diferencias en la evolución postoperatoria y en la supervivencia durante el seguimiento.

Definimos HP cuando la PMAP era  $\geq$  15mmHg (de acuerdo a los criterios clásicos de Choussat y Fontan<sup>84</sup>).

En una tercera parte dividimos a los pacientes que presentaban HP en dos subgrupos según hubieran recibido o no vasodilatadores pulmonares previo a la cirugía de Fontan

## MÉTODOS

y se determinó si existían diferencias en la evolución postoperatoria inmediata y en la supervivencia durante el seguimiento.

Los pacientes incluidos entre marzo de 2013 y diciembre de 2017 que presentaban HP previa a la cirugía de Fontan (definida como PMAP  $\geq$  15mmHg, según los criterios de HP en fisiología univentricular que había en ese momento) recibieron vasodilatador pulmonar durante 3 meses antes de la cirugía.

## 2. Variables recogidas

### 2.1 Características basales de la población:

#### a. Variables demográficas:

- Edad y peso en el momento de la cirugía, sexo.

#### b. Variables relacionadas con la cardiopatía del paciente

- Tipo de cardiopatía, según la definición del *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project*<sup>100</sup>.
- Diagnóstico de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH).
- Tipo de ventrículo sistémico: ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD), ventrículo indeterminado.
- Cirugía neonatal: intervención realizada en periodo neonatal (fístula sistémico-pulmonar, cirugía de Norwood, banding en la arteria pulmonar o ninguna).
- Diagnóstico o no de heterotaxia.
- Variables relacionadas con el estatus previo a la cirugía de Fontan:

## MÉTODOS

- Clase funcional: Definida según estadíos de la *New York Heart Association* (NYHA) (**Tabla 3**).

Cuando la edad del paciente no permite estratificar la clase funcional según la NYHA, se ha utilizado la escala modificada de Ross <sup>101, 102</sup> (**Tabla 3**).

	NYHA	Ross
Clase funcional I	Sin limitación: la actividad física habitual no causa fatiga, disnea o palpitaciones inapropiadas	Asintomático
Clase funcional II	Limitación leve de la actividad física: asintomático en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga, disnea o palpitaciones	Ligera taquipnea o diaforesis a la alimentación en lactantes. Disnea de esfuerzo en niños mayores.
Clase funcional III	Limitación marcada de la actividad física: asintomático en reposo, pero los esfuerzos inferiores a los de la actividad física habitual provocan síntomas.	Marcada taquipnea o diaforesis en la alimentación de lactantes. Marcada disnea de esfuerzo en niños mayores. Prolongación de tiempos de alimentación. Retraso del crecimiento.
Clase funcional IV	Incapaz de llevar a cabo cualquier tipo de actividad sin molestias: los síntomas de insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con la actividad física de cualquier grado de intensidad	Taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, quejido o diaforesis en reposo.

Tabla 3. Clasificación de la clase funcional según las escalas de la NYHA y de Ross<sup>101</sup>

- Función ventricular determinada por ecocardiografía según cálculo de fracción de eyección (FE) por los métodos utilizados habitualmente (Simpson o Teicholz para el VI sistémico) y fracción de acortamiento (FA) para el VD sistémico, definida como<sup>103, 104,105</sup>.

## MÉTODOS

- Disfunción leve: FEVI 50-55%, FAVD 30-35%
  - Disfunción moderada: FEVI 40-50%. FAVD 25-30%
  - Disfunción grave: FEVI<40%, FAVD< 25%.
- Insuficiencia de la válvula auriculoventricular sistémica evaluada con ecocardiografía de forma mixta cualitativa/semicuantitativa, definida como<sup>106</sup>:
- Leve: jet estrecho que no rellena apenas la aurícula, vena contracta <3mm.
  - Moderada: jet ancho que rellena la mitad de la aurícula, vena contracta 3-7mm.
  - Grave: jet ancho que rellena más de la mitad de la aurícula, vena contracta >7mm.

### 2.2 Variables extraídas del cateterismo previo a la cirugía de Fontan:

a. Variables hemodinámicas: Se tomaron las presiones en la vena cava superior (VCS), las arterias pulmonares, presión de enclavamiento pulmonar (PCP), vena cava inferior (VCI), aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), ventrículo sistémico y aorta, y saturaciones en la VCS, arterias pulmonares, VCI, venas pulmonares y aorta. A partir de estos datos se calcularon los flujos pulmonar (Qp) y sistémico (Qs), las resistencias pulmonares arteriolares indexadas (RPAi) según las fórmulas publicadas en fisiología univentricular<sup>107</sup>, el gradiente transpulmonar (GTP) y la presión estimada en el Fontan. Los cateterismos se realizaron con anestesia general e intubación endotraqueal. Para evitar la influencia del respirador, se desconectó del paciente en el momento del registro de presión.

## MÉTODOS

Las presiones se midieron en mmHg, las RVP y las RPAi en Unidades Wood·m<sup>2</sup>.

Cálculo del Qp:

$$Qp = VO_2 / (Sat VP - Sat AP) \times Hb \times 13,6$$

Cálculo del Qs y del Índice cardiaco sistémico (ICS):

$$Qs = VO_2 \times (Sat VP - Sat VCI) / (Sat VP - Sat AP) \times (Sat Ao - Sat VCI) \times Hb \times 13,6$$

$$ICS: Qs / SC$$

Cálculo de las RPAi:

$$RPAi = PMAP - PMAD / ICS$$

Cálculo del GTP:

$$GTP = PMAP - PMAI$$

Cálculo de la presión estimada del Fontan:

$$\text{Presión estimada en el Fontan} = PAI + [GTP / (Qp/Qs)]$$

b. Variables anatómicas: Se realizó angiografía en la VCS, ramas pulmonares, aorta y VCI en todos los pacientes. Se midieron los diámetros de las arterias pulmonares a partir de los cuales se obtuvieron los siguientes índices:

- Índice de Nakata<sup>108</sup>: se obtiene tras medir el diámetro de las ramas pulmonares a nivel de la bifurcación en la angiografía con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{área rama pulmonar derecha (RPD)} + \text{área de rama pulmonar izquierda}}{(RPI) / \text{superficie corporal}}$$

Valor normal del Índice de Nakata: > 250 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>

- Índice de McGoon<sup>109</sup>: se obtiene tras medir el diámetro de las ramas pulmonares y de la aorta a nivel diafragmático con la siguiente fórmula:

## MÉTODOS

*diámetro RPD + diámetro de RPI / diámetro de aorta*

Valor normal del Índice de McGoon: > 2

- Presencia de colaterales aortopulmonares, se establecen cuatro grados, de acuerdo al estudio de Spicer et al<sup>110</sup>: I, II, III y IV, que se determinan de forma cualitativa según el grado de relleno del árbol pulmonar cuando se realiza un aortograma y angiografías selectivas en las subclavias y en las arterias mamarias.
- Presencia de distorsión de ramas: se define cuando existe una estenosis > 50% en el calibre de la rama respecto al segmento adyacente o cuando existe hipoplasia marcada de una de las ramas<sup>111</sup>.
- Presencia de colaterales veno-venosas: se consideraron significativas cuando estas tenían un diámetro >2mm<sup>112</sup>.

2.3 Variables operatorias. Se incluyen:

- Tipo de Fontan que se realiza: túnel lateral (TL) o Conducto extracardiaco (EC)
- Tiempos quirúrgicos: tiempo de circulación extracorpórea (CEC) y de clampaje aórtico (CA), cuando existan.
- Procedimientos quirúrgicos asociados
  - Fenestración: cuando se realizó fenestración del Fontan, esta se llevó a cabo mediante anastomosis directa en el túnel lateral y mediante un conducto de GORE-TEX<sup>R</sup> en los conductos extracardiacos.
  - Reparación o reemplazo valvular
  - Plastia de ramas pulmonares

## MÉTODOS

- Reparación de obstrucción subvalvular, supravalvular o de recoartación aórtica.

### 2.4 Variables postoperatorias. Se recogieron:

- Presión del circuito de Fontan: se monitorizó la presión postoperatoria en el Fontan a través de un catéter introducido por vía yugular hasta la VCS, la presión de la aurícula izquierda con un catéter transtorácico y se calculó el GTP.
- Tiempos de ventilación mecánica (horas), de estancia en UCIP (días), de duración de los drenajes transtorácicos (días), de estancia hospitalaria (días) y presencia o no de complicaciones infecciosas.
- Fallecimiento precoz (antes de 30 días desde la cirugía).

### 2.5 Variables de seguimiento (a cierre del estudio, con fecha de 1 de agosto de 2019):

- Fallecimiento o trasplante
- Ingreso por insuficiencia cardiaca en los últimos 6 meses.
- Clase funcional
- Diagnóstico de enteropatía pierdepoteínas (EPP)<sup>113</sup>: se define como aquella situación en que se produce una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas, linfocitos e inmunoglobulina G, a través de la luz intestinal dando lugar a hipoalbuminemia e hipoproteinemia, edemas y derrames serosos así como aumento de pérdidas de alfa 1 antitripsina. Criterio diagnóstico<sup>113</sup>:
  - Manifestaciones clínicas (edemas, distensión abdominal, diarrea, ascitis, derrame pleural o pericárdico) combinado con la presencia de:
    - Hipoalbuminemia (<3,5 g/dl) e hipoproteinemia (<6 g/dl)
    - Aumento de las pérdidas de alfa-1 antitripsina (AT) fecal<sup>114</sup>:

## MÉTODOS

- Aclaramiento fecal de alfa-1 AT >27ml/24h sin diarrea o > 56 ml/24h con diarrea.
- Alfa-1 AT en una muestra fecal >54 mg/dl.
- Desarrollo de arritmias auriculares
- Necesidad de implante de marcapasos
- Función ventricular determinada por ecocardiografía según cálculo de fracción de eyección (FE) por los métodos utilizados habitualmente (Simpson o Teicholz para el VI sistémico) y fracción de acortamiento (FA) para el VD sistémico, de acuerdo a la definición previa (pag 100).
- Diagnóstico de enfermedad hepática crónica asociada a la circulación de Fontan<sup>64</sup> (EHCF) definida como la presencia de cambios hepáticos secundarios a las alteraciones hemodinámicas y a la congestión venosa sistémica que se producen tras la cirugía de Fontan. Hemos definido la presencia de EHCF cuando se cumplían los criterios analíticos y ecográficos definidos en las diferentes fases de desarrollo de la enfermedad.
- Marcadores bioquímicos: NT-proBNP, creatinina y albúmina.
- Tiempo de seguimiento.

### 3. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas están representadas como medianas (rango intercuartílico). Las variables cualitativas aparecen como n y porcentaje (%).

La normalidad de las variables se contrastó mediante test de Kolmogorov-Smirnov o de Saphiro-Wilk según proceda.

Las comparaciones entre grupos de variables continuas con distribución normal se realizaron mediante la prueba de la t de Student, y cuando no se cumplió la condición de normalidad, mediante la U de Mann-Whitney. Las comparaciones de variables cualitativas se realizaron utilizando la prueba de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher.

Con intención de identificar las variables que predecían la evolución postoperatoria se realizó un análisis de regresión logística binaria univariado para cada una de las características en función de la presencia de un postoperatorio favorable o complicado. Posteriormente, con aquellas variables con valor de  $p < 0,2$  en el univariado, se realizó un análisis multivariado para determinar si alguna de las variables podía predecir la evolución postoperatoria de forma independiente.

Con intención de identificar las variables que predicen la mortalidad en el seguimiento se realizó una regresión de Cox univariada incluyendo todas las características. Posteriormente se realizó un análisis multivariado con aquellas previas a la cirugía de Fontan cuya p en el univariado había sido  $< 0.2$  y alguna otra que consideramos biológicamente plausible, para determinar cuál de estas predice de forma independiente la mortalidad en el seguimiento.

Además, utilizamos las curvas de Kaplan-Meier y el test de log-rank para comparar el tiempo hasta la muerte en aquellas variables que se asociaron con mayor mortalidad incluyendo variables recogidas en el seguimiento posterior.

## MÉTODOS

Los análisis se realizaron con SPSS 19.0 [SPSS Inc., Nueva York y “ 3.0.1 y se han considerado significativos cuando el valor de la “p” era inferior a 0,05.

## MÉTODOS

### **4. Gestión de los datos**

Los datos de los pacientes han sido tratados de forma anónima para los fines del estudio.

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del R.D. 994/99 de Medidas y Seguridad, al firmar el consentimiento, el participante accede a que el médico, recoja y procese los datos generados de su evolución clínica y pruebas complementarias. Se compromete a conocer y cumplir la "Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o del Hospital que emanen del citado código. Los datos del participante serán empleados para fines de administración y realización del estudio, investigación y análisis estadístico. La autorización del uso de los datos del participante del estudio no tiene fecha de caducidad concreta, pero el participante podrá retirarla cuando lo desee comunicándolo al médico del estudio. Los resultados del estudio pueden publicarse en la literatura médica, aunque, por supuesto, no se revelará su identidad.

## MÉTODOS

### **Declaración Ética**

El protocolo de investigación se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité ético de Investigación Científica (CEIC) con el nº 13/025 tras ser catalogado por la Agencia Española del Medicamento como un estudio posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP). Todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico firmaron el consentimiento informado del mismo. Se adjunta en Anexo I el documento acreditativo de aceptación del comité ético y de la AEMPS junto con el consentimiento informado.

# RESULTADOS

## 1. Estudio de la serie completa.

Entre el 1 de marzo de 2000 y el 31 de agosto de 2019, 64 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

### 1.1 Características clínicas y ecocardiográficas.

La distribución por sexos fue equitativa, con un 50% de niños y un 50% de niñas. La mediana de edad a la que se realizó el Fontan fue de 58,5 meses, con una mediana de peso de 16Kg. Con respecto a la cardiopatía de base, un 25% (16) de los pacientes tenían SVIH y un 21% (14) presentaban ventrículo único con atresia tricúspide (tipo 1A). El resto de pacientes se distribuyeron entre cardiopatías complejas no reparables (12), ventrículo único de doble entrada (12), atresia pulmonar con septo íntegro e hipoplasia del VD (5), canal auriculoventricular completo disbalanceado (3) y anomalía de Ebstein (2). Si clasificamos los pacientes en función del ventrículo sistémico, obtuvimos que el 36% de los pacientes presentaban un VD sistémico, casi la mitad (48%) un ventrículo izquierdo (VI) sistémico, 9 pacientes tenían dos ventrículos y sólo en un paciente se catalogó el ventrículo como indeterminado. 6 pacientes además presentaban un síndrome de heterotaxia.

En cuanto al manejo en periodo neonatal, en 18 pacientes (28%) se realizó una cirugía tipo Norwood, el 39% (25) precisaron fístula sistémico-pulmonar y en 15 no se realizó ninguna cirugía.

## RESULTADOS

Todos los pacientes se sometieron posteriormente a cirugía de Glenn (anastomosis cavo pulmonar superior) a una mediana de edad de 9 meses RI [6-13].

En la revisión previa a la cirugía de Fontan, casi la mitad de los pacientes (49%) se encontraban en clase funcional II según la NYHA, la mayoría (87%) no presentaban disfunción ventricular y el 52% no tenían insuficiencia de la válvula auriculoventricular (AV) sistémica. 4 pacientes (6,3%) presentaban disfunción ventricular moderada o grave y 9 pacientes (14%) insuficiencia de la válvula AV moderada o grave. 14 pacientes (22%) tenían flujo pulmonar anterógrado.

La mediana de saturación de O<sub>2</sub> fue de 84% y la de Hb de 16,5g/dl.

El resumen de las características descritas se presenta en la **tabla 4**.

### **1.2 Características hemodinámicas.**

La mediana de tiempo entre el cateterismo y la cirugía de Fontan fue de 4 meses [2-7,8].

En un 58% se realizó algún tipo de intervencionismo en el cateterismo, siendo en la mayoría embolización de colaterales aorto-pulmonares (44%), veno-venosas (13%) o ambas (9%) y en un 25% se realizó angioplastia de las ramas pulmonares.

Los resultados del estudio hemodinámico se presentan en la **tabla 5**.

## RESULTADOS

Tabla 4. Características clínicas y ecocardiográficas basales de la población previo a la cirugía de Fontan.

Características de la población previo al Fontan		n = 64
Sexo mujer n(%)		32 (50)
Edad en el Fontan (meses)		58,5 [47,3-72,8]
Peso en el Fontan (Kg)		16,7 [14,5-19]
SVIH n(%)		16 (25)
AT n(%)		14 (21)
Ventrículo único de doble entrada n(%)		12 (19)
Atresia pulmonar con septo íntegro n(%)		5 (8)
Canal AV completo disbalanceado n(%)		3 (4,6)
Anomalía de Ebstein n(%)		2 (3)
Otras n(%)		12 (19)
Tipo de ventrículo n(%)		
- Derecho		23 (36)
- Izquierdo		31 (48)
- 2 Ventriculos		9 (14)
- Ventrículo indeterminado		1 (1,6)
Cirugía en periodo neonatal n(%)		
- No		15 (23,4)
- Fístula sistémico-pulmonar		25 (39,1)
- Norwood		18 (28,1)
- Otra		6 (9,4)
Heterotaxia n(%)		6 (9,4)
Clase funcional n = 63 (%)		
- I		12 (19)
- II		31 (49)
- III		20 (32)
- IV		0
Disfunción ventricular n = 63 (%)		
- No		55 (87,3)
- Leve		4 (6,3)
- Moderada-grave		4 (6,3)
Insuficiencia de la válvula AV sistémica n = 63(%)		
- No		33 (52,4)
- Leve		21 (33,3)
- Moderada-grave		9 (14,3)
Hb (g/dl)		16,5 [15,9-17,6]
SatO2 (%)		84 (80-86)

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. AV, auriculoventricular. Hb, hemoglobina. SatO2, Saturación de Oxígeno. SVIH, Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico

En todos los pacientes se realizó una angiografía en la aorta y en la vena cava superior como parte del estudio preFontan para valorar la anatomía de las ramas

## RESULTADOS

pulmonares y la presencia de colaterales aortopulmonares y veno-venosas. Se realizó el Índices de Nakata con una mediana de 228,5 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> y el Índice de McGoon con una mediana de 2. Se detectó distorsión de ramas pulmonares en el 30%, todos los pacientes presentaban colaterales aortopulmonares, siendo de grado III en la mitad de ellos, y colaterales veno-venosas en 30 pacientes (47%).

Se estimó en todos los pacientes la presión del Fontan, con una mediana de 15mmHg.

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos del cateterismo previo a la cirugía de Fontan.

Parámetros hemodinámicos previos al Fontan		n = 64
PAU (mmHg)		8 [7-10]
PTDV (mmHg)		10 [9-12]
GTP		4 [2-4]
PMAP (mmHg)		12 [11-14]
RPAi (UWood·m <sup>2</sup> )		1 [0,7-1,4]
Índice de Nakata (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )		228,5 [185,5-285,8]
Índice McGoon		2 [1,6-2,4]
Colaterales Aortopulmonares n(%)		n = 58
- I		4 (7)
- II		7 (12)
- III		32 (55,2)
- IV		15 (26)
Colaterales veno-venosas		30 (47)
Distorsión de ramas pulmonares		20 (31,3)
Estimación de la presión del Fontan		15 [13-17,3]

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. GTP, gradiente transpulmonar. PAU, Presión de la aurícula única. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo. RPAi, resistencias pulmonares arteriales indexadas.

## RESULTADOS

### **1.3 Resultados de la cirugía y características de la evolución postoperatoria de la serie completa.**

Se realizó un Fontan tipo conducto extracardiaco en la mayoría de los pacientes (89%) (realizados entre los años 2001 y 2018), y en el resto (11%) un Fontan tipo túnel lateral (todos ellos entre los años 2000 y 2008). En 25 pacientes se hizo fenestración, 5 de ellos eran túnel lateral y 20 eran conducto extracardiaco. El 76% de las cirugías de Fontan se realizaron con CEC, con una mediana de tiempo de CEC de 130 minutos, y sólo en 17 pacientes se realizó clampaje aórtico, con una mediana de tiempo de 63 minutos.

En 18 pacientes se realizó un procedimiento quirúrgico asociado, siendo en la mayoría de ellos (9) plastia de las ramas pulmonares y en 5 de ellos ligadura del flujo anterógrado; en el resto se realizó plastia de la válvula AV y reparación del arco aórtico.

La mediana de presión del Fontan en el postoperatorio fue de 15 mmHg, y del GTP de 6 mmHg. No se detectó una correlación estadísticamente significativa entre la estimación de la presión del Fontan en el cateterismo y la presión de Fontan en el postoperatorio.

Los pacientes presentaron una mediana de tiempo de intubación de 17 horas, y de estancia en UCIP de 6 días. La mediana de duración de los drenajes transtorácicos fue de 11,5 días y la mediana de estancia hospitalaria fue de 21 días.

Únicamente 1 paciente falleció en el postoperatorio inmediato, lo que supone una mortalidad precoz (a < de 30 días de la cirugía) del 1,6%.

Los resultados de la cirugía y de evolución postoperatoria se resumen en la **tabla 6 y 7** respectivamente.

## RESULTADOS

### 1.4 Eventos durante el seguimiento.

Todos los pacientes mantuvieron un seguimiento en consultas externas periódico, con control clínico, ecocardiográfico y analítico.

Tras una mediana de seguimiento (tras la realización del Fontan) de 7,2 años, 3 pacientes desarrollaron enteropatía pierdeproteínas (EPP), en 6 pacientes (10%) apareció algún grado de bloqueo aurículoventricular que precisó de implante de un marcapasos y en 7 (12%) pacientes aparecieron arritmias auriculares.

En 48 pacientes se realizó periódicamente screening de enfermedad hepática asociada al Fontan (EHCF), detectándose signos ecográficos de afectación en 10 pacientes (21%).

Tabla 6. Características de la cirugía de Fontan

Características de la cirugía	n=64
Tipo de Fontan	
- TL	7 (11)
- Conducto EC	57 (89)
Fenestración n(%)	25 (39)
Cirugía bajo CEC n(%)	49 (76,6)
Tiempo de CEC (minutos) (n=49)	130 (108,3-164,8)
Clampaje aórtico	17 (73)
Tiempo de clampaje (minutos) (n=17)	63 (48-108)
Procedimiento quirúrgico asociado n(%)	18 (28%)
Presión Fontan (mmHg)	15 (13-17)
GTP	6 (5-8)

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. CEC, circulación extracorpórea. GTP, gradiente transpulmonar.

## RESULTADOS

Tabla 7. Características de la evolución postoperatoria

Evolución postoperatoria	n=64
Tiempo VMC (horas)	17 [7-27,8]
Tiempo estancia UCIP (días)	6 [4-9]
Tiempo drenajes torácicos (días)	11,5 [8-19,5]
Tiempo estancia hospitalaria (días)	21 [15-29]
Fallecimiento precoz n(%)	1 (1,6)

Los datos se expresan en forma de mediana (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. VMC, ventilación mecánica convencional.

La mortalidad global en nuestra serie fue del 9,4% o, dicho de otra manera, el 90,6% de los pacientes seguían con vida al finalizar el estudio. Uno de los pacientes se derivó a trasplante y falleció en el postoperatorio del mismo.

Estos datos se resumen en la **tabla 8**.

Tabla 8. Eventos durante el seguimiento en toda la población.

Evento	n=64
Seguimiento (años)	7,2 [3,3-10,2]
Fallecimiento n(%)	6 (9,4)
Trasplante cardiaco n(%)	1 (1,6)
Enteropatía pierdeproteínas n(%)	3 (5,2)
Arritmias auriculares n(%)	7 (12)
Marcapasos n(%)	6 (10,3)
EHCF n(%)	10 (21)

Los datos se expresan en forma de n(%) o mediana [rango intercuartílico]. EHCF, enfermedad hepática asociada a la cirugía de Fontan.

## RESULTADOS

### **1.5 Características de la población según la evolución postoperatoria.**

En 19 pacientes (30%) el postoperatorio fue favorable, frente a 45 (70%) que presentaron un postoperatorio complicado.

#### **1.5.1 Características clínicas y ecocardiográficas**

Los pacientes con postoperatorio complicado eran más mayores en el momento de la cirugía de Fontan (**Figura 25A**), fueron en mayor porcentaje pacientes con SVIH y por tanto con cirugía de Norwood neonatal. El resto de variables no presentaron diferencias y se expresan en la **tabla 9**.

En cuanto a la clínica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien se observó una tendencia en cuanto a que los pacientes en peor clase funcional tuvieron un postoperatorio complicado.

En las variables del estudio ecocardiográfico previo al Fontan, no se alcanzó significación estadística pero sí se objetivó una tendencia a presentar un postoperatorio complicado cuanto peor era la función ventricular o la severidad de la insuficiencia (**Tabla 9**).

#### **1.5.2 Características hemodinámicas**

Los pacientes con peor postoperatorio presentaron índices de Nakata y McGoon más bajos ( $p < 0,002$ ) (**Figura 25B**) (**Tabla 10**). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en los registros de presión ni en la presencia de colaterales aortopulmonares o venovenosas, pero sí una tendencia a que los pacientes con peor postoperatorio tenían un GTP más elevado.

## RESULTADOS

Tabla 9. Características clínicas y ecocardiográficas de la población segmentada en función de la evolución del postoperatorio

Características de la población previo al Fontan	Postoperatorio favorable n=19	Postoperatorio complicado n=45	p
Sexo (mujer) n(%)	8 (42)	24 (53)	0,413
<b>Edad en el Fontan (meses)</b>	50 [42-65]	62 [53,5-74,5]	<b>0,029</b>
Peso en el Fontan (Kg)	15,7 [14-17,2]	17 [15-19,5]	0,107
<b>SVIH n(%)</b>	1 (5,3)	15 (33,3)	<b>0,025</b>
Tipo de ventrículo n(%)			0,317
- Derecho	4 (21)	19 (42,2)	
- Izquierdo	11 (58)	20 (44,4)	
- 2 Ventrículos	4 (21)	5 (11,1)	
- Ventrículo indeterminado	0	1 (2,2)	
<b>Cirugía en periodo neonatal n(%)</b>			<b>0,022</b>
- No	5 (26,3)	10 (22,2)	
- Fístula sistémico-pulmonar	12 (63,2)	13 (29)	
- Norwood	1 (5,3)	17 (38)	
- Otra	1 (5,3)	5 (11)	
Heterotaxia n(%)	2 (10,5)	4 (8,9)	1,000
Clase funcional n(%)		n=44	0,198
- I	6 (31,6)	6 (13,3)	
- II	9 (47,4)	22 (49)	
- III-IV	4 (21,1)	16 (35,6)	
Disfunción ventricular n(%)			0,377
- No	18 (94,7)	37 (82)	
- Leve	1 (5,3)	3 (6,7)	
- Moderada-grave	0	4 (9)	
Insuficiencia de la válvula AV sistémica n(%)		n=44	0,193
- No	13 (68,4)	20 (44,4)	
- Leve	5 (26,3)	16 (35,6)	
- Moderada-grave	1 (5,3)	8 (17,8)	
Hb (g/dl)	16,3 [15,8-17,8]	16,6 [15,9-17,6]	0,835
SatO2	83 [78-85]	84 [80-86]	0,578

Los datos se expresan en forma de mediana rango [intercuartílico] para las variables cuantitativas. AV, aurículoventricular. Hb, hemoglobina. SatO2, saturación de oxígeno. SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

## RESULTADOS

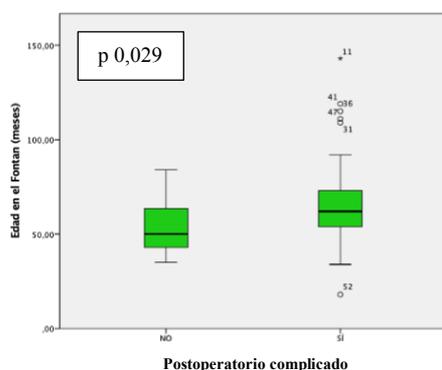


Figura 25A. Diagrama de cajas que representa la relación de la edad en el Fontan con la evolución postoperatoria.

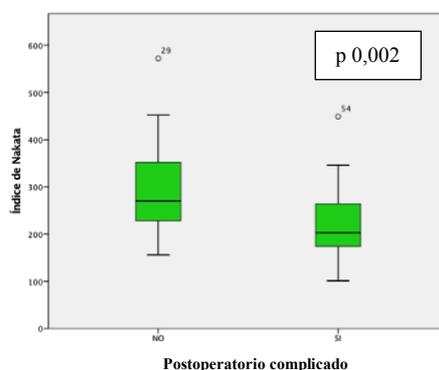


Figura 25B. Diagrama de cajas que representa la relación del Índice de Nakata con la evolución postoperatoria.

Tabla 10. Parámetros hemodinámicos del cateterismo previo a la cirugía de Fontan en la población segmentada según la evolución postoperatoria.

Estudio hemodinámico previo al Fontan	Postoperatorio favorable (n=19)	Postoperatorio complicado (n=45)	p
PAU (mmHg)	8 [8-10]	8 [6-11]	0,847
PTDV (mmHg)	10 [9-11]	10 [8-12]	0,597
GTP	3 [2-4]	4 [2,5-4,5]	0,161
PMAP (mmHg)	11 [11-12]	12 [11-14,5]	0,164
RPAi (UWood·m <sup>2</sup> )	0,8 [0,5-1,3]	1,1 [0,8-1,5]	0,093
<b>Índice de Nakata (mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>270 [224-394]</b>	<b>203 [172,5-267]</b>	<b>0,002</b>
<b>Índice McGoon</b>	<b>2,4 [2,1-2,5]</b>	<b>1,9 [1,5-2,2]</b>	<b>0,002</b>
Colaterales Aortopulmonares n=58(%)			0,600
- I	1 (5,3)	3 (7,7)	
- II	3 (15,8)	4 (10,3)	
- III	12 (63,2)	20 (51,3)	
- IV	3 (15,8)	12 (30,8)	
Colaterales veno-venosas n(%)	11 (58)	19 (42,2)	0,254
Distorsión de ramas pulmonares n(%)	8 (42)	12 (26,7)	0,227
Presión estimada del Fontan (mmHg)	15 [12-16,8]	15,1 [13-17,8]	0,119

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. GTP, gradiente transpulmonar. PAU, Presión de la aurícula única. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo. RPAi, resistencias pulmonares arteriolares indexadas.

## RESULTADOS

### 1.5.3 Características de la cirugía de Fontan

Entre los pacientes que presentaron un postoperatorio complicado, había un mayor número de cirugías con fenestración del Fontan, y se objetivó una tendencia a que fueran cirugías realizadas bajo CEC y con tiempos de CEC más prolongados. En el resto no encontramos diferencias significativas (**Tabla 11**).

Tabla 11. Características de la cirugía de Fontan en la población segmentada según la evolución postoperatoria.

Características de la cirugía	Postoperatorio favorable (n=19)	Postoperatorio complicado (n=45)	p
Fontan tipo Conducto extracardiaco n(%)	18 (94,7)	39 (86,7)	0,664
<b>Fenestración n(%)</b>	<b>2 (10,5)</b>	<b>23 (51,1)</b>	<b>0,002</b>
Cirugía bajo CEC n(%)	12 (63,2)	37 (82,2)	0,117
Tiempo de CEC (minutos)	118 [105,5-145,3]	138 [108-174]	0,059
Clampaje aórtico n(%)	3 (15,8)	14 (31,1)	0,205
Tiempo de clampaje (minutos)	16 [15-43]	64,5 [49,5-116,5]	0,116
Presión Fontan (mmHg)	15 [13-16]	15 [13-17]	0,787

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. CEC, circulación extracorpórea.

### 1.6 Predictores de evolución postoperatoria

En el análisis de regresión logística univariada en función de la presencia o no de un postoperatorio complicado obtuvimos que el SVIH y los Índices de Nakata y McGoon bajos fueron predictores de tener un postoperatorio complicado de manera estadísticamente significativa. Además, encontramos diferencias con  $p < 0,2$  en las siguientes características: haber precisado cirugía neonatal, tener mayor edad en el momento de realizar el Fontan, tener insuficiencia de la válvula AV, mayores tiempos de

## RESULTADOS

CEC, gradiente transpulmonar elevado, PMAP elevada, RPAi elevadas, mayor peso y mayor presión estimada del Fontan.

Con estas variables, se realizó un análisis multivariado, con el siguiente resultado: la presencia de SVIH (OR 793,93 95% IC [3,92-160.667,33],  $p= 0,014$ ), la edad (OR 1,37 por cada mes; 95% IC [1,01-1,87],  $p= 0,046$ ) y el gradiente transpulmonar en el cateterismo preFontan (OR 14,86 95% IC [1,82-121,18],  $p=0,012$ ) permanecieron como predictores independientes de postoperatorio complicado; mientras que el índice de Nakata (OR 0,94; 95% IC [0,891-0,995],  $p= 0,031$ ) se comportó como protector independiente del desarrollo de un postoperatorio complicado.

Los resultados se resumen en la **tabla 12**.

### **1.7 Características de la población según la mortalidad**

En nuestra serie, 1 paciente falleció en el postoperatorio inmediato (se trataba de un SVIH, que precisó en la cirugía de Fontan reparación del arco aórtico y ECMO a la salida de CEC, con complicación neurológica grave decidiéndose finalmente adecuación del esfuerzo terapéutico; en el diagnóstico postcirugía se objetivaron múltiples fístulas arteriovenosas pulmonares) y 5 pacientes fallecieron en el seguimiento (2 de ellos sufrieron una muerte súbita en su domicilio, uno falleció en el postoperatorio de una resección de un lóbulo pulmonar, uno en la cirugía de trasplante cardiaco en el año 2015 y otro consecuencia de insuficiencia cardiaca avanzada en contexto de fracaso del Fontan en el año 2010).

Las características clínicas y ecocardiográficas, hemodinámicas y operatorias de la población se resumen en las **tablas 13, 14 y 15** respectivamente.

## RESULTADOS

Los pacientes que fallecieron presentaban mayor grado de disfunción ventricular y niveles mas bajos de saturación de oxígeno.

Con respecto a las variables hemodinámicas, hay que destacar que los pacientes que fallecían presentaban una tendencia a presentar una PMAP mas elevada en el cateterismo previo (15 vs 12;p 0,07).

Tabla 12. Regresión logística binaria uni y multivariada para el estudio de la evolución postoperatoria.

Variable	p (univariado)	p (multivariado)	OR	IC 95%	
				Inf	Sup
<b>SVIH</b>	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	<b>793,93</b>	<b>3,92</b>	<b>160.667</b>
Tipo de ventrículo	0,15				
Cirugía neonatal	0,06				
Heterotaxia	0,83				
<b>Edad en el Fontan*</b>	<b>0,06</b>	<b>0,04</b>	<b>1,37</b>	<b>1,01</b>	<b>1,87</b>
Peso en el Fontan	0,19	0,10	0,57	0,29	1,11
Insuficiencia de la válvula AV	0,08				
Disfunción ventricular	0,23				
SatO2	0,68				
PTDV	0,49				
PMAP	0,15				
<b>GTP</b>	<b>0,18</b>	<b>0,01</b>	<b>14,86</b>	<b>1,82</b>	<b>121,18</b>
RPAi	0,09				
Estimación de la presión del Fontan	0,16	0,05	0,51	0,25	1,001
<b>Índice de Nakata</b>	<b>0,00</b>	<b>0,03</b>	<b>0,94</b>	<b>0,89</b>	<b>0,99</b>
<b>Índice de McGoon</b>	<b>0,01</b>				
Tipo de Fontan	0,36				
Clampaje aórtico	0,21				
Tiempo de clampaje aórtico	0,11				

\*Por cada mes de retraso en la realización del Fontan.

AV, aurículoventricular. GTP, gradiente transpulmonar. PAU. Presión de la aurícula única. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo. RPAi, resistencias pulmonares arteriolares indexadas. SatO2, saturación de oxígeno. SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

## RESULTADOS

En cuanto a las características de la cirugía, los pacientes que fallecieron presentaron con mayor frecuencia un Fontan tipo túnel lateral ( $p=0,007$ ) y una cirugía con clampaje aórtico en mayor número de casos ( $p=0,03$ ). No encontramos diferencias en el resto de variables.

En el seguimiento, entre los pacientes que fallecieron, hubo mayor incidencia de EPP ( $p=0,014$ ) y de arritmias auriculares ( $p=0,001$ ). Las curvas de Kaplan-Meier en este grupo demostraron una mayor mortalidad en los pacientes que desarrollaron EPP y arritmias auriculares en el seguimiento (Log-rank  $p=0,002$  y  $p=0,000$  respectivamente) (**Figura 26**). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de marcapasos ( $p=0,57$ ).

### **1.8 Predictores de mortalidad**

En la regresión de Cox univariada para determinar predictores de mortalidad obtuvimos que la heterotaxia, la disfunción ventricular, la Saturación de O<sub>2</sub> y la PMAP fueron predictores de mortalidad de manera estadísticamente significativa. Estas variables junto con aquellas que presentaban una  $p < 0,2$  (SVIH, mayor peso, insuficiencia de la válvula AV, mayor cifra de Hb y GTP, Fontan tipo túnel lateral, cirugía con clampaje aórtico, mayor presión del Fontan en el postoperatorio y desarrollo en la evolución de enteropatía pierdepoteínas y de arritmias auriculares) se incluyeron en el modelo multivariado.

## RESULTADOS

Tabla 13. Características clínicas y ecocardiográficas en la población segmentada en función de la mortalidad

Variables	Fallecido n=6	Vivo n=58	p
Edad en el Fontan	60 [36-83]	58,5 [48,7-72]	0,871
Peso en el Fontan	15,7 [12,1-18,6]	16,6 [15-19]	0,362
SVIH	3 (50)	13 (22,4%)	0,161
Tipo de ventrículo n(%)			0,353
- VD	4 (66)	19 (33)	
- VI	1 (17)	30 (51)	
- Indeterminado	0	1 (2)	
- 2 ventrículos	1 (17)	8 (14)	
Cirugía neonatal n(%)			0,410
- No	2 (33,3)	13 (22,4)	
- Fístula	1 (16,7)	24 (41,4)	
- Norwood	3 (50)	15 (25,9)	
- Otra		6 (10,3)	
Heterotaxia	2 (33,3)	4 (7)	0,091
<b>Disfunción ventricular</b>		n=57	<b>0,003</b>
- No	0	52 (91)	
- Leve	3 (50)	4 (7)	
- Moderada	3 (50)	1 (1,8)	
- Grave	0	0	
Insuficiencia de la válvula AV n(%)			0,146
- No	1 (16,7)	32 (56)	
- Leve	3 (50)	18 (31,6)	
- Moderada	2 (33,3)	7 (12,3)	
Hb (g/dl)	16,8 [16,4-19,1]	16,5 [15,8-17,3]	0,111
<b>SatO2 preFontan</b>	<b>78,5 [73-83]</b>	<b>84 [80-86]</b>	<b>0,031</b>

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. AV, aurículoventricular. Hb, hemoglobina. SatO2, saturación de oxígeno. SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

La presencia de disfunción ventricular (HR 9,47 95% IC [2,30-39,01],  $p=0,002$ ) y el GTP (HR 2,05 por cada unidad; 95% IC [1,03-4,08],  $p=0,04$ ) permanecieron en la ecuación como predictores independientes de mortalidad y la SatO2 (HR 0,744 por cada unidad 95% IC [0,57-0,96],  $p=0,026$ ) como protector independiente de mortalidad.

## RESULTADOS

Por último, las curvas de Kaplan Meier mostraron una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes con menor saturación de oxígeno (Log-Rank  $p=0.002$ ), mayor disfunción ventricular (Log-Rank  $p=0.000$ ) (**Figura 27**), mayor PMAP (Log-Rank  $p=0.008$ ) y mayor GTP (Log-Rank  $p=0.011$ ) (**Figura 28**).

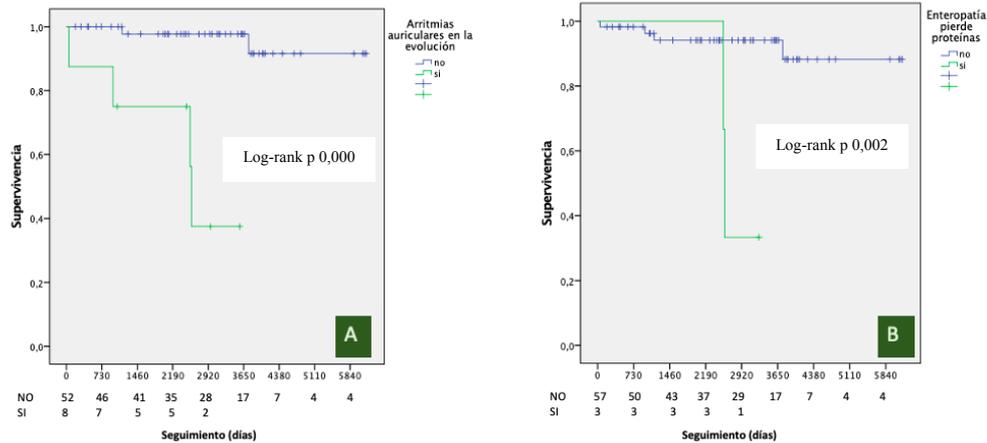


Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en función de: A. Arritmias auriculares y B. Enteropatía pierdeproteínas.

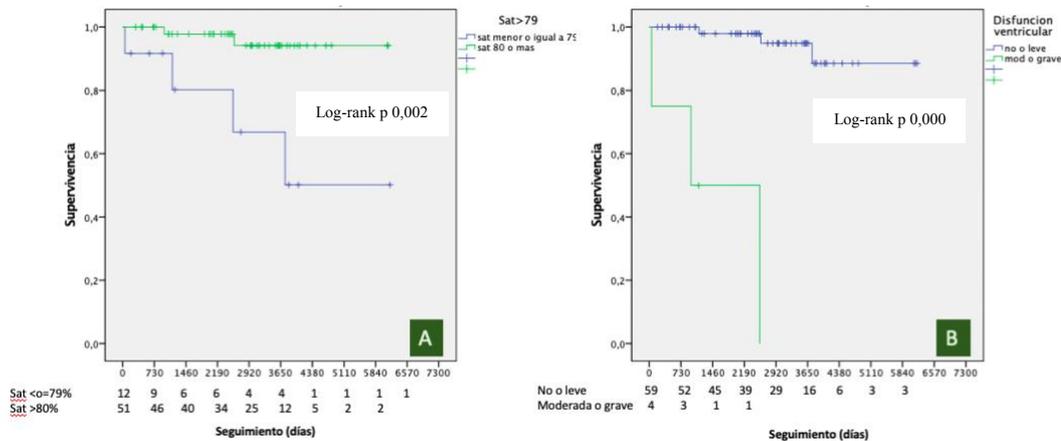


Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en función de: A. Saturación > 80% o ≤ 79%, y B. Disfunción ventricular ausente/leve o moderada/grave.

## RESULTADOS

Tabla 14. Características hemodinámicas de los pacientes en la población segmentada según la mortalidad.

Variables	Fallecido n=6	Vivo n=58	p
PAU (mmHg)	10 [7,5-12,5]	8 [7-10]	0,29
PTDV (mmHg)	10 [8,8-12]	10,5 [9,5-15,5]	0,39
GTP	4,5 [3-6]	4 [2-4]	0,19
PMAP	15 [11,5-16,3]	12 [11-13]	0,07
RPAi	0,95 [0,69-1,2]	1 [0,67-1,5]	0,31
Índice de Nakata	203,5 [172-281,5]	234 [185,2-287,2]	0,52
Índice McGoon	2 [1,1-2,6]	2 [1,6-2,3]	0,90
Distorsión de ramas pulmonares n(%)	2 (33,3)	31 (31)	1,00
Colaterales aorto-pulmonares			0,61
- I	0	4 (7,4)	
- II	0	7 (13)	
- III	2 (50)	30 (55,6)	
- IV	2 (50)	13 (24,1)	
Colaterales veno-venosas	4 (66,7)	26 (45)	0,32
Presión estimada del Fontan	17 [13-21]	15 [13-17]	0,35

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. GTP, gradiente transpulmonar. PAU. Presión de la aurícula única. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo. RPAi, resistencias pulmonares arteriolares indexadas.

## RESULTADOS

Tabla 15. Características de la cirugía de Fontan en la población segmentada según la mortalidad

Variables	Fallecido n=6	Vivo n=58	p
<b>Fontan tipo conducto Extracardiaco n(%)</b>	3 (50)	54 (93)	<b>0,01</b>
Fenestración n(%)	3 (50)	22 (38)	0,67
Cirugía bajo CEC n(%)	6 (100)	43 (74)	0,32
<b>Clampaje aórtico n(%)</b>	4 (66,7)	13 (22,4)	<b>0,04</b>
Tiempo de CEC	110 [108,5-249,5]	131 [104-158]	0,74
Tiempo de clampaje aórtico	86 [49-119,5]	63 [32-100]	0,38
Presión del Fontan	15 [13,5-19]	15 [13-17]	0,51

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. CEC, circulación extracorpórea.

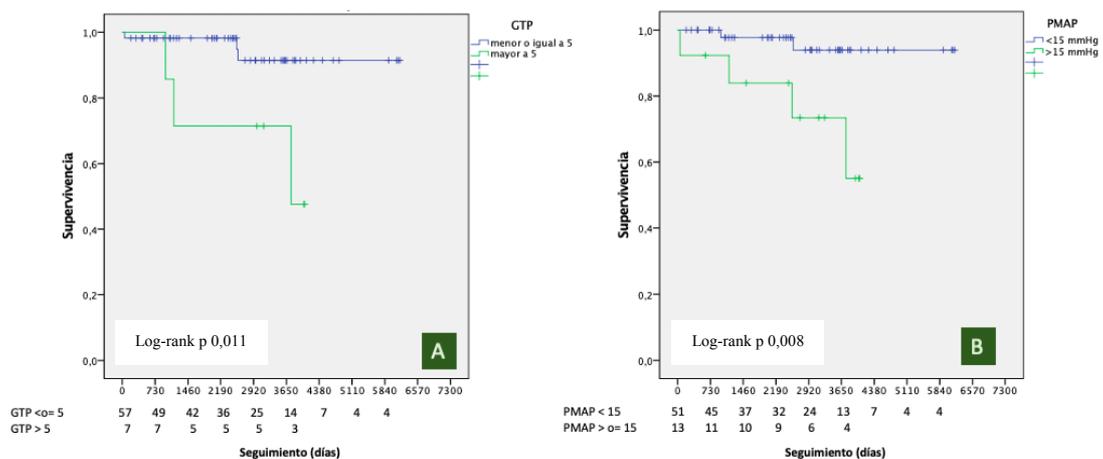


Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en función de: A. GTP  $\leq 5$  y B. PMAP  $\geq 15$  mmHg.

## **2. Estudio de la serie en base a la presencia de hipertensión pulmonar.**

En 13 pacientes (20%) de nuestra serie se objetivó HP (PMAP  $\geq$  15mmHg) con los datos obtenidos del cateterismo previo a la cirugía de Fontan de acuerdo a los criterios clásicos de Choussat y Fontan.

### **2.1 Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes en función de la presencia o no de HP.**

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional, puesto que el 69% de los pacientes con HP se encontraban en clase funcional III frente al 22% de los pacientes sin HP (p 0,003). Además, los pacientes con HP tenían saturaciones de O<sub>2</sub> más bajas previo a la cirugía de Fontan (mediana de 79 frente a mediana de 84, p=0,007). No encontramos diferencias en cuanto al resto de variables.

En el estudio ecocardiográfico, en el grupo de pacientes con HP se objetivó un mayor grado de severidad de la insuficiencia de la válvula AV (el 31% presentaba insuficiencia moderada de la válvula AV frente al 10% de pacientes sin HP, p=0,04) y una tendencia a presentar peor función ventricular (el 15% presentaban disfunción ventricular moderada frente al 4 % de pacientes sin HP, p=0,159).

El estudio completo se resume en la **tabla 16**.

## RESULTADOS

Tabla 16. Características clínicas y ecocardiográficas de la población segmentada según la presencia o no de HP.

Variables	HP n=13	No HP n=51	p
Edad en el Fontan	61 [46,5-67,5]	58 [48-75]	0,732
Peso en el Fontan	15,5 [13,5-19]	17 [15-19]	0,232
SVIH n(%)	6 (40)	41 (80,4)	0,072
Tipo de ventrículo n(%)			0,206
- VD	5 (3,5)	18 (35,3)	
- VI	4 (30,8)	27 (52,9)	
- Indeterminado	0	1 (2)	
- 2 ventrículos	4 (30,8)	5 (9,8)	
Cirugía neonatal n(%)			0,117
- No	1 (7,7)	14 (27,5)	
- Fístula	4 (30,8)	21 (41,2)	
- Norwood	5 (38,5)	13 (25,5)	
- Otra	3 (23)	3 (5,8)	
Heterotaxia n(%)	1 (7,7)	5 (9,8)	1,000
<b>Clase funcional n(%)</b>		n=50	<b>0,003</b>
- I	0	12 (24)	
- II	4 (31)	27 (54)	
- III	9 (69)	11 (22)	
- IV	0	0	
Disfunción ventricular		n=50	0,308
- No	10 (76,9)	45 (90)	
- Leve	1 (7,7)	3 (6)	
- Moderada	2 (15,4)	2 (4)	
- Grave	0	0	
Insuficiencia de la válvula AV n(%)		n=50	0,09
- No	4 (30,8)	29 (58)	
- Leve	5 (38,5)	16 (32)	
- Moderada	4 (30,8)	5 (10)	
Hb (g/dl)	16,2 [15,3-18,1]	16,6 [15,9-17,2]	0,563
<b>SatO2 preFontan</b>	79 [77-85]	84 [80-86]	<b>0,007</b>

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. AV, aurículoventricular. Hb, hemoglobina. HP, hipertensión pulmonar. VD, ventrículo derecho. VI, ventrículo izquierdo. SatO2, saturación de oxígeno. SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

## RESULTADOS

### **2.2 Características hemodinámicas, operatorias y postoperatorias en función de la presencia o no de HP.**

En los datos hemodinámicos, no encontramos diferencias entre ambos grupos en los índices de Nakata, McGoon ni en la presencia o no de colaterales aorto-pulmonares o veno-venosas.

Sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en la presión estimada del Fontan [mediana 19 RI [18-22] vs mediana 14 RI [12,4-16], p 0,000], aunque ésta no se encontró posteriormente en la presión real del Fontan tras la cirugía (**Tabla 17**).

Con respecto a la cirugía, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de Fontan realizado, pero sí una tendencia a que más pacientes con HP se fenestraron (61% vs 33%, p=0,07). Tampoco encontramos diferencias en el número de pacientes en que la cirugía se realizó bajo CEC o con clampaje aórtico, pero sí una tendencia a mayores tiempos de CEC en el grupo de pacientes con HP [mediana 157 RI [109-222] vs mediana 129 RI [104-154], p 0,07] (**Tabla 18**).

En el postoperatorio, los pacientes con HP estuvieron más tiempo en UCIP [mediana 9 días RI [5,5-14] vs mediana 5 RI [4-8], p 0,023] y más tiempo intubados [mediana 48 horas RI [9,5-49,5] vs mediana 15 RI [7-24], p 0,046], pero no hubo diferencias significativas en los tiempos de drenajes transtorácicos ni de estancia hospitalaria.

Sólo 1 paciente falleció en el postoperatorio inmediato, y tenía HP (**Tabla 19**).

## RESULTADOS

Tabla 17. Características hemodinámicas de la población segmentada según la presencia o no de HP.

Variables	HP n=13	No HP n=51	p
Índice de Nakata	206 [186-286,5]	235 [180-287]	0,745
Índice McGoon	1,77 [1,60-2,65]	2,03 [1,6-2,3]	0,605
Distorsión de ramas pulmonares n(%)	4 (31)	16 (31)	1,00
Colaterales aorto-pulmonares n=58 (%)			0,713
- I	0	4 (8,5)	
- II	2 (18,2)	5 (10,6)	
- III	6 (54,5)	26 (55,3)	
- IV	3 (27,3)	12 (25,5)	
Colaterales veno-venosas	7 (53,8)	23 (45%)	0,574
<b>Presión estimada del Fontan</b>	19 [18-22]	14 [12,4-16]	<b>0,000</b>

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. HP, hipertensión pulmonar.

### 2.3 Evolución de los pacientes en función de la presencia o no de HP.

En el seguimiento, 4 pacientes con HP fallecieron, lo que condiciona una mortalidad del 31% frente al 4% en los pacientes sin HP (p=0,011) .

Existe además una tendencia a un mayor desarrollo de EPP (15% vs 2 %, p=0,094), pero no encontramos diferencias en la presencia o desarrollo de arritmias auriculares ni de EHCF (**Tabla 19**).

## RESULTADOS

Tabla 18. Características de la cirugía y del postoperatorio inmediato del Fontan en función de la presencia o no de HP.

Variables	HP n=13	No HP n=51	p
Fontan tipo conducto extracardiaco n(%)	11 (84,6)	46 (90,2)	0,623
Fenestración n(%)	8 (61,5)	17 (33,3)	0,063
Cirugía bajo CEC n(%)	10 (77)	39 (76,5)	1,000
Clampaje aórtico n(%)	5 (38,5)	12 (23,5)	0,305
Tiempo de CEC (n=39)	157 [109-222]	129 [104-154]	0,076
Tiempo de clampaje aórtico (n=12)	63 [51-118]	63,5 [24-100]	0,487
Presión del Fontan	15 [12,2-16,7]	15 [13-17]	0,857
<b>Tiempo VMC (horas)</b>	48 [9,5-49,5]	15 [7-24]	<b>0,046</b>
<b>Tiempo estancia UCIP (días)</b>	8 [5,5-14]	5 [4-8]	<b>0,023</b>
Tiempo drenajes torácicos (días)	15 [10,5-21]	11 [8-17]	0,255
Tiempo estancia hospitalaria (días)	26 [18-32,5]	20 [15-27]	0,142
Postoperatorio malo	11 (85)	34 (67)	0,312
Fallecimiento precoz n(%)	1 (7,7)	0	0,203

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. CEC, circulación extracorpórea. HP, hipertensión pulmonar. UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. VMC, ventilación mecánica convencional.

Tabla 19. Evolución de los pacientes en función de la presencia a no de HP

Variables	HP n=13	No HP n=49	p
<b>Fallecimiento n(%)</b>	4 (31)	2 (4)	<b>0,013</b>
Trasplante cardiaco n(%)	0	1 (2)	1,000
Enteropatía pierdeproteínas n(%)	2 (15,4)	1 (2)	0,115
Arritmias auriculares n(%)	3 (23)	5 (10,6)	0,353
Marcapasos n(%)	2 (15,4)	4 (8,5)	0,602
EHAF n(%)	2 (25)	8 (20)	0,666

Los datos se expresan en forma de n(%). EHAF, enfermedad hepática asociada a la cirugía de Fontan. EVPH, enfermedad vascular pulmonar hipertensiva. HP, hipertensión pulmonar.

#### **2.4 Características de los pacientes con HP en función de si recibieron o no tratamiento con vasodilatador pulmonar**

De los 13 pacientes con HP diagnosticada en el cateterismo previo al Fontan, 4 (30%) recibieron vasodilatador pulmonar tras el diagnóstico. 2 de ellos lo recibieron formando parte del ensayo clínico autorizado en nuestro centro para el uso de bosentán en pacientes univentriculares con PMAP  $\geq$  15mmHg en el cateterismo previo al Fontan y los otros 2 pacientes (ambos con cateterismo realizado en los años 2007 y 2010 respectivamente y por tanto fuera del ensayo clínico) recibieron sildenafil tras el cateterismo de acuerdo al criterio clínico y hemodinámico determinado por su médico responsable.

No existía ninguna diferencia significativa en las características basales, ni en los datos anatómicos, ni en la cirugía realizada entre el grupo que recibió vasodilatadores respecto al que no los recibió (**Tablas 20, 21 y 22**).

No encontramos diferencias significativas en el postoperatorio inmediato ni en el seguimiento entre ambos grupos (**Tabla 23**).

Sin embargo, sí es importante señalar en cuanto a la evolución que: ninguno de los pacientes con HP que recibió vasodilatador pulmonar presentó EPP (0 vs 22%,  $p=0,9$ ) ni falleció (0 vs 44%,  $p=0,9$ ).

## RESULTADOS

Tabla 20. Características de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.

Variables	Vasodilatador pulmonar n=4	No vasodilatador pulmonar n=9	p
Edad en el Fontan	60 [52,5-65,5]	62 [47-65]	0,840
Peso en el Fontan	16,1 [15,2-21,3]	14 [13,4-18]	0,330
SVIH n(%)	2 (50)	4 (44,4)	1,000
Tipo de ventrículo n(%)			0,850
- VD	2 (50)	3 (33,3)	
- VI	1 (25)	3 (33,3)	
- Indeterminado	0	0	
- 2 ventrículos	1 (25)	3 (33,3)	
Cirugía neonatal n(%)			0,459
- No	0	1 (11,1)	
- Fístula	1 (25)	3 (33,3)	
- Norwood	1 (25)	4 (44,4)	
Heterotaxia n(%)	0	1 (11,1)	1,000
Clase funcional n(%)			0,530
- I	0	0	
- II	2 (50)	2 (22,2)	
- III	2 (50)	7 (77,8)	
- IV	0	0	
Disfunción ventricular			0,208
- No	3 (75)	7 (78)	
- Leve	1 (25)	0	
- Moderada-grave	0	2 (22)	
Insuficiencia de la válvula AV n(%)			0,598
- No	2 (50)	2 (22,2)	
- Leve	1 (25)	4 (44,4)	
- Moderada-grave	1 (25)	3 (33,3)	
Hb (g/dl)	15,3 [14,9-15,8]	17,4 [16,1-18,5]	0,083
SatO2 preFontan	81,5 [79,5-83,5]	78 [76-85]	0,476

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. AV, auriculoventricular. Hb, hemoglobina. HP, hipertensión pulmonar. VD, ventrículo derecho. VI, ventrículo izquierdo. SatO2, saturación de oxígeno. SVIH, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

## RESULTADOS

Tabla 21. Características hemodinámicas de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.

Variables	Vasodilatador pulmonar n=4	No vasodilatador pulmonar n=9	p
PAU (mmHg)	11,5 [10-13]	11 [10-12]	0,825
PTDV (mmHg)	15 [12-17]	11 [10-13]	0,253
GTP	5 [4,5-5,5]	4 [3-6]	0,600
PMAP	16,5 [15,5-17,5]	15 [15-16]	0,330
RPAi	1,5 [1,1-1,9]	0,99 [0,9-1,2]	0,315
Índice de Nakata	243 [169-295]	206 [187-260]	0,825
Índice McGoon	2,1 [1,6-2-7]	1,8 [2,5-1,6]	0,981
Distorsión de ramas pulmonares n(%)	1 (25)	3 (33,3)	1,000
Colaterales aorto- pulmonares n(%)			0,441
- I	0	0	
- II	0	2 (22,2)	
- III	3 (75)	3 (33,3)	
- IV	1 (25)	2 (22,2)	
Colaterales veno-venosas n(%)	1 (25)	6 (66,7)	0,266
Presión estimada del Fontan	19,5 [18,5-20,5]	19 [17,5-22]	0,626

Los datos se expresan en forma de n(%) para las variables cualitativas y de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. GTP, gradiente transpulmonar. HP, hipertensión pulmonar. PAU. Presión de la aurícula única. PMAP, presión media en la arteria pulmonar. PTDV, presión telediastólica del ventrículo. RPAi, resistencias pulmonares arteriolares indexadas.

## RESULTADOS

Tabla 22. Características operatorias de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.

Variables	Vasodilatador pulmonar n=4	No vasodilatador pulmonar n=9	p
Tipo de Fontan n(%)			
Conducto extracardiaco	4 (100)	2 (22)	1,000
Fenestración n(%)	3 (75)	5 (55,6)	1,000
Cirugía bajo CEC n(%)	3 (75)	7 (78)	1,000
Clampaje aórtico n(%)	1 (25)	4 (44,4)	1,000
Presión del Fontan	13,5 [11-20]	15 [13,5-16,5]	0,865

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. CEC, circulación extracorpórea.

Tabla 23. Características de la evolución postoperatoria y del seguimiento de los pacientes con HP segmentados en función de si recibieron o no tratamiento vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan.

Variables	Vasodilatador pulmonar n=4	No vasodilatador pulmonar n=9	p
Tiempo VMC (horas)	48 [33-51]	25 [7-48]	0,603
Tiempo estancia UCIP (días)	12,5 [9-25,5]	8 [5-10]	0,148
Tiempo drenajes torácicos (días)	15,5 [12-18,5]	15 [11-22]	0,608
Tiempo estancia hospitalaria (días)	29,5 [25,5-36]	25 [14-29]	0,416
Postoperatorio malo n(%)	4 (100)	7 (78)	1,000
Fallecimiento n(%)	0	4 (44,4)	0,228
Enteropatía pierdeproteínas n(%)	0	2 (22,2)	1,000
Arritmias auriculares n(%)	0	3 (33,3)	0,497
Marcapasos n(%)	0	2 (40)	1,000
EHCF n(%)	0	2 (40)	0,464

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartílico] para las variables cuantitativas. HP, hipertensión pulmonar. EHCF, enfermedad hepática asociada a la cirugía de Fontan. UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. VMC, ventilación mecánica convencional.

# DISCUSIÓN

Se trata del primer trabajo de un solo centro que evalúa, no sólo la evolución postoperatoria inmediata y a medio-largo plazo de los pacientes tras la cirugía de Fontan, si no también la implicación que la presencia de HP y el tratamiento con vasodilatador pulmonar previo a la operación de Fontan pueda tener en su evolución.

## 1. Evolución postoperatoria

El principal hallazgo en nuestra población con respecto a la evolución postoperatoria ha sido que la presencia de SVIH como cardiopatía de base, la edad (mayor) en el momento de la cirugía, el GTP más elevado y un Índice de Nakata bajo en el cateterismo previo a la cirugía fueron predictores independientes del desarrollo de un postoperatorio complicado.

Varios estudios han sido publicados buscando predictores de buena o mala evolución postoperatoria con el objetivo de mejorar esta situación en la medida de lo posible<sup>43,99,45,97</sup>.

En estos trabajos hasta el 75% de los pacientes tuvieron una evolución postoperatoria complicada, definida como estancias prolongadas > 14días<sup>97</sup>, hasta el 37% tuvieron tiempos de recuperación prolongada con más de 27 horas de VM, más de 10,5 días de drenajes torácicos y más de 5 días en UCIP<sup>45</sup> y hasta el 42% de los pacientes tuvieron derrames pleurales prolongados más de 14 días<sup>99</sup>. En nuestra serie, tomando como referencia lo publicado y las medianas de VM, tiempo de drenajes y de estancia en UCIP y hospitalaria total, definimos el postoperatorio complicado cuando

## DISCUSIÓN

permanecían  $\geq 24$ h intubados,  $\geq 5$ días en UCIP,  $\geq 14$  días con tubos de drenaje y  $\geq 21$ días ingresados, y de acuerdo con esto obtuvimos un 70% de pacientes con postoperatorio complicado, lo que supone una incidencia alta del mismo.

Con respecto a la cardiopatía de base, es importante recordar que el SVIH constituye una cardiopatía grave en la que existe un hipodesarrollo del VI, con presencia de atresia o estenosis crítica de las válvulas aórtica y mitral e hipoplasia de la aorta ascendente. Forma parte por tanto del grupo de cardiopatías que serán llevadas a la circulación de Fontan definitiva, y, en este caso, será el VD el que permanecerá como ventrículo sistémico. El pronóstico de esta cardiopatía ha sido evaluado por distintas series en su camino hasta el Fontan, siendo el primer estadio el de mayor riesgo<sup>115</sup>. La prevalencia de SVIH reportada en las distintas series varía desde el 2-5%<sup>69,30</sup> de unas hasta el 25-30%<sup>97,99,116</sup> en otras. Nuestra serie se sitúa en las de prevalencia elevada, con un 25% de los pacientes portadores de esta cardiopatía. Clásicamente, el SVIH se ha considerado uno de los factores que han determinado la peor evolución postoperatoria. Así lo demostró, entre otros, Rogers en la revisión de su serie de 771 pacientes<sup>117</sup>, en la que aquellos con SVIH presentaban estancia hospitalaria  $>14$ días y drenajes torácicos  $>14$ días. Esto no ha sido demostrado en otras series como en la de Sasaki<sup>97</sup> o la de Pundi<sup>30</sup>. En nuestra serie el SVIH se mantuvo como predictor independiente de una evolución postoperatoria complicada.

La edad de realización del Fontan ha ido modificándose a lo largo de las diferentes eras quirúrgicas y con la evolución de la técnica<sup>118</sup>. En nuestra serie, la mediana de edad de realización del Fontan fue a los 58 meses (4,8 años), algo superior a la reportada en series más modernas<sup>99,45</sup> que incluyen pacientes de similares características, pero menor que otras grandes series como la de Khairy<sup>69</sup>. De hecho, en

## DISCUSIÓN

los estudios iniciales, la realización del Fontan a menor edad era uno de los principales factores de mortalidad, probablemente en relación con las fases iniciales de la técnica quirúrgica<sup>118</sup>. Sin embargo, con el tiempo, la tendencia ha sido hacia la realización cada vez más precoz de la operación, sin objetivar aumento de la mortalidad<sup>119</sup>. La mayor edad se ha mantenido en nuestra serie como predictor independiente de postoperatorio complicado, contrariamente a lo reportado por otras series en las que los pacientes más jóvenes tenían tiempos de recuperación más prolongados<sup>99</sup>, pero congruente con lo publicado en las series más modernas<sup>96,97</sup>. De hecho, la realización del Fontan a una mayor edad se ha relacionado con un mayor desarrollo de colaterales aorto-pulmonares que sobrecargan todo el sistema de Fontan, no sólo aumentando la presión sino también provocando una sobrecarga de volumen<sup>43</sup>. Esta sobrecarga de volumen puede ser tan importante como suponer hasta el 30% del gasto cardiaco, como demuestra Latus<sup>120</sup> en su estudio publicado en el que se mide el impacto del flujo de colaterales por RM. Como reflexión por tanto indicar que la edad es una variable muy importante, puesto que es de las pocas sobre las que podemos intervenir, es decir, habría que intentar realizarlo lo antes posible.

En cuanto al resto de características clínicas, analíticas o ecocardiográficas de nuestros pacientes, sólo la presencia de insuficiencia de la válvula AV se relacionó con un postoperatorio complicado, pero finalmente ni esta ni ninguna otra se mantuvieron en el multivariado como predictores independientes, lo cual es similar a lo descrito por otros autores<sup>97</sup>.

La realización de un cateterismo previo a la cirugía de Fontan se ha considerado clásicamente necesario para determinar la idoneidad del paciente para completar el estadio de Fontan<sup>121</sup>, basándose fundamentalmente en la necesidad de medir las

## DISCUSIÓN

resistencias vasculares pulmonares<sup>112,122</sup>. Sin embargo, en la última década, varias publicaciones han sugerido la necesidad de individualizar la realización del mismo<sup>123,124,125</sup>, argumentando que determinados pacientes podrían ser evaluados de forma únicamente no invasiva. Así, por ejemplo, Ro et al<sup>126</sup> desarrollaron un conjunto de criterios para seleccionar los pacientes en los que el cateterismo era necesario, en base a los datos ecocardiográficos (no visualización de la rama pulmonar izquierda o es estrecha, insuficiencia de la válvula AV al menos moderada y/o disfunción ventricular), la hemoglobina (>18 g/dl) y la saturación de oxígeno (<76%), pero no resultó suficiente pues no consiguieron buena imagen por ecocardiografía, sugiriendo completar el estudio con una cardi resonancia magnética (CRM). Fogel et al<sup>127</sup> publica posteriormente un estudio comparativo de tres grupos a los que se les realiza: ecocardiografía y CRM, cateterismo y ecocardiografía o las tres cosas previo a la cirugía y evalúan la evolución postoperatoria, no encontrando diferencias significativas entre los tres grupos, y concluyendo que, en aquellos pacientes en los que no es necesario el intervencionismo previo a la cirugía, el estudio no invasivo con ecocardiografía y CRM podría ser suficiente para realizar la cirugía de Fontan. En base a esto establecen que habría que evitar la realización de cateterismo de rutina y lo recomiendan si el estudio no invasivo sugiere la necesidad de intervención percutánea, existe disfunción ventricular, está contraindicada la CRM o no se consigue la información necesaria por los métodos no invasivos. En nuestro centro, a día de hoy, realizamos cateterismo de rutina a todos los pacientes previo a la cirugía, y tenemos una alta tasa de procedimientos intervencionistas (58%), similar a la descrita por el grupo de Goldstein<sup>121</sup>, lo que implica que al menos en ese grupo de pacientes el cateterismo preFontan sí era necesario, dato que es congruente con lo sugerido por Banka et al en

## DISCUSIÓN

su revisión de 2010<sup>112</sup>. Con respecto a qué datos del cateterismo han condicionado la evolución postoperatoria, en nuestra serie encontramos que aquellos con un GTP más elevado evolucionaron peor. El GTP se calcula restando la PAI a la PMAP, lo cual probablemente justifica que en nuestra serie se quedara el GTP en el multivariado y no la PMAP, por lo que a pesar de que no se mantuvo en el multivariado consideramos que la PMAP es importante, y el GTP la incluye en su ecuación. Guruchandrasekar et al<sup>96</sup> definen como único parámetro hemodinámico determinante del postoperatorio tórpido la presencia de una PTDV > 10mmHg y en nuestra serie publicada en 2012<sup>43</sup> encontramos que aquellos pacientes con PMAP > 15mmHg permanecieron ingresados en UCIP más tiempo, mientras que otras series<sup>112</sup> no han encontrado ningún dato hemodinámico predictor. La recomendación de Nakanishi<sup>122</sup> de realizar un cateterismo previo al Fontan de rutina en base a la detección de pacientes con RVPi elevadas se basa en la alta mortalidad (80%) de los pacientes con RVPi > 4UWood·m<sup>2</sup> de su serie, en la escasa detección por ecocardiografía de distorsión de ramas pulmonares que precisarían intervencionismo y en la frecuente presencia de colaterales susceptibles de embolización precirugía, si bien se trata de una serie antigua con pacientes que, en su mayoría, no tenían previamente realizada una cirugía de Glenn. En nuestra serie, las RVPi no predijeron un peor postoperatorio, si bien es importante señalar que no tuvimos ningún paciente con RVPi > 2UWood·m<sup>2</sup>. Por lo demás, únicamente la serie de Ono<sup>128</sup> especifica el GTP como predictor de una peor evolución postoperatoria en forma de estancia hospitalaria prolongada, lo que va en concordancia con nuestro estudio y otorga peso a la realización del cateterismo previo al Fontan, si bien es cierto, que ningún paciente fue rechazado para la realización del mismo en base a los datos hemodinámicos. La asociación del Índice de Nakata alto como factor protector fue

## DISCUSIÓN

descrito ya en nuestra serie de 2012<sup>43</sup>, en la que también el índice de McGoon bajo se relacionó de manera inversa con la duración de la hospitalización y de los derrames, si bien en ese estudio no se realizó un análisis multivariado de predicción. El tamaño y la presencia de distorsión de ramas pulmonares ha sido descrito en otras series como un factor determinante de la evolución postoperatoria<sup>129</sup>, sin embargo otras series más recientes no han encontrado esta asociación<sup>130,131</sup> con la evolución postoperatoria, pero sí con el status funcional del paciente en Fontan<sup>132</sup>. Cabe señalar, que tanto el Índice de Nakata como el Índice de McGoon se pueden obtener por angiografía en un cateterismo, pero también por angioTAC o por angioRM, es decir, también por métodos no invasivos.

## 2. Mortalidad

La mortalidad global en nuestra serie se sitúa en el 9,4% a 10 años de seguimiento, con sólo 1 paciente fallecido en el postoperatorio inmediato, lo que supone una mortalidad precoz del 1,6% y una mortalidad tardía, más allá de 30 días tras la cirugía, del 7,8%. Esto nos sitúa en una posición muy similar a la reportada en las series más recientes<sup>31</sup> en cuanto a mortalidad precoz y tardía<sup>31,133,134,135</sup>.

Con respecto a la mortalidad precoz, en nuestro caso, se trata únicamente de una paciente, portadora de un SVIH, con cirugía neonatal tipo Norwood clásico, que se intervino del Fontan a los 42 meses, con disfunción ventricular moderada, insuficiencia de la válvula AV moderada, PMAP de 15mmHg y GTP 3mmHg, con RPAi de 0,9 UWood·m<sup>2</sup> e Índice de Nakata de 190 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. No se pueden por tanto obtener conclusiones sobre un solo paciente, pero cabe destacar que poseía varios de los factores de riesgo descritos en la bibliografía, y de los criterios descritos por Choussat y

## DISCUSIÓN

Fontan como no candidata a la operación de Fontan, y de los factores que nuestro estudio concluye como predictores independientes de postoperatorio complicado (mayor edad, bajo Índice de Nakata).

El principal hallazgo de nuestro trabajo con respecto a la mortalidad es la determinación de la disfunción ventricular, el GTP elevado y la saturación baja como predictores independientes. Muchas son las publicaciones en busca de predictores de supervivencia a largo plazo. Alsaied et al<sup>67</sup> publican en 2017 una revisión sistemática de los factores asociados con mortalidad a largo plazo, y reportan como principales causas de muerte tardía el fallo del Fontan, las arritmias, el fallo respiratorio, la enfermedad renal y la trombosis/sangrado. Realizan además un resumen de los factores asociados con la mortalidad clasificándolos en diferentes categorías, entre los que se encuentran: cirugía de Fontan antes de 1990, SVIH, edad > 7 años en la cirugía, PMAP > 15mmHg, disfunción ventricular, insuficiencia valvular o heterotaxia como factores preoperatorios. En nuestra serie, no obtuvimos diferencias significativas entre ambos grupos en función del diagnóstico de SVIH, lo cual es congruente con el análisis de series más modernas como la de Arunamata<sup>136</sup>, aunque sí observamos una tendencia a mayor mortalidad en estos. En el análisis multivariado, la presencia de disfunción ventricular se mantuvo como predictor independiente de mortalidad, lo cual es congruente con lo descrito en otras publicaciones<sup>67,72</sup> y de hecho tiene un score de riesgo elevado en la escala de riesgo propuesta por Alsaied<sup>72</sup>. También el GTP elevado fue un predictor independiente de mortalidad. Este dato, de nuevo, ha sido señalado únicamente en la serie de Ono<sup>128</sup> como predictor independiente, si bien es cierto que en muchas otras series se ha reportado la presencia de una PMAP >15mmHg como factor de riesgo. El GTP nos indica la resistencia que ejerce el pulmón al paso de la sangre. Esta resistencia

## DISCUSIÓN

está relacionada con la situación a la que ha estado sometido el pulmón en las fases previas al Fontan, de tal manera que los pacientes sometidos a hiperaflujo pulmonar durante el primer estadio probablemente desarrollan en mayor medida una EVPH que a la larga tiene consecuencias negativas. Por eso, la tendencia actual es a utilizar fístulas sistémico-pulmonares más pequeñas o a usar la variante de Norwood-Sano, así como a realizar más precozmente la cirugía de derivación cavopulmonar superior. En nuestra serie, 7 pacientes tenían un GTP elevado, y cabe señalar de manera importante que obtuvimos diferencias significativas en la curva de supervivencia de Kaplan-Meyer estableciendo el punto de corte en  $> 5$  (es decir, incluyendo el valor 6). De estos 7 pacientes, 5 tenían PMAP  $\geq 15$ mmHg y los otros dos PMAP de 12 y 13mmHg, pero con PAI de 6 y 7 mmHg respectivamente. La PMAP no se mantuvo como predictor independiente de mortalidad en el multivariado, pero sí mostró una tendencia clara en el univariado y una curva de Kaplan-Meyer muy evidente y, de hecho, de los 6 fallecidos, 4 tenían una PMAP  $\geq 15$ mmHg. Ningún otro dato hemodinámico predijo en nuestra serie la mortalidad.

Con respecto a la saturación, nosotros encontramos que aquellos pacientes que fallecían tenían una saturación de O<sub>2</sub> significativamente más baja previo a la cirugía de Fontan y además la saturación más alta se mantuvo en el análisis multivariado como protector independiente de la muerte a largo plazo, y en la curva de Kaplan-Meyer fue un factor determinante de supervivencia en aquellos pacientes en los que la saturación de O<sub>2</sub> previa al Fontan era  $>80\%$ . No es uno de los factores de riesgo descritos en el score de Alsaied<sup>72</sup> ni aparece como factor determinante de la mortalidad en la revisión sistemática realizada por Kverneland<sup>31</sup>, sin embargo sí formaba parte de los criterios

## DISCUSIÓN

clínicos de Ro<sup>126</sup> para determinar la operabilidad del paciente preFontan y De Vadder<sup>137</sup> lo describe en su serie también como factor determinante de la evolución a largo plazo.

Teniendo en cuenta los datos operatorios y postoperatorios, encontramos que fallecieron más los pacientes con un Fontan tipo túnel lateral y una cirugía con clampaje aórtico, sin embargo, estos datos no resultaron ser predictores independientes en el análisis multivariado. El tipo de Fontan ha sido un factor de riesgo de mortalidad consistentemente demostrado en la mayoría de las series publicadas, sobre todo en aquellas más antiguas que incluían pacientes con Fontan atriopulmonar<sup>67</sup>. Nuestra serie es joven y no se ha realizado ningún Fontan atriopulmonar. De hecho, son pocos los pacientes que tenemos con Fontan tipo TL (sólo 7 pacientes, un 11%) y es, fundamentalmente, un grupo de pacientes de los primeros años de la serie, intervenidos entre los años 2000 y 2008. Sin embargo, la mortalidad en este subgrupo ha sido relativamente elevada (43%) comparada con los pacientes operados con conducto EC (mortalidad del 6%). Ben Ali<sup>138</sup> realiza un metaanálisis recientemente publicado en el que muestra la mayor mortalidad del Fontan tipo TL (7-11%) frente al conducto EC (4-7%) a 10 y 20 años de seguimiento. La elevada mortalidad detectada en nuestra serie en los pacientes con Fontan tipo TL podría explicarse porque asociaban además otros factores de riesgo descritos (los tres tenían además HP en base a PMAP  $\geq$  15mmHg y/o GTP >6, dos de ellos heterotaxia y uno de ellos SVIH).

Por último, en relación al seguimiento, los pacientes que fallecieron tuvieron mayor incidencia de EPP y de arritmias auriculares, factores de nuevo que describen las grandes revisiones como determinantes de mortalidad a largo plazo<sup>31,72,139</sup>.

### 3. Presiones pulmonares elevadas y Fontan.

No podemos empezar discutiendo este bloque sin decir que la hipertensión pulmonar en la fisiología univentricular no se describe hasta el año 2011<sup>74</sup>, en el Consenso de Panamá, y, por tanto, no era una entidad definida como tal previamente. Así, cuando decidimos evaluar la situación de nuestros pacientes en relación a las presiones pulmonares previas al Fontan decidimos incluir a los pacientes en base al criterio clásico de presión pulmonar elevada determinado en el año 1978 por Choussat y Fontan<sup>84</sup>, que implica una PMAP  $\geq 15$ mmHg. Teniendo en cuenta este criterio, hemos tenido una prevalencia de HP en nuestra serie del 20%, en base los hallazgos del cateterismo previo al Fontan. Si planteáramos el diagnóstico de EVPH en circulación univentricular de acuerdo a las guías de HP más recientes, el corte se establecería en base al GTP  $>6$  y/o RVPi  $>3$ , independientemente de la PMAP. Es difícil establecer la prevalencia de HP en estos pacientes, pues su estatus hemodinámico varía a lo largo de los primeros años hasta la circulación definitiva de Fontan, y porque el diagnóstico de esta es prácticamente sólo vía cateterismo cardiaco. En 2014, Dimopoulos<sup>140</sup> establece una prevalencia de HP en cardiopatía congénita en general de hasta el 30%, y hace una llamada por primera vez a incluir y diferenciar en el estudio de la HP en cardiopatía congénita a los pacientes en fisiología univentricular, en los que la peculiaridad diagnóstica dificulta su identificación y tratamiento. De hecho, destaca precisamente la dificultad del diagnóstico (puesto que son pacientes muchas veces con cifras de PMAP y GTP normales, pero RVPi elevadas) y la escasa evidencia que existe del beneficio del tratamiento en estos. Además, el cálculo de RVP se realiza por el método de Fick, en el cual se asume el consumo de O<sub>2</sub> en base a la edad y tamaño del paciente, en lugar de medirlo individualmente; esto suele llevar a sobreestimaciones del Qp y por tanto a

## DISCUSIÓN

infraestimación de las RVP, lo cual de nuevo dificulta la identificación de pacientes con EVPH.

Más recientemente, en 2018, de nuevo el grupo de Dimopoulos<sup>141</sup> destaca la dificultad de diagnóstico de HP en pacientes univentriculares por métodos no invasivos (no es válida la estimación por regurgitación de la válvula AV) y menciona la posibilidad de calcularla en estadíos precoces cuando existe algún tipo de shunt sistémico pulmonar.

En el estudio comparativo de nuestra serie entre los pacientes con o sin HP destaca fundamentalmente que son pacientes en peor clase funcional y con saturaciones de O<sub>2</sub> más bajas. Se asoció además una tendencia a mayor incidencia de HP en pacientes con SVIH. En 2015, Becker<sup>116</sup> publica un estudio comparando la evolución de los pacientes en estadio de Fontan según tuvieran o no SVIH, no encontrando diferencias significativas en cuanto a las cifras del cateterismo preFontan (ni en PMAP, ni en RVPI).

La relación de la clase funcional con la HP está de sobra demostrada en las publicaciones de referencia en HP<sup>142</sup>, constituyendo uno de los criterios de evaluación pronóstica del paciente<sup>143</sup>, si bien, no hay, hasta la fecha, publicaciones que relacionen la HP previa al Fontan con la clase funcional. Teniendo en cuenta únicamente la cifra de PMAP  $\geq 15$ mmHg previa a la cirugía de Fontan, varias de las publicaciones al respecto establecen este dato como factor de riesgo de peor evolución o mortalidad<sup>72</sup>, y de hecho ya estaba incluido en los 10 criterios de Choussat y Fontan<sup>84</sup> para elegir al candidato a la cirugía.

En relación con la evolución postoperatoria, encontramos mayores tiempos de VMC y de estancia en UCIP en aquellos pacientes con HP. Sasaki<sup>97</sup> describe en su serie

## DISCUSIÓN

como factor de riesgo de recuperación prolongada, la presencia de PMAP elevada, no haciendo mención ni al GTP ni a las RVPI, y la presencia de menor saturación de O<sub>2</sub> previa al Fontan, situación que se da en nuestra serie en los pacientes con HP. Salvin<sup>45</sup> sin embargo sí objetiva una diferencia significativa en la cifra de RVPI en los pacientes con mayores tiempos de recuperación, pero no encuentra diferencias en las cifras de GTP. Ninguno habla de HP previa a la cirugía de Fontan.

En nuestra serie, la única paciente que falleció en el postoperatorio inmediato tenía criterios de HP en el cateterismo previo al Fontan.

La evolución a medio-largo plazo de los pacientes con criterios de HP previa al Fontan fue mala. De hecho, 4 pacientes fallecieron en el seguimiento, lo que supone una mortalidad en este grupo del 31% frente al 4% de los pacientes sin criterios de HP. De nuevo si tenemos únicamente en cuenta la cifra de PMAP  $\geq 15$ mmHg, este dato de elevada mortalidad es congruente con lo descrito en la bibliografía<sup>31,72</sup>; sin embargo, si consideráramos el diagnóstico de EVPH en fisiología univentricular de acuerdo a las nuevas guías<sup>80</sup>, no es sólo la cifra de PMAP la que establece el diagnóstico, si no la presencia de un GTP  $> 6$ mmHg y/o de RVPI  $> 3$ UWood·m<sup>2</sup>, por lo que nos resulta difícil compararnos con las grandes series publicadas en este sentido, pues ninguna establece la categoría de HP previa al Fontan en sus estadísticas. De hecho, como hemos comentado previamente en el apartado de mortalidad, en nuestra serie, el punto de corte del GTP que determinó mayor mortalidad se situó en un GTP  $> 5$ mmHg, es decir incluyendo al valor 6, a diferencia de lo que proponen las guías (si bien es cierto que un único punto en el valor del GTP a veces es difícil de establecer por limitaciones propias de la técnica). Objetivamos además en este grupo de pacientes una tendencia a un mayor desarrollo de EPP. En la etiopatogenia de la EPP intervienen muchos factores<sup>59,61</sup>

## DISCUSIÓN

siendo la base el bajo gasto cardiaco y la elevada presión venosa; estos dos parámetros, de forma indirecta, se relacionan con la presencia de elevadas RVPi y/o GTP, que dificulta en esencia el flujo pulmonar y condicionan el gasto cardiaco<sup>42</sup>.

Así, a nuestro modo de ver, se establece un cambio de paradigma en los pacientes univentriculares, en los que el cateterismo diagnóstico previo a la cirugía de Fontan establecerá el diagnóstico o no de HP o, según las guías más recientes, de enfermedad vascular pulmonar hipertensiva. Y, en ese caso, y con lo que hoy tenemos, deberemos valorar la necesidad, indicación y beneficio del tratamiento con vasodilatador pulmonar previo a la cirugía en estos pacientes.

De hecho, en nuestra serie, sólo 4 de los 13 pacientes con HP definida según los el criterio clásico de PMAP  $\geq$  15mmHg en el cateterismo que se realizó previo al Fontan, recibieron tratamiento vasodilatador previo a la cirugía.

Esto nos ha permitido hacer un pequeño estudio de comparación entre la evolución de aquellos pacientes con HP que recibieron tratamiento y los que no, con las limitaciones que tiene la pequeña muestra de la serie, pero con resultados que precisan de una adecuada evaluación, puesto que encontramos que ninguno de los pacientes con HP elevadas que recibió vasodilatador pulmonar previo a la cirugía falleció ni presentó en la evolución EPP.

No hay, en nuestro conocimiento, ninguna publicación que evalúe, ni la indicación del tratamiento con vasodilatador pulmonar previo a la cirugía de Fontan ni el beneficio de este.

### **4. Limitaciones**

En primer lugar, este estudio tiene las limitaciones propias de ser un estudio de un solo centro y retrospectivo, en el que se establece una comparación con una serie histórica de mediana evolución sobre la que, en el tiempo, se han ido realizando diferentes abordajes por diferentes grupos quirúrgicos. Sin embargo, a pesar de esto, se trata de una muestra bastante homogénea en cuanto a la era quirúrgica en la que se ha desarrollado.

En segundo lugar, se trata de una muestra pequeña, lo que seguramente haya condicionado las significaciones estadísticas, y de una población con distribución no normal en la mayoría de las variables, lo que de nuevo condiciona el análisis estadístico, si bien, esto se solventa realizando los tests adecuados a las características de la muestra.

En tercer lugar, se trata de una serie aún joven para la patología, con un tiempo de seguimiento aún no muy largo (máximo de 11 años) y muy variable, lo que condiciona la aparición de eventos, pues en muchos casos estos aparecen más tardíamente en la evolución. Sin embargo, aún con este tiempo de seguimiento, la incidencia de eventos que hemos tenido ha permitido la realización de análisis con la obtención de resultados muy interesantes para el manejo de estos pacientes en nuestro centro.

En cuarto lugar, y puesto que se trata de una patología que ha evolucionado de manera muy significativa desde su descripción, y en la que en los últimos años se sigue aún progresando ya no en la técnica si no en la hemodinámica, y fundamentalmente en la definición de hipertensión pulmonar, resulta difícil analizar ciertos datos de nuestros pacientes más antiguos con los criterios más recientes, motivo por el que, con la intención de poder obtener conclusiones, se ha realizado una unificación de criterios.

# CONCLUSIONES

En los pacientes sometidos a cirugía de Fontan:

1. La edad, la presencia de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, el gradiente transpulmonar y el Índice de Nakata bajo determinan el desarrollo de un postoperatorio complicado.
2. La disfunción ventricular, el gradiente transpulmonar y la saturación de oxígeno son predictores independientes de mortalidad en el seguimiento.
3. La presencia de hipertensión pulmonar previa a la cirugía de Fontan condiciona la evolución postoperatoria inmediata y la mortalidad.
4. Se precisan más estudios para valorar la eficacia del tratamiento con vasodilatadores pulmonares en presencia de hipertensión pulmonar previa a la intervención .

# BIBLIOGRAFÍA

1. Delnord, M. *et al.* Linking databases on perinatal health: A review of the literature and current practices in Europe. *Eur J Public Health* **26**, 422–430 (2016).
2. Dolk, H., Loane, M., Garne, E. & European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe. *Circulation* **123**, 841–849 (2011).
3. Mitchell, S. C., Korones, S. B. & Berendes, H. W. Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and Natural History. *Circulation* **43**, 323–332 (1971).
4. Hoffman, J. I. E. & Kaplan, S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* **39**, 1890–1900 (2002).
5. Pérez-Lescure Picarzo, J., Mosquera González, M., Latasa Zamalloa, P. & Crespo Marcos, D. Incidence and evolution of congenital heart disease in Spain from 2003 until 2012. *An. Pediatria (English Ed)*. **89**, 294–301 (2018).
6. Helbing, W. A., van der Ven, J. P. G., van den Bosch, E. & Bogers, A. J. C. C. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. *F1000Research* **7**, 1–14 (2018).
7. Schleich, J.-M., Abdulla, T., Summers, R. & Houyel, L. An overview of cardiac morphogenesis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **106**, 612–23 (2013).
8. Gómez-Gómez, M., Danglot-Banck, C., Santamaría-Díaz, H. & Riera-Kinkel, C. *Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Primera Parte)*. *Rev Mex Ped.* **79**, 92-101 (2012).

## BIBLIOGRAFÍA

9. Pierpont, M. E. *et al.* Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **138**, e653-e711 (2018).
10. Fahed, A. C., Gelb, B. D., Seidman, J. G. & Seidman, C. E. Genetics of Congenital Heart Disease. *Circ. Res.* **112**, 707–720 (2013).
11. Fontan, F. & Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* **26**, 240–8 (1971).
12. Kirklin/Barratt-Boyes. *Cardiac Surgery* (4th Edition).
13. Gregg IV, D. *Hemodynamically Unstable Presentations of Congenital Heart Disease in Adults*. (2019). doi:10.1016/B978-0-323-52993-8.00033-3
14. Gibbs, J. L. *et al.* Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J* **67**, 240–5 (1992).
15. Boucek, D. M., Qureshi, A. M., Goldstein, B. H., Petit, C. J. & Glatz, A. C. Blalock-Taussig shunt versus patent ductus arteriosus stent as first palliation for ductal-dependent pulmonary circulation lesions: A review of the literature. *Congenit Heart Dis.* **14**, 105–109 (2019).
16. Bridges, N. D. *et al.* Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* **82 (5 Suppl)**, IV170-6 (1990).
17. Talwar, S., Nair, V. V., Choudhary, S. K. & Airan, B. The Hemi-Fontan operation: A critical overview. *Ann Pediatr Cardiol* **7**, 120–5 (2014).
18. Newburger, J. W. *et al.* Transplantation-Free Survival and Interventions at 3 Years in the Single Ventricle Reconstruction Trial. *Circulation* **129**, 2013–2020 (2014).

## BIBLIOGRAFÍA

19. Herrmann, J. L. & Brown, J. W. The Superior Cavopulmonary Connection: History and Current Perspectives. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* **10**, 216–222 (2019).
20. Norwood, W. I., Lang, P., Castaneda, A. R. & Campbell, D. N. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **82**, 511–519 (1981).
21. Sano, S. *et al.* Sano shunt in Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **5223**, 247–253 (2003).
22. Ohye, R. G., Schranz, D. & D’Udekem, Y. Current Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Single Ventricle Lesions. *Circulation* **134**, 1265–1279 (2016).
23. Ohye, R. G. *et al.* Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med* **362**, 1980–92 (2010).
24. Wilder, T. J. *et al.* Is a hybrid strategy a lower-risk alternative to stage 1 Norwood operation? *J Thorac Cardiovasc Surg* **153**, 163-172.e6 (2017).
25. Björk VO, Olin CL & Thorén CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia - PubMed. *J Thorac Cardiovasc Surg* **77**, 452–458 (1979).
26. Kreutzer, G., Galindez, E., Bono, H., De Palma, C. & Laura, J. P. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* **66**, 613–621 (1973).
27. de Leval, M. R., Kilner, P., Gewillig, M. & Bull, C. Total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* **97**, 636 (1989).
28. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, B. C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations.

## BIBLIOGRAFÍA

- Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* **96**, 682–695 (1988).
29. Marcelletti, C., Corno, A., Giannico, S. & Marino, B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **100**, 228–32 (1990).
30. Pundi, K. N. *et al.* 40-Year Follow-Up after the Fontan Operation Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* **66**, 1700–1710 (2015).
31. Kverneland, L. S., Kramer, P. & Ovroutski, S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenital Heart Disease* **13**, 181–193 (2018).
32. Gewillig, M. *et al.* The Fontan circulation: Who controls cardiac output? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* **10**, 428–433 (2010).
33. Blaufox, A. D. *et al.* Functional status, heart rate, and rhythm abnormalities in 521 Fontan patients 6 to 18 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* **136** (1), 100-7 (2008).
34. Takken, T. *et al.* Exercise limitation in patients with Fontan circulation: A review. *Journal of Cardiovascular Medicine* **8**, 775–781 (2007).
35. Szabó, G. & Bährle, S. Contractility-afterload mismatch after the Fontan operation. *Cardiology in the Young* **15**, 35–38 (2005).
36. Redington, A. The physiology of the Fontan circulation. *Prog Pediatr Cardiol* **22**, 179–186 (2006).
37. Pizarro, C. & de Legal, M. R. Surgical Variations and Flow Dynamics in Cavopulmonary Connections: A Historical Review. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* **1**, 53–59 (1998).

## BIBLIOGRAFÍA

38. Bridges, N. D., Lock, J. E. & Castaneda, A. R. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* **82**, 1681–1689 (1990).
39. Peng, D. M. *et al.* Acute Hemodynamic Effects of Negative Extrathoracic Pressure in Fontan Physiology. *Pediatr Cardiol* **40**, 1633–1637 (2019).
40. Yamagishi, M., Kurosawa, H., Hashimoto, K., Nomura, K. & Kitamura, N. The role of plasma endothelin in the Fontan circulation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. **43**, 793–797 (2002).
41. Mitchell, M. B. *et al.* Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* **128**, 693–702 (2004).
42. Gewillig, M. & Brown, S. C. The Fontan circulation after 45 years: Update in physiology. *Heart* **102**, 1081–1086 (2016).
43. Mendoza, A. *et al.* Operación de Fontan. Estudio de los factores hemodinámicos asociados a la evolución postoperatoria. *Rev Esp Cardiol*. **65**, 356–362 (2012).
44. Knott-Craig, C. J. *et al.* The modified fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **109**, 1237–1243 (1995).
45. Salvin, J. W. *et al.* Factors Associated With Prolonged Recovery After the Fontan Operation. *Circulation* **118**, S171–S176 (2008).
46. Ovroutski, S. *et al.* Early extubation is associated with improved early outcome after extracardiac total cavopulmonary connection independently of duration of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. **54**, 953–958 (2018).
47. Stout, K. K. *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of

## BIBLIOGRAFÍA

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **139**, e698–e800 (2019).
48. Rato, J., Sousa, A., Cordeiro, S., Mendes, M. & Anjos, R. Sports practice predicts better functional capacity in children and adults with Fontan circulation. *Int. J. Cardiol.* **306**, 67–72 (2020).
49. Udholm, S., Aldweib, N., Hjortdal, V. E. & Veldtman, G. R. Prognostic power of cardiopulmonary exercise testing in Fontan patients: A systematic review. *Open Heart.* **5**, e000812 (2018).
50. Khoury, M. *et al.* Cardiac rehabilitation in the paediatric Fontan population: Development of a home-based high-intensity interval training programme. *Cardiol Young* **30 (10)**, 1409-1416 (2020).
51. Oldenburger, N. J., Mank, A., Etnel, J., Takkenberg, J. J. M. & Helbing, W. A. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: A systematic review. *Cardiology in the Young* **26**, 842–850 (2016).
52. Broda, C. R., Downing, T. E. & John, A. S. Diagnosis and management of the adult patient with a failing Fontan circulation. *Heart Failure Reviews* **25**, 633–646 (2020).
53. de Groot, N. M. S. & Bogers, A. J. J. C. Development of Tachyarrhythmias Late After the Fontan Procedure: The Role of Ablative Therapy. *Cardiac Electrophysiology Clinics* **9**, 273–284 (2017).
54. Pundi, K. N. *et al.* Sudden cardiac death and late arrhythmias after the Fontan operation. *Congenit. Heart Dis.* **12**, 17–23 (2017).
55. Vaikunth, S. S. & Lui, G. K. Heart failure with reduced and preserved ejection fraction in adult congenital heart disease. *Heart Failure Reviews* **25**, 569–581

## BIBLIOGRAFÍA

- (2020).
56. Caruthers, R. L. *et al.* Demographic characteristics and estimated prevalence of Fontan-associated plastic bronchitis. *Pediatr. Cardiol.* **34**, 256–261 (2013).
  57. Mendoza Soto, A., Galletti, L., Gómez De Quero, P., Ramos Casado, M. V. & Velasco Bayón, J. M. Plastic bronchitis. A case report and review of the literature. *An. Pediatr.* **62**, 72–75 (2005).
  58. Grutter, G. *et al.* Plastic bronchitis after extracardiac fontan operation. *Ann. Thorac. Surg.* **94**, 860–864 (2012).
  59. Johnson, J. N., Driscoll, D. J. & O’Leary, P. W. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutrition in Clinical Practice* **27**, 375–384 (2012).
  60. Rychik, J. Forty years of the fontan operation: A failed strategy. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* **13**, 96–100 (2010).
  61. Rychik, J. Protein-Losing enteropathy after fontan operation. *Congenit. Heart Dis.* **2**, 288–300 (2007).
  62. John, A. S. *et al.* Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the fontan operation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 54–62 (2014).
  63. Kiesewetter, C. H. *et al.* Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* **93**, 579–584 (2007).
  64. Téllez, L., Rodríguez de Santiago, E. & Albillos, A. Fontan-associated Liver Disease. *Rev. Española Cardiol (English Ed)* **71**, 192–202 (2018).
  65. D’Souza, B. A. *et al.* Single-center outcomes of combined heart and liver transplantation in the failing Fontan. *Clin Transplant* **31(3)**, (2017).
  66. Zafar, F. *et al.* Long-Term Kidney Function After the Fontan Operation: JACC

## BIBLIOGRAFÍA

- Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology* **76**, 334–341 (2020).
67. Alsaied, T. *et al.* Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: A systematic review. *Heart* **103**, 104–110 (2017).
68. Monagle, P. *et al.* A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 645–651 (2011).
69. Khairy, P. *et al.* Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* **117**, 85–92 (2008).
70. Jacobs, M. L. & Pourmoghadam, K. K. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatric Cardiology* **28**, 457–464 (2007).
71. McCrindle, B. W. *et al.* Factors associated with thrombotic complications after the fontan procedure: A secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* **61**, 346–353 (2013).
72. Alsaied, T. *et al.* Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score based on 6707 patients from 28 studies. *Congenital Heart Disease* **12**, 393–398 (2017).
73. Mañin, M. J. D. C. *et al.* Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* **190**, 1421–1429 (2014).
74. Del Cerro, M. J. *et al.* A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI pediatric taskforce, panama 2011. *Pulm Circ* **1**, 286–298 (2011).

## BIBLIOGRAFÍA

75. Simonneau, G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **62(25 Suppl)**, D34-41 (2013).
77. Burchenal, J. E. B. & Loscalzo, J. Endothelial dysfunction and pulmonary hypertension. *Primary Cardiology* **20**, 28–29 (1994).
78. Otero González, I., Aparicio, M. B., Alonso, A. S., Sonnenfeld, I. R. & Hernando, H. V. Hipertensión pulmonar: Eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III. *Arch Bronconeumol* **43**, 272–276 (2007).
79. Condon, D. F., Nickel, N. P., Anderson, R., Mirza, S. & de Jesus Perez, V. A. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res* **8**, (2019).
80. Hansmann, G. *et al.* 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* **38(9)**, 879-901 (2019).
81. Kozlik-Feldmann, R. *et al.* Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* **102**, ii42–ii48 (2016).
82. Henaine, R. *et al.* Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **146**, 522–529 (2013).
83. Giglia, T. M. & Humpl, T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: Is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? in *Pediatric Critical Care Medicine* **11(2 Suppl)**,

## BIBLIOGRAFÍA

- S57-69 (2010).
84. Choussat A, Fontan F, Besse P, et al. *Selection criteria for Fontan's procedure. In: Pediatric Cardiology. (1978).*
  85. Mendoza, A. et al. Pulmonary vasodilator therapy and early postoperative outcome after modified Fontan operation. *Cardiol Young* **25**, 1136–1140 (2015).
  86. Mori, H. et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol* **221**, 122–127 (2016).
  87. Wang, W. et al. The efficacy and safety of pulmonary vasodilators in patients with Fontan circulation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Circ* **9(1)**, (2019).
  88. Amedro, P. et al. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Hear Fail.* **7**, 747–756 (2020).
  89. Inai, K., Nakanishi, T. & Nakazawa, M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J.* **150**, 588–594 (2005).
  90. Apostolopoulou, S. C., Manginas, A., Cokkinos, D. V & Rammos, S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart* **91**, 1447–1452 (2005).
  91. Votava-Smith, J. K., Perens, G. S. & Alejos, J. C. Bosentan for increased pulmonary vascular resistance in a patient with single ventricle physiology and a bidirectional Glenn shunt. *Pediatr Cardiol* **28**, 314–6 (2007).
  92. Hirono, K. et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in

## BIBLIOGRAFÍA

- candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **140**, 346–351 (2010).
93. Schuurin, M. J. *et al.* Rationale and design of a trial on the role of bosentan in Fontan patients: improvement of exercise capacity? *Contemp Clin Trials* **32**, 586–91 (2011).
94. Hebert, A. *et al.* Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation* **130**, 2021–30 (2014).
95. Castaldi, B. *et al.* Hemodynamic impact of pulmonary vasodilators on single ventricle physiology. *Cardiovasc Ther* **36(1)**, (2018).
96. Guruchandrasekar, S. H. *et al.* Pre-Fontan Cardiac Catheterization Data as a Predictor of Prolonged Hospital Stay and Post-Discharge Adverse Outcomes Following the Fontan Procedure: A Single-Center Study. *Pediatr Cardiol* (2020). Epub ahead of print. doi:10.1007/s00246-020-02430-y
97. Sasaki, J. *et al.* Risk factors for longer hospital stay following the fontan operation. *Pediatr Crit Care Med* **17**, 411–419 (2016).
98. Holst, K. A., Connolly, H. M. & Dearani, J. A. Ebstein's Anomaly. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* **15**, 138–144 (2019).
99. Kim, G. *et al.* Risk Factors for Prolonged Pleural Effusion After Extracardiac Fontan Operation. *Pediatr Cardiol* **40**, 1545–1552 (2019).
100. Jacobs, M. L. & Mayer, J. E. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg* **69**, 197–204 (2000).

## BIBLIOGRAFÍA

101. Rosenthal, D. *et al.* International society for heart and lung transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Hear Lung Transplant* **23**, 1313–1333 (2004).
102. Ross, R. D., Bollinger, R. O. & Pinsky, W. W. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr. Cardiol.* **13**, 72–75 (1992).
103. Lopez, L. *et al.* Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* **23**, 465–495 (2010).
104. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 1-39.e14 (2015).
105. Bos, J. M. *et al.* Right Ventricular Function in Asymptomatic Individuals with a Systemic Right Ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* **19**, 1033–1037 (2006).
106. Lancellotti, P. *et al.* Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **14**, 611–644 (2013).
107. Salim, M. A. *et al.* Pulmonary/systemic flow ratio in children after cavopulmonary anastomosis. *J Am Coll Cardiol* **25**, 735–738 (1995).
108. Nakata, S. *et al.* A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with

## BIBLIOGRAFÍA

- decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* **88**, 610–619 (1984).
109. Piehler, J. M. *et al.* Management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and hypoplastic pulmonary arteries by right ventricular outflow construction. *J Thorac Cardiovasc Surg* **80**, 552–567 (1980).
110. Spicer, R. L., Uzark, K. C., Moore, J. W., Mainwaring, R. D. & Lamberti, J. J. Aortopulmonary collateral vessels and prolonged pleural effusions after modified Fontan procedures. *Am Heart J* **131**, 1164–1168 (1996).
111. Gentles, T. L. *et al.* Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* **114**, 376–91 (1997).
112. Banka, P. *et al.* What is the clinical utility of routine cardiac catheterization before a fontan operation? *Pediatr Cardiol* **31**, 977–985 (2010).
113. Mertens, L., Hagler, D. J., Sauer, U., Somerville, J. & Gewillig, M. Protein-losing enteropathy after the fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* **115**, 1063–1073 (1998).
114. Prieto Bozano G, Ortega Páez E, Escribano Burgos C, Benito Bartolomé F, Herranz Macías A, Polanco Allúe I. Protein-losing enteropathy of cardiac origin: value of intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. *An Esp Pediatr* **32**, 73–75 (1990).
115. Newburger, J. W. *et al.* Transplant-free survival and interventions at 6 years in the SVR trial. *Circulation* **137**, 2246–2253 (2018).
116. Becker Rencoret, P. *et al.* Resultados comparativos de cirugía de Fontan en pacientes con y sin hipoplasia de corazón izquierdo. *Rev. Chil. Pediatr.* **87**, 366–372 (2016).

## BIBLIOGRAFÍA

117. Rogers, L. S. *et al.* 18 years of the Fontan operation at a single institution: results from 771 consecutive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1018–25 (2012).
118. Gentles, T. L. *et al.* Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **114**, 376–391 (1997).
119. Hirsch, J. C. *et al.* Fontan Operation in the Current Era: a 15-year single institution experience. *Ann Surg.* **248(3)**, 402-10 (2008).
120. Latus, H. *et al.* Impact of aortopulmonary collateral flow and single ventricle morphology on longitudinal hemodynamics in Fontan patients: A serial CMR study. *Int. J. Cardiol.* **311**, 28–34 (2020).
121. Goldstein, B. H. *et al.* Practice Variation in Single-Ventricle Patients Undergoing Elective Cardiac Catheterization: A Report from the Congenital Cardiac Catheterization Project on Outcomes (C3PO). *Congenit. Heart Dis.* **11**, 122–135 (2016).
122. Nakanishi, T. Cardiac catheterization is necessary before bidirectional Glenn and Fontan procedures in single ventricle physiology. in *Pediatric Cardiology* **26**, 159–161 (2005).
123. Mohammad Nijres, B., Murphy, J. J., Diab, K., Awad, S. & Abdulla, R. id. Routine Cardiac Catheterization Prior to Fontan Operation: Is It a Necessity? *Pediatr. Cardiol.* **39**, 818–823 (2018).
124. Yassin, H., Bhat, A. N., Tysarowski, P., Masud, F. & Dilawar, M. Noninvasive evaluation of single-ventricle patients before Fontan operation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* **23**, 412–417 (2015).
125. Ait-Ali, L. *et al.* The role of cardiovascular magnetic resonance in candidates for

## BIBLIOGRAFÍA

- Fontan operation: Proposal of a new Algorithm. *J Cardiovasc Magn Reson* **13(1)**, 69 (2011).
126. Ro, P. S., Rychik, J., Cohen, M. S., Mahle, W. T. & Rome, J. J. Diagnostic assessment before Fontan operation in patients with bidirectional cavopulmonary anastomosis: Are noninvasive methods sufficient? *J Am Coll Cardiol* **44**, 184–187 (2004).
127. Fogel, M. A. *et al.* Cardiac magnetic resonance and the need for routine cardiac catheterization in single ventricle patients prior to Fontan: A comparison of 3 groups: Pre-Fontan CMR versus cath evaluation. *J Am Coll Cardiol* **60**, 1094–1102 (2012).
128. Ono, M. *et al.* Clinical outcome following total cavopulmonary connection: A 20-year single-centre experience. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. **50**, 632–641 (2016).
129. Senzaki, H., Isoda, T., Ishizawa, A. & Hishi, T. Reconsideration of criteria for the Fontan operation: Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation* **89**, 1196–1202 (1994).
130. Adachi, I. *et al.* Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation. *Eur J Cardio-thoracic Surg* **32**, 156–162 (2007).
131. Lehner, A. *et al.* Influence of pulmonary artery size on early outcome after the fontan operation. *Ann Thorac Surg* **97**, 1387–1393 (2014).
132. Ridderbos, F. J. S. *et al.* Pulmonary artery size is associated with functional clinical status in the Fontan circulation. *Heart* **106**, 233–239 (2020).
133. Poh, C. *et al.* Modes of late mortality in patients with a Fontan circulation. *Heart* **106(18)**, 1427-1431 (2020).
134. Mery, C. M. *et al.* Contemporary Outcomes of the Fontan Operation: A Large

## BIBLIOGRAFÍA

- Single-Institution Cohort. *Ann Thorac Surg* **108(5)**, 1439-1446 (2019).
135. Schwartz, I., McCracken, C. E., Petit, C. J. & Sachdeva, R. Late outcomes after the Fontan procedure in patients with single ventricle: A meta-analysis. *Heart* **104(18)**, 1508-1514 (2018).
136. Arunamata, A. *et al.* Recent outcomes of the extracardiac Fontan procedure in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Ann Pediatr Cardiol* **13**, 186–193 (2020).
137. De Vadder, K. *et al.* Predicting outcome after Fontan palliation: a single-centre experience, using simple clinical variables. *Acta Cardiol* **69**, 7–14 (2014).
138. Ben Ali, W., Bouhout, I., Khairy, P., Bouchard, D. & Poirier, N. Extracardiac Versus Lateral Tunnel Fontan: A Meta-Analysis of Long-Term Results. *Ann Thorac Surg* **107**, 837–843 (2019).
139. Rijnberg, F. M. *et al.* A 45-year experience with the Fontan procedure: Tachyarrhythmia, an important sign for adverse outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **29**, 461–468 (2019).
140. Dimopoulos, K., Wort, S. J. & Gatzoulis, M. A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *European Heart Journal* **35**, 691–700 (2014).
141. Dimopoulos, K. *et al.* Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* **72(22)**, 2778–2788 (2018).
142. Thomas, C. A., Anderson, R. J., Condon, D. F. & de Jesus Perez, V. A. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther* **6**, 9–22 (2020).

## BIBLIOGRAFÍA

143. Barberà, J. A. *et al.* Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol* **54**, 205–215 (2018).

# **ANEXO 1**

## CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. **FERNANDO MEJÍA ESTEBARANZ**, Director Médico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor , con **Nº DE CEIC 13/025**, para que sea realizado en este Centro el estudio con Código de Protocolo **LAT-BOS-2013-01**, clasificado por la Agencia Española del Medicamento como **EPA-SP**, titulado: **HIPERTENSIÓN PULMONAR EN CIRCULACIÓN UNIVENTRICULAR. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON BOSENTÁN SOMETIDOS A CIRUGÍA DE FONTAN CON LOS PACIENTES SIN HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

Y que será realizado por la Dra. **Leticia ALBERT DE LA TORRE**, del Servicio/Unidad: **PEDIATRIA** como Investigador Principal.

Que esta de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio **EPA-SP**

Que acepta la realización de dicho estudio **EPA-SP** en este Centro.

Lo que firma en Madrid, a 8 de marzo de 2013,

Fdo.: Fernando Mejía Estebaranz  
DIRECTOR MEDICO



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**DESTINATARIO:**

D<sup>a</sup> LETICIA ALBERT DE LA TORRE  
C/ PORTUGAL 1, PORTAL 1, 1B  
28224 POZUELO DE ALARCON -MADRID

Fecha: 5 de febrero de 2013

**REFERENCIA: ESTUDIO UNIVENTRICULAR**

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Hipertensión pulmonar en circulación univentricular. Estudio comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con hipertensión pulmonar que reciben tratamiento con Bosentán sometidos a cirugía de Fontan con los pacientes sin hipertensión pulmonar" con código LAT-BOS-2013-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 4693 / RG 7847  
Fecha: 13/02/2013 09:51:32

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> LETICIA ALBERT DE LA TORRE**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **3 de febrero de 2013**, por **D<sup>a</sup> LETICIA ALBERT DE LA TORRE**, para la clasificación del estudio titulado **“Hipertensión pulmonar en circulación univentricular. Estudio comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con hipertensión pulmonar que reciben tratamiento con Bosentán sometidos a cirugía de Fontan con los pacientes sin hipertensión pulmonar”** con código **LAT-BOS-2013-01** y cuyo promotor es **D<sup>a</sup> LETICIA ALBERT DE LA TORRE**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.



El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(5)</sup>

Madrid, a 5 de febrero de 2013

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

<sup>3</sup> Directorio disponible en la página web de la AEMPS

(<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

<sup>4</sup> En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

<sup>5</sup> De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

# **PUBLICACIONES**

Artículo original

# Operación de Fontan. Estudio de los factores hemodinámicos asociados a la evolución postoperatoria

Alberto Mendoza<sup>a,\*</sup>, Leticia Albert<sup>a</sup>, Enrique Ruiz<sup>a</sup>, Lorenzo Boni<sup>a</sup>, Victoria Ramos<sup>b</sup>, Jose M. Velasco<sup>a</sup>, Dolores Herrera<sup>a</sup>, Miguel A. Granados<sup>a</sup>, Juan V. Comas<sup>a</sup> y Ana Perez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2011

Aceptado el 22 de noviembre de 2011

On-line el 10 de febrero de 2012

Palabras clave:

Operación de Fontan

Factores de riesgo

Cateterismo cardiaco

Cardiopatía congénita

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con corazón univentricular son sometidos a una serie de intervenciones paliativas que culminan en la operación de Fontan. El objetivo de este trabajo es revisar las características clínicas y hemodinámicas de un grupo de pacientes con fisiología univentricular paliados previamente con operación de Glenn bidireccional e identificar los factores de riesgo que influyen en la evolución postoperatoria de la cirugía de Fontan.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 32 pacientes sometidos a cirugía de Fontan entre marzo de 2000 y diciembre de 2009. Se revisaron las características clínicas, los datos derivados del cateterismo, el tipo de cirugía y los tiempos quirúrgicos y se buscó su relación con la evolución postoperatoria.

**Resultados:** La mortalidad hospitalaria fue del 3%. Tras una mediana [intervalo intercuartílico] de seguimiento de 44 meses [32-79], la supervivencia es del 90%. La presión media en arteria pulmonar medida en el cateterismo se relacionó con la mortalidad tardía. De las demás variables estudiadas, las que mejor se relacionaron con la evolución postoperatoria fueron los índices de Nakata y McGoon y el tiempo de circulación extracorpórea. En el 42% de los pacientes se realizó cateterismo intervencionista previo a la operación de Fontan.

**Conclusiones:** Realizamos la operación de Fontan con muy baja mortalidad hospitalaria. El cateterismo previo a la operación de Fontan permite seleccionar a los pacientes de alto riesgo para la cirugía así como realizar procedimientos intervencionistas que podrían mejorar la evolución postoperatoria.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Fontan Operation. Hemodynamic Factors Associated With Postoperative Outcomes

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The Fontan operation is usually the final palliative procedure in patients with univentricular heart. The objectives of this study were, firstly, to describe the clinical and haemodynamic characteristics of a group of patients with univentricular physiology who had previously been palliated with a bidirectional Glenn procedure and, secondly, to identify risk factors that can influence postoperative outcomes after the Fontan operation.

**Methods:** Retrospective study with 32 patients who underwent a Fontan operation between March 2000 and December 2009. Clinical characteristics, catheterization data, type and duration of surgery were revised and analyzed as predictors of postoperative outcome.

**Results:** Hospital mortality was 3%. After a median follow-up of 44 months (interquartile range, 32-79), survival was 90%. Preoperative mean pulmonary artery pressure (measured during catheterization) was correlated with late mortality. Of the remaining variables analyzed, the Nakata and McGoon indices, and duration of cardiopulmonary bypass showed the highest correlations with postoperative outcomes. Interventional catheterization before the Fontan operation was performed in 42% of patients.

**Conclusions:** Hospital mortality after the Fontan operation was very low. The performance of a haemodynamic study before the Fontan operation made it possible to select high-risk patients for surgery as well as permitting the performance of interventional procedures that could improve postoperative outcome in these patients.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Fontan procedure

Risk factors

Heart catheterization

Congenital heart disease

\* Autor para correspondencia: Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: [amendozas.hdoc@salud.madrid.org](mailto:amendozas.hdoc@salud.madrid.org) (A. Mendoza).

## Abreviaturas

CEC: circulación extracorpórea  
 GTP: gradiente transpulmonar  
 PMAP: presión media en arteria pulmonar  
 UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con corazón funcionalmente univentricular son sometidos a una serie de intervenciones encaminadas a dirigir pasivamente el flujo de las venas sistémicas hacia la circulación pulmonar, dejando el ventrículo único para impulsar la circulación sistémica, lo que se conoce como situación o fisiología de Fontan.

El adecuado funcionamiento de este delicado sistema depende fundamentalmente de la buena función ventricular tanto sistólica como diastólica, la presencia de ritmo sinusal, presiones y resistencias pulmonares bajas y la adecuada anatomía del árbol pulmonar<sup>1</sup>. El cateterismo cardiaco se ha considerado necesario, desde los inicios de la técnica, como parte de la evaluación previa a la operación de Fontan.

Desde la técnica inicialmente descrita por Fontan en 1971<sup>2</sup>, se han introducido numerosas modificaciones. Una de ellas es la realización de una anastomosis entre la vena cava superior y la arteria pulmonar (operación de Glenn bidireccional) como paso intermedio con el objeto de proporcionar un flujo pulmonar estable y evitar al ventrículo la sobrecarga de volumen<sup>3</sup>. Otras de las modificaciones son el abandono de la conexión auriculopulmonar por el Fontan tipo túnel lateral<sup>4</sup> o el conducto extracardiaco<sup>5</sup> y la realización de una fenestración en el Fontan<sup>6</sup>.

## MÉTODOS

### Pacientes

Entre marzo de 2000 y diciembre de 2009, se sometió a cirugía de Fontan a 32 pacientes con fisiología univentricular previamente intervenidos con operación de Glenn bidireccional en nuestro centro. Se recogió una serie de antecedentes que incluían datos demográficos, tipo de cardiopatía, anatomía del ventrículo sistémico, existencia de heterotaxia, tipo de cirugía neonatal, edad en la operación de Glenn bidireccional, insuficiencia de la válvula auriculoventricular sistémica y disfunción ventricular por ecocardiografía (las dos últimas, dicotomizadas en «no-ligera» y «moderada-grave»). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

### Cateterismo cardiaco

Todos los pacientes fueron cateterizados en los 6 meses previos a la cirugía de Fontan. Con base en los datos hemodinámicos, no se excluyó de la intervención a ningún paciente cateterizado con vistas a la operación de Fontan. Los cateterismos se realizaron con anestesia general e intubación endotraqueal. Para evitar la influencia del respirador, se lo desconectó del paciente en el momento del registro de presión. Se midieron las presiones y se tomaron oximetrías en la cava superior, las arterias pulmonares, la aurícula izquierda, el ventrículo sistémico y la aorta. A partir de estos datos, se calcularon los flujos pulmonar y sistémico y las resistencias vasculares pulmonares, según las fórmulas

publicadas<sup>7</sup>. Se estimó la presión postoperatoria en el Fontan mediante la siguiente fórmula<sup>8</sup>:

$$\text{Presión estimada en el Fontan} = \text{Presión aurícula izquierda} + \left( \frac{\text{gradiente transpulmonar [GTP]}}{\text{flujo pulmonar/sistémico}} \right)$$

Se revisaron todas las angiografías, y se midió el diámetro de las arterias pulmonares, a partir de lo cual se calcularon los índices de Nakata<sup>9</sup> y McGoon, así como el área indexada de las lobes inferiores. Se clasificó el grado de circulación colateral de acuerdo con el estudio de Spicer et al<sup>10</sup>. Se definió la presencia de distorsión de ramas pulmonares cuando se encontró una estenosis > 50% en el calibre de la rama respecto al segmento adyacente o hipoplasia marcada de una de las ramas<sup>11</sup>. Se definió la presencia de colaterales venovenosas significativas cuando estas tenían un diámetro > 2 mm<sup>12</sup>.

## Procedimientos quirúrgicos

Se recogieron los datos referentes a la técnica quirúrgica utilizada —Fontan extracardiaco o túnel lateral, realización de la cirugía con circulación extracorpórea (CEC), pinzamiento aórtico y/o parada circulatoria—, los tiempos quirúrgicos y los procedimientos asociados. Cuando se realizó fenestración del Fontan, esta se llevó a cabo mediante anastomosis directa en el túnel lateral y mediante un conducto de GORE-TEX® en los extracardiacos.

**Tabla 1**  
Características de los pacientes

<i>Datos demográficos</i>	
Edad en el Glenn (meses)	8,5 [5-13,3]
Edad en el Fontan (años)	5,3 [4,2-6,4]
Tiempo entre Glenn y Fontan (meses)	52,5 [41-65,5]
Sexo (varones/mujeres)	15/17
Peso en el Fontan (kg)	17,250 [16-19]
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	0,68 [0,64-0,74]
<i>Tipo de cardiopatía</i>	
Atresia tricuspídea	10 (31)
SVIH	7 (22)
Ventrículo único	7 (22)
Ventrículo derecho de doble salida	4 (13)
Canal AV desbalanceado	2 (6)
D-TGA, CIV y EP	1 (3)
Anomalía de Ebstein	1 (3)
<i>Heterotaxia</i>	4 (13)
<i>Tipo de ventrículo</i>	
Derecho	12 (38)
Izquierdo	17 (53)
Dos ventrículos	3 (9)
<i>Cirugía neonatal</i>	
Fístula Blalock-Taussig	13 (41)
Norwood	8 (25)
Otra cirugía	3 (9)
Sin cirugía neonatal	8 (25)
<i>Insuficiencia válvula AV moderada-severa</i>	5 (16)
<i>Disfunción ventricular moderada-severa</i>	2 (6)

AV: auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; D-TGA: D-transposición de grandes arterias; EP: estenosis pulmonar; SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

## Variables postoperatorias y seguimiento

Se monitorizaron la presión postoperatoria en el Fontan a través de un catéter introducido por vía yugular hasta la cava superior, la presión de la aurícula izquierda con un catéter transtorácico y se calculó el GTP. Se recogieron la duración de los derrames, los tiempos de ventilación mecánica, de estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y la estancia hospitalaria, y se estudió su relación con las variables clínicas, hemodinámicas y quirúrgicas. Asimismo se registraron las complicaciones en el postoperatorio inmediato y la mortalidad hospitalaria y tardía. Tras el alta, todos los pacientes fueron revisados clínicamente en las consultas externas de nuestro hospital, al menos una vez al año, con ecocardiograma y electrocardiograma, sin que haya habido pérdidas en el seguimiento.

## Análisis estadístico

Los datos se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre grupos de variables continuas con distribución normal se realizaron mediante la prueba de la t de Student, y cuando no se cumplía la condición de normalidad, mediante la U de Mann-Whitney. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron mediante regresión lineal. Las comparaciones de variables categóricas se realizaron utilizando la prueba de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Variables clínicas

Ninguna de las variables referidas como características de los pacientes influyó en la evolución postoperatoria del Fontan.

### Cateterismo cardiaco previo al Fontan

En 19 pacientes (59%), el cateterismo fue solamente diagnóstico y en 13 (41%), se realizaron uno o más intervencionismos (tabla 2). Ninguno de los pacientes falleció o sufrió complicaciones graves tras el cateterismo. Los datos derivados del cateterismo cardiaco se muestran en la tabla 3.

La presión media en arteria pulmonar (PMAP) y el GTP medidos en el cateterismo fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron tardíamente respecto a los supervivientes (mediana de la PMAP de los fallecidos y los supervivientes, 17,5 [15-20] frente a 11 mmHg [10-13,2];  $p < 0,05$ ); del GTP, 6,5 [6-7] frente a 3 mmHg [1,75-4];  $p < 0,05$ ) (fig. 1). Los pacientes con PMAP  $> 15$  mmHg tuvieron estancias en UCIP mayores (10,5  $\pm$  4,2 días) que los que tuvieron una PMAP  $\leq 15$  mmHg (5,9  $\pm$  4,3 días) ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 2**

Procedimientos intervencionistas previos al Fontan

	n (%)
Angioplastia de las ramas pulmonares	7 (22)
Embolización de colaterales aortopulmonares	4 (13)
Embolización de colaterales venovenosas	3 (9)
Embolización de flujo pulmonar anterógrado	1 (3)
Angioplastia de aorta	1 (3)

**Tabla 3**

Datos del cateterismo previo al Fontan

Estudio hemodinámico	
PMP (mmHg)	11,5 [10-14]
PTDV (mmHg)	10 [9-12,7]
PAu (mmHg)	9 [7-10,7]
RPAi (UW·m <sup>2</sup> )	0,9 [0,5-1,2]
Saturación aórtica de O <sub>2</sub> (%)	86 [80-90]
Qp/Qs	0,53 [0,45-0,66]
Índice de Nakata (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	236 [189-288]
Índice de McGoon	2,1 [1,6-2,4]
Área indexada de las lobes inferiores (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	124 [102-166]
Distorsión de ramas pulmonares	7 (22)
Colaterales aortopulmonares	
Grado 1	0
Grado 2	3 (9)
Grado 3	17 (53)
Grado 4	12 (38)
Colaterales venovenosas	
	19 (59)

PAu: presión de aurícula sistémica; PMP: presión media en arteria pulmonar; PTDV: presión telediastólica del ventrículo; Qp/Qs: flujo pulmonar/gasto sistémico; RPAi: resistencias pulmonares arteriales indexadas; UW: unidades Wood. Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tanto el índice de Nakata como el de McGoon se correlacionaron de manera inversa con la duración de la hospitalización y la duración de los derrames (figs. 2 y 3).

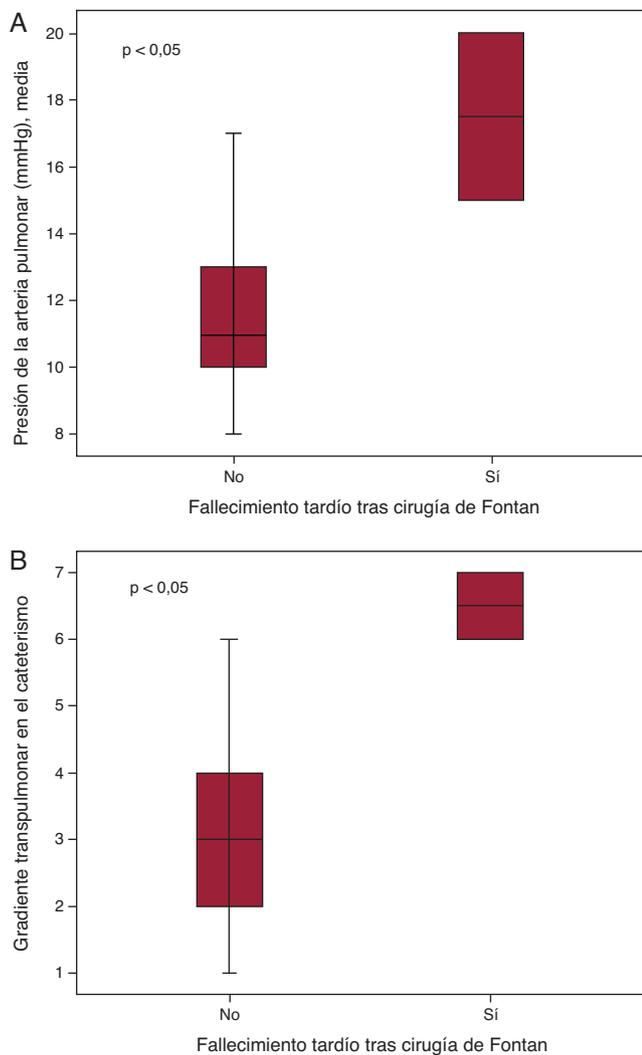
### Cirugía

Los procedimientos y tiempos quirúrgicos se muestran en la tabla 4. Hubo una excelente correlación entre la duración de la CEC y el tiempo de intubación ( $r = 0,734$ ;  $p < 0,001$ ), así como con el tiempo de estancia en UCIP ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,05$ ). Asimismo el tiempo de CEC fue significativamente mayor en los que tuvieron derrames durante más de 14 días (162  $\pm$  62 min) respecto a los de menos de 14 días (123  $\pm$  31 min) ( $p < 0,05$ ).

Los tiempos de estancia en UCIP, de ventilación mecánica y de CEC fueron significativamente mayores en los pacientes en los que se fenestró el Fontan (9,1  $\pm$  6 días, 75,6  $\pm$  105,7 h, 184  $\pm$  48 min) respecto a los no fenestrados (5  $\pm$  2,5 días, 16,5  $\pm$  13,6 h, 119  $\pm$  37 min respectivamente) ( $p < 0,05$ ). La presión estimada en el Fontan con la fórmula descrita en el apartado «Métodos» también fue significativamente más alta en los que se fenestró el Fontan (18,1  $\pm$  5,2 frente a 11,5  $\pm$  1,6 mmHg) ( $p < 0,005$ ).

### Mortalidad

La supervivencia hospitalaria fue del 97%. Tras una mediana de seguimiento de 44 meses [32-79], la supervivencia es del 90%. Un paciente falleció en el postoperatorio inmediato. Este paciente tenía un síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico y presentaba una importante desaturación por la presencia de colaterales arteriovenosas pulmonares, así como una recoartación aórtica. Fue intervenido a la edad de 3,5 años mediante Fontan extracardiaco fenestrado y reparación del arco aórtico. Al no conseguir sacarle de bomba, salió de quirófano asistido con un oxigenador por membrana extracorpórea, del que se le pudo destetar; sin embargo, posteriormente se comprobó una encefalopatía hipóxico-isquémica grave, motivo por el cual se adecuó el esfuerzo terapéutico. Otro paciente falleció a los 3 meses de la cirugía. Este

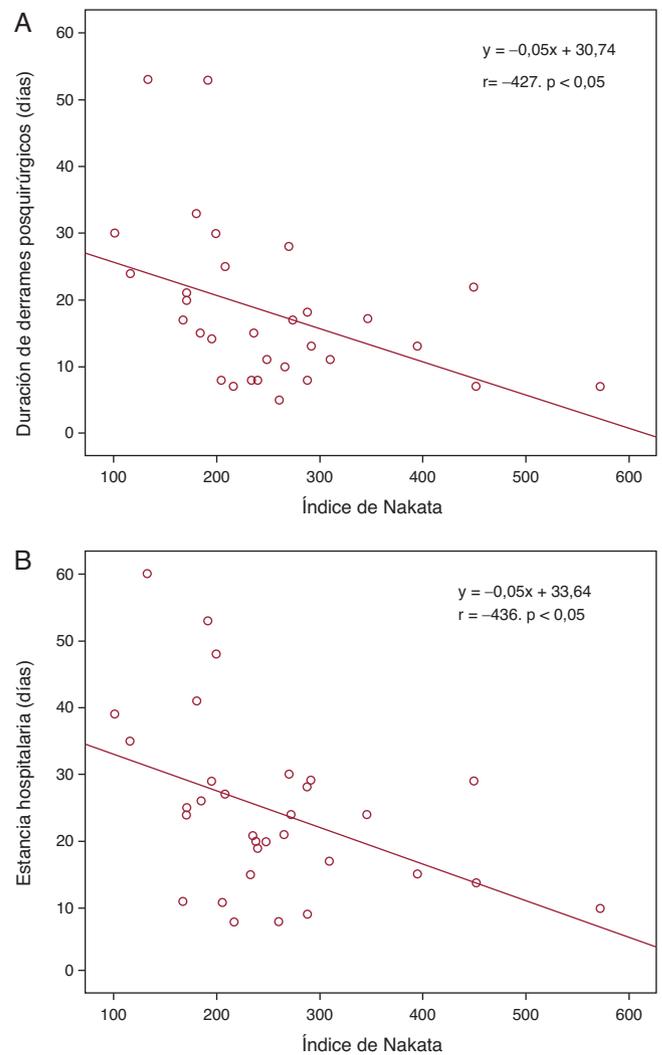


**Figura 1.** Gráfico de cajas de la presión media en arteria pulmonar (A) y el gradiente transpulmonar (B) medidos en el cateterismo previo al Fontan en pacientes que fallecieron tardíamente tras la cirugía y en los supervivientes.

paciente tenía un síndrome de heterotaxia con válvula auriculoventricular única, ventrículo único y estenosis pulmonar. Fue operado a los 18 meses con técnica de Fontan tipo túnel lateral no fenestrado. Tras un postoperatorio sin complicaciones, a los 3 meses de la cirugía comenzó con signos de congestión venosa. Se realizó un cateterismo, en el que se encontró unas presiones pulmonar y telediastólica ventricular elevadas. Se inició tratamiento médico, pero el paciente falleció por fracaso del Fontan. Un tercer paciente, con D-transposición de grandes vasos con comunicación interventricular no relacionada y estenosis pulmonar compleja, falleció a los 3 años del Fontan. Este paciente fue operado con un Fontan extracardiaco no fenestrado a los 6 años. Tras un postoperatorio inicial sin complicaciones, comenzó con crisis focales de difícil control secundarias a un empiema subdural. Posteriormente comenzó a presentar cuadros de atelectasia del lóbulo inferior. Este paciente falleció tras una operación de plicatura diafragmática y resección de un lóbulo pulmonar.

### Postoperatorio

Las variables y complicaciones postoperatorias se muestran en la [tabla 5](#). La presión del Fontan en el postoperatorio se correlacionó con el tiempo de estancia en UCIP ( $r = 0,67$ ;



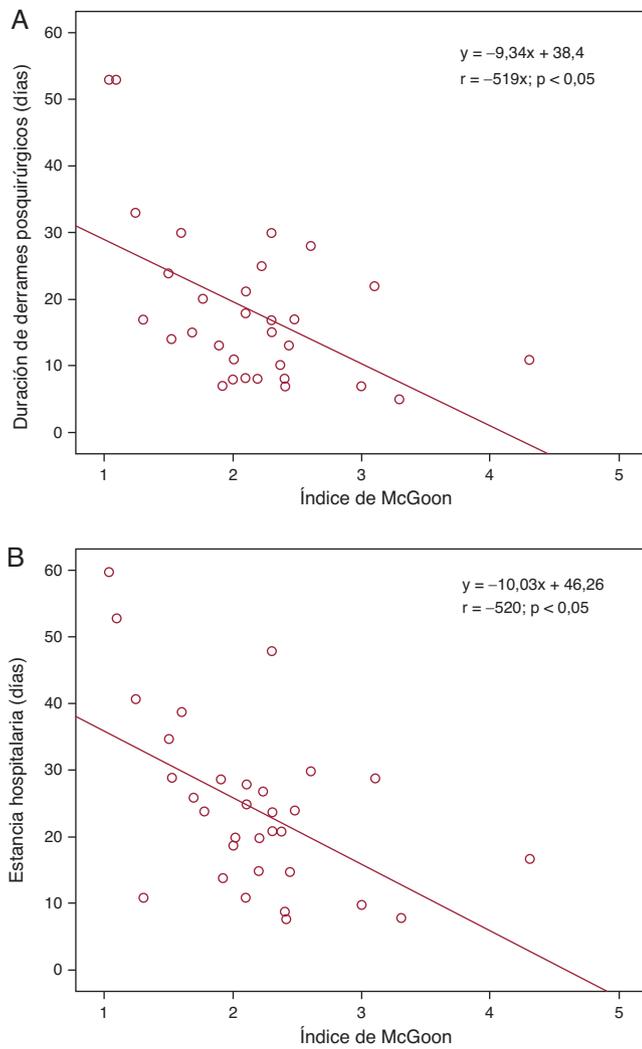
**Figura 2.** Rectas de regresión lineal entre el índice de Nakata y la duración de los derrames (A) y la estancia hospitalaria (B).

$p < 0,001$ ), la duración de los derrames ( $r = 0,404$ ;  $p < 0,05$ ) y la estancia hospitalaria ( $r = 0,611$ ;  $p < 0,001$ ).

### DISCUSIÓN

Los pacientes con fisiología univentricular que finalmente son paliados con cirugía de Fontan constituyen un grupo heterogéneo. Por un lado, presentan diversas cardiopatías congénitas de base; con frecuencia son sometidos a diferentes cirugías previas al Fontan y finalmente existen notables diferencias respecto a la técnica y la edad a la que se realiza la operación de Fontan. Dicha heterogeneidad se traduce en diferencias en los factores de riesgo preoperatorio entre los diferentes grupos quirúrgicos, así como en los cambios que han experimentado dichos factores con el paso del tiempo.

La edad a la que se realiza el Fontan es uno de los factores que con el tiempo se ha relacionado con la evolución. En los estudios iniciales la realización de la operación de Fontan a menor edad era uno de los principales factores de mortalidad, probablemente en relación con las fases iniciales de la técnica quirúrgica<sup>11,13</sup>. Sin embargo, con el tiempo la tendencia ha sido hacia la realización más precoz de esta intervención sin un aumento de la mortalidad<sup>14</sup>. Las ventajas teóricas de realizar esta intervención más



**Figura 3.** Rectas de regresión lineal entre el índice de McGoon y la duración de los derrames (A) y la estancia hospitalaria (B).

**Tabla 4**

Procedimientos y tiempos quirúrgicos

Tipo de Fontan	
Conducto extracardiaco	25 (78)
Túnel lateral	7 (22)
Fenestración	12 (38)
CEC	29 (91)
Pinzamiento aórtico	11 (35)
Parada circulatoria	4 (13)
Tiempos quirúrgicos	
Tiempo de CEC (min)	143 ± 51
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	78 ± 37
Procedimientos quirúrgicos asociados	
Ligadura de la arteria pulmonar	3 (9)
Plastia de ramas pulmonares	3 (9)
Ampliación foramen bulboventricular	1 (3)
Plastia tricuspídea	1 (3)
Reparación del arco aórtico	1 (3)

CEC: circulación extracorpórea.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

**Tabla 5**

Evolución postoperatoria

Variables postoperatorias	
Presión media en el Fontan (mmHg)	11,5 [10-14]
Tiempo de intubación (h)	18 [7-36]
Estancia en UCIP (días)	5 [4-10]
Duración de derrames pleurales (días)	14 [8-22]
Estancia hospitalaria (días)	24 [15-29]
Mortalidad	
Hospitalaria	1 (3)
Tardía	2 (6)
Complicaciones postoperatorias precoces	
Infección*	19 (59)
Arritmias	8 (25)
Disfunción sinusal	3 (11)
Taquicardia nodal	3 (11)
Flutter	2 (6)
Complicaciones neurológicas	
EHI	1 (3)
Empiema subdural	1 (3)
Ictus embólico	1 (3)
Reintervenciones	
Fenestración del Fontan	3 (9)
Plicatura del diafragma	2 (6)
Plastia de ramas pulmonares	1 (3)
Sangrado	1 (3)
Reparación del arco aórtico	1 (3)
Cateterismo postoperatorio precoz	
Diagnóstico	2 (6)
Stent en ramas pulmonares	2 (6)
Embolización colaterales aortopulmonares	3 (9)
Embolización flujo anterógrado pulmonar	1 (3)

EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

\* Bacteriemia, mediastinitis o infección superficial de la herida.

precozmente se atribuyen a una exposición menos prolongada del organismo a la cianosis y su influencia negativa en la función cardíaca<sup>15</sup>. También se evitaría en parte la formación de colaterales aortopulmonares, que en algunos estudios se ha asociado con aumento de la presión pulmonar y mayor duración de los derrames tras el Fontan<sup>10,16,17</sup>. Finalmente, se lograría disminuir la presión en el Fontan, que en la mayoría de las series es una de las variables de riesgo de mortalidad y fracaso precoz en el postoperatorio<sup>11,13,18</sup>. Aunque la edad de nuestra serie es algo mayor que en las series más modernas, la mortalidad hospitalaria ha sido baja (3%), similar a la de estas<sup>14</sup> y menor que en otras series más antiguas<sup>18,19</sup>. Sin embargo, la realización relativamente tardía del Fontan en nuestra serie explicaría que hasta un 50% de los casos tuvieran una duración prolongada de los derrames (> 14 días). También, en nuestro trabajo se confirma la relación previamente descrita entre la presión en el Fontan y la duración de los derrames<sup>20</sup>.

En la mayoría de las series iniciales, la PMAP y las resistencias pulmonares eran factores de riesgo fundamentales en la mortalidad y el fracaso del Fontan<sup>11,13,18,19</sup>. Sin embargo, en series más recientes, los datos hemodinámicos previos al Fontan no han tenido influencia alguna en la evolución postoperatoria a corto plazo<sup>12,14,21,22</sup>. Esto probablemente está en relación con la mejor preparación de estos pacientes en las fases previas al Fontan. Una

de estas mejoras es la realización más precoz de la operación de Glenn, con lo que se evitan la sobrecarga de volumen y la hipertrofia secundaria del ventrículo único y se preserva su función diastólica, cuya alteración afecta de forma crítica a la circulación de Fontan<sup>14,15</sup>. En nuestra serie, la presión pulmonar media se ha relacionado con la mortalidad tardía. En este sentido, algunos estudios indican que tras la operación de Fontan se produce una enfermedad vascular pulmonar progresiva por falta de pulsatilidad del flujo, que sería la causante de las complicaciones y la mortalidad a largo plazo<sup>23</sup>.

El tamaño de las arterias pulmonares, medido en el cateterismo previo al Fontan y normalizado por los índices de Nakata, McGoon y el área indexada de las lobes inferiores, sigue siendo objeto de debate como factor pronóstico en la evolución de la operación de Fontan. En algunas series, se ha demostrado una clara influencia de estos índices en la evolución postoperatoria<sup>9,24</sup>, mientras que en otras no ha habido tal influencia<sup>25,26</sup>. Hacen la mayor contribución a las resistencias pulmonares las arteriolas precapilares, seguidas por las vénulas poscapilares, por lo que no es sorprendente que el tamaño de las arterias pulmonares centrales no sea un factor determinante. En numerosos estudios se ha buscado el límite inferior de las arterias pulmonares compatible con la realización de una operación de Fontan. Si bien inicialmente<sup>9</sup> se propuso un índice de Nakata  $> 250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ , posteriormente se han ido bajando los límites, y un reciente estudio<sup>27</sup> basado en un modelo teórico de Fontan ha establecido que el menor índice de Nakata compatible con una presión  $< 17 \text{ mmHg}$  durante la realización de esfuerzo es  $110 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ . Algunos autores proponen que se utilice el área indexada de las lobes inferiores, ya que esta medida no se ve influida por las cirugías previas<sup>28</sup>. En nuestra serie hubo una correlación inversa entre los índices de Nakata y McGoon y la duración de los de los derrames y la estancia hospitalaria, no así con el área indexada de las lobes inferiores.

Respecto a la influencia de los factores propiamente quirúrgicos en la evolución postoperatoria del Fontan, tanto el tiempo de CEC como el de pinzamiento han mostrado, en la mayoría de las series, una clara asociación con la mortalidad tanto precoz como tardía<sup>11,14,19</sup>. La prolongación de estos tiempos influye negativamente tanto en la función cardíaca como en la vasculatura pulmonar, que son factores fundamentales para mantener la estabilidad hemodinámica tras cualquier cirugía cardíaca, pero que adquieren una relevancia mucho mayor tras la cirugía de Fontan. Algunos grupos han optado por la realización del Fontan extracardiaco sin CEC<sup>29</sup>, y ya se han comunicado buenos resultados, con reducción significativa de los tiempos de ventilación mecánica, estancia en UCIP y hospitalaria respecto a pacientes en los que el Fontan se realizó con CEC<sup>30</sup>. En nuestra serie, el tiempo de CEC se correlacionó con la duración de los derrames y el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCIP. Hemos realizado el Fontan sin CEC en 3 pacientes (9%), con disminución en los tiempos de estancia en UCIP, estancia hospitalaria y duración de los derrames, aunque debido al pequeño número de casos la diferencia no es estadísticamente significativa (datos no mostrados).

Otra de las controversias actuales alrededor de la cirugía de Fontan está centrada en si es necesario o no realizar un cateterismo antes de la cirugía. Los que defienden que no es necesario se basan en que con la resonancia magnética se obtiene una información anatómica de similar calidad a la obtenida en una angiografía<sup>31</sup>. Por otro lado, ha reforzado esta idea el hecho de que en la mayoría de las series modernas no haya habido una relación significativa entre los datos hemodinámicos del cateterismo y la evolución postoperatoria<sup>12,14</sup> y que actualmente en muy pocos pacientes se contraindica la operación basándose en los datos del cateterismo. En nuestra serie, sin embargo, la presión pulmonar medida en el cateterismo se relacionó con la mortalidad tardía y la estimación de

una presión postoperatoria  $> 15 \text{ mmHg}$  se asoció a la realización de una fenestración en el Fontan. En nuestra opinión, el cateterismo antes del Fontan proporciona datos valiosos que permiten seleccionar a los pacientes de riesgo en los que aplicar medidas como la fenestración del Fontan o la administración preoperatoria y/o postoperatoria de vasodilatadores pulmonares<sup>32,33</sup> que consigan mejorar el pronóstico.

Otro aspecto interesante del cateterismo previo al Fontan es la posibilidad de realizar diferentes tipos de intervencionismo. En una serie reciente del grupo de Boston, que aboga por no realizar estudio hemodinámico previo al Fontan en casos seleccionados, se realizaron intervencionismos en hasta en el 64% de los casos, aunque retrospectivamente consideraron que estos sólo fueron importantes en un 37% de los pacientes<sup>12</sup>. En nuestra serie se realizó intervencionismo en el cateterismo previo al Fontan en el 42% de los pacientes. Si sumamos a estos los 3 pacientes en los que se hizo una embolización postoperatoria de colaterales para disminuir la cuantía y la duración de los derrames, sube al 50%.

También respecto al manejo de las colaterales aortopulmonares, hay una importante controversia entre grupos. Algunos centros han comunicado que la presencia de colaterales aortopulmonares significativas se asoció con un aumento de la presión pulmonar y mayor duración de los derrames tras el Fontan<sup>10,16,17</sup>. En contraste, otros estudios, como el de McElhinney et al<sup>34</sup> y el de Bradley et al<sup>35</sup>, no encontraron un efecto significativo de estas, ni de su embolización, en la presión pulmonar o la duración de los derrames. Algunos defensores de la embolización agresiva de las colaterales argumentan que es posible que en estos estudios no se hayan ocluido completamente dichas colaterales y que, debido a las múltiples conexiones entre la arteria mamaria interna, las torácicas laterales, el tronco tirocervical y las intercostales, si sólo se ocluye la parte proximal de estos vasos se produciría una revascularización de las colaterales a partir de las conexiones distales entre estos vasos y, por lo tanto, proponen la embolización del vaso en toda su extensión<sup>36</sup>. Diversos estudios han cuantificado el flujo de estas colaterales aortopulmonares. En uno de ellos se calculó por resonancia magnética que el 46% del flujo pulmonar tras una operación de Glenn bidireccional se debía a las colaterales y que estas suponían el 36% del gasto cardíaco. Asimismo se encontró que el flujo colateral era más alto cuanto mayor era el niño en el momento de la operación de Fontan<sup>37</sup>. En nuestra serie, casi el 90% de los pacientes tenían colaterales aortopulmonares significativas (grados 3 y 4), lo que concuerda con una realización relativamente tardía de la operación de Fontan y explica el tiempo de drenaje prolongado en la mitad de los pacientes. En nuestra opinión, la posibilidad de llevar a cabo procedimientos intervencionistas es otra de las razones para realizar un cateterismo antes de la operación de Fontan.

### Limitaciones y fortalezas del estudio

Las principales limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño de la muestra y su carácter retrospectivo. Sin embargo, la principal fortaleza es que se trata de una serie bastante homogénea, en la que todos los pacientes han sido cateterizados, operados y manejados en el postoperatorio con técnicas y protocolos aplicados con escasas variaciones durante todo el periodo estudiado.

### CONCLUSIONES

Hemos realizado la operación de Fontan con una mortalidad hospitalaria muy baja. La presión pulmonar elevada en el cateterismo previo al Fontan es un excelente factor predictor de

la mortalidad tardía. La correlación de los parámetros hemodinámicos (PMAP, GTP, presión estimada del Fontan e índices de Nakata y McGoon) con la evolución postoperatoria indica que la realización de un cateterismo cardiaco antes del Fontan es un buen método para seleccionar a los pacientes de alto riesgo e implementar en ellos medidas encaminadas a mejorar su evolución. Asimismo, el cateterismo permite la realización de diferentes tipos de intervencionismo que podrían mejorar la evolución postoperatoria.

Como estrategias futuras, nos proponemos disminuir la edad de los pacientes en la cirugía y, cuando sea posible, la realización de la operación de Fontan sin CEC para conseguir una disminución de la duración de los derrames y la estancia hospitalaria.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Choussat A, Fontan F, Cesse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. En: Anderson RH, Shinebourne ES, editores. Paediatric cardiology. 1977. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1978. p. 559–66.
2. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240–8.
3. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation*. 1990;82 Suppl IV:170–6.
4. De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:682–95.
5. Marcellotti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:228–32.
6. Bridges ND, Lock JE, Castañeda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*. 1990;82:1681–9.
7. Salim MA, Case CL, Sade RM, Watson DC, Alpert BS, DiSessa TG. Pulmonary/systemic flow ratio in children after cavopulmonary anastomosis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:735–8.
8. Nicoson SC, Steven JM. Anesthesia for the patient with a single ventricle. En: Andropoulos DB, Stayer SA, Russell IA, editores. Anesthesia for congenital heart disease. Malden: Blackwell Futura; 2005. p. 365.
9. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M. A new method for quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:610–9.
10. Spicer RL, Uzark KC, Moore JW, Mainwaring RD, Lamberti JJ. Aortopulmonary collateral vessels and prolonged pleural effusions after modified Fontan procedures. *Am Heart J*. 1996;131:1164–8.
11. Gentles TL, Mayer Jr JE, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:376–91.
12. Banka P, McElhinney DB, Bacha EA, Mayer JE, Gauvreau K, Geva T, et al. What is the clinical utility of routine cardiac catheterization before a Fontan operation? *Pediatr Cardiol*. 2010;31:977–85.
13. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five-to-fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation*. 1992;85:469–96.
14. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, et al. Fontan operation in the current era. A 15-year single institution experience. *Ann Surg*. 2008;248:402–10.
15. Uemura H, Yagihara T, Kawashima Y, Yamamoto F, Nishigaki K, Matsuki O, et al. What factors affect ventricular performance after a Fontan-type operation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:405–15.
16. Ichikawa H, Yagihara T, Kishimoto H, Isobe F, Yamamoto F, Nishigaki K, et al. Extent of aortopulmonary collateral blood flow as a risk factor for Fontan operations. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:433–7.
17. Kanter KR, Vincent RN, Raviele AA. Importance of acquired systemic-to-pulmonary collaterals in the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:969–74.
18. Kaulitz R, Ziemer G, Luhmer I, Kallfelz H-C. Modified Fontan operation in functionally univentricular hearts: preoperative risk factors and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:658–64.
19. Cazzaniga M, Fernández Pineda L, Villagrà F, Pérez de León J, Gómez R, Sánchez P, et al. Operación modificada de Fontan o variantes efectuadas en un solo tiempo quirúrgico. Determinantes de la mortalidad. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:391–412.
20. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Mayer JE, Del Nido PJ, Pigula FA, et al. Factors associated with prolonged recovery alter the Fontan operation. *Circulation*. 2008;118 Suppl 1:S171–6.
21. García-Guereta L, Benito F, Portela F, Caffarena J. Novedades en cardiología pediátrica, cardiopatías congénitas del adulto y cirugía cardiaca de cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63 Supl 1:29–39.
22. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation —effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2006;30:923–9.
23. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, Boucek MM, Sondheimer HM, Pietra B, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:693–702.
24. Senzaki H, Isoda T, Ishizawa A, Hishi T. Reconsideration of criteria for the Fontan operation: influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation*. 1994;89:266–71.
25. Bridges ND, Farell PE, Pigott JD, Norwood WI, Chin AJ. Pulmonary artery index: a nonpredictor of operative survival in patients undergoing modified Fontan repair. *Circulation*. 1989;80 Suppl 1:I216–21.
26. Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K. Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:156–62.
27. Itatani K, Miyaji K, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, Ishii M. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:127–35.
28. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, Nurnberg JH, Stiller B, Abdul-Khalik H, et al. Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52:218–24.
29. McElhinney DB, Petrossian E, Reddy VM, Hanley FL. Extracardiac conduit Fontan procedure without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1826–8.
30. Tam VK, Miller BE, Murphy K. Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1698–704.
31. Prakash A, Khan MA, Hardy R, Torres AJ, Chen JM, Gersony WM. A new diagnostic algorithm for assessment of patients with single ventricle before a Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:917–23.
32. Harada Y, Uchida S, Sakamoto T, Kimura M, Umezaki K, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:50–4.
33. Albert DC, Del Cerro MJ, Carrasco JI, Portela F. Actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: técnicas de imagen, hipertensión arterial pulmonar, tratamientos híbridos y quirúrgicos. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64 Supl 1:59–65.
34. McElhinney DB, Reddy VM, Tworetzky W, Petrossian E, Hanley FL, Moore P. Incidence and implications of systemic to pulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1222–8.
35. Bradley SM, McCall MM, Sistino JJ, Radtke WA. Aortopulmonary collateral flow in the Fontan patient: does it matter? *Ann Thorac Surg*. 2001;72:408–15.
36. Stern HJ. Aggressive coiling of aortopulmonary collaterals in single-ventricle patients is warranted. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:449–53.
37. Grosse-Wortmann L, Al-Otay A, Yoo SJ. Aortopulmonary collaterals after bidirectional cavopulmonary connection or Fontan completion: quantification with MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:219–25.

## Original Article

---

# Pulmonary vasodilator therapy and early postoperative outcome after modified Fontan operation

Alberto Mendoza,<sup>1</sup> Leticia Albert,<sup>1</sup> Sylvia Belda,<sup>2</sup> Lidia Casanueva,<sup>2</sup> Dolores Herrera,<sup>1</sup> Miguel A. Granados,<sup>1</sup> José M. Velasco,<sup>1</sup> Enrique García,<sup>1</sup> Juan M. Aguilar,<sup>1</sup> Juan V. Comas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pediatric Heart Institute;* <sup>2</sup>*Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain*

**Abstract** Although mortality is low after the modified Fontan procedure, there is a significant percentage of patients with prolonged postoperative recovery. The objective of this study is to evaluate the usefulness of postoperative administration of oral sildenafil and inhaled nitric oxide on early postoperative outcome.

A prospective interventional and comparison study with a historical cohort was conducted. Between January, 2010 and March, 2013, 16 patients received oral sildenafil during immediate modified Fontan postoperative period. Inhaled nitric oxide was also administered if the patient was kept intubated 12 hours after surgery. Early postoperative outcome was compared with a historical cohort of 32 patients on whom the modified Fontan procedure was performed between March, 2000 and December, 2009.

Postoperative administration of sildenafil and nitric oxide had no influence on early postoperative outcome after the modified Fontan procedure in terms of duration of pleural effusions, mechanical ventilation time, length of stay in the ICU, and length of hospital stay.

**Keywords:** Modified Fontan operation; pulmonary vasodilators; sildenafil; inhaled nitric oxide; CHD

Received: 27 May 2014; Accepted: 24 August 2014

SINCE ITS INITIAL DESCRIPTION IN 1971, THE FONTAN procedure<sup>1</sup> has undergone significant modifications in patient preparation, surgical technique, and postoperative management, which have reduced both mortality and postoperative hospital stay.<sup>2–4</sup>

Nevertheless, after the modified Fontan procedure, there is still a significant percentage of patients with a prolonged postoperative length of stay.<sup>2,5</sup> One of the risk factors contributing to morbidity after surgery is the elevation of pulmonary vascular resistance.<sup>5,6,7</sup> In the early postoperative period, pulmonary vascular resistance is more labile owing to pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass. In this condition, even minor pulmonary vascular resistance elevations may lead to serious reduction in

pulmonary flow and a low cardiac output syndrome. In this sense, maintenance of a low pulmonary vascular resistance becomes a priority during the immediate postoperative period.

In recent years, growing attention has been paid to the usefulness of pulmonary vasodilators in patients with Fontan circulation.<sup>8–10</sup> Nevertheless, to date, there are no studies that have assessed the usefulness of oral sildenafil during the immediate postoperative period after the modified Fontan procedure.

## Materials and methods

### Patients

Between January, 2010 and March, 2013, 16 patients with univentricular physiology, who had previously undergone a bidirectional Glenn operation, underwent the modified Fontan procedure at our centre.

---

Correspondence to: A. Mendoza, Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/nº, 28041, Madrid, Spain. Tel: +34913908508/+34913908347; Fax: +3491 390 87 72; E-mail: alberto.mendoza@salud.madrid.org

Demographic, anatomic, haemodynamic, procedural, and postoperative variables were recorded from the medical records (Table 1).

All patients were catheterised in the preceding 6-month period before the Fontan procedure. We collected data on the surgical techniques used, such as extracardiac or lateral tunnel Fontan, surgery with cardiopulmonary bypass, cross-clamping and circulatory arrest, surgical times, and associated procedures. Postoperative Fontan and left atrial pressure were monitored and transpulmonary gradient was calculated. We collected data on the duration of postoperative pleural effusions, mechanical ventilation time, length of stay in the paediatric ICU, and length of hospital stay. We also recorded immediate postoperative complications and mortality.

### Study design

The 16 patients of the study – postoperative pulmonary vasodilator group – received oral sildenafil with an average dose of  $4.6 \pm 1.6$  mg/kg/day in three divided doses. Treatment began during the first 24 hours following operation and continued at least until hospital discharge. Treatment cessation was decided by the responsible cardiologist, but always on the base of a stable clinic situation after Fontan surgery and never before the closure of the fenestration, when it had been made. Average treatment duration after surgery was 10 months [interquartile range 7–22]. If the patient remained intubated 12 hours after surgery, he/she also received inhaled nitric oxide until extubation. Of the patients, six received a maximum inhaled nitric oxide dose of 20 ppm during 36 hours

Table 1. Clinical, haemodynamic, preoperative, and postoperative characteristics of the study cohorts.

Variable	Control (n = 32)	Vasodilator group (n = 16)	p
Demographics			
Gender (male/female)	15/17	9/7	0.76
Age at Fontan (years)	$5.4 \pm 1.7$	$5.7 \pm 2.7$	0.56
Weight at Fontan (kg)	$17.5 \pm 4.2$	$18.5 \pm 6.5$	0.66
Preoperative clinical data			
Heterotaxy	4 (12%)	0 (0%)	0.28
HLHS	7 (22%)	4 (25%)	0.64
Systemic right ventricle	12 (37%)	4 (25%)	0.38
Norwood surgery	8 (25%)	7 (43%)	0.18
Moderate–severe AV regurgitation	5 (16%)	2 (12%)	0.55
Moderate–severe ventricular dysfunction	2 (6%)	0 (0%)	0.43
Preoperative haemodynamics			
mPAP (mmHg)	$12.1 \pm 2.7$	$12.7 \pm 1.8$	0.44
TPG (mmHg)	$3.1 \pm 1.7$	$3.8 \pm 1.3$	0.16
PVR ( $\text{WU} \cdot \text{m}^2$ )	$0.9 \pm 0.4$	$1.1 \pm 0.4$	0.18
EDVP (mmHg)	$10.8 \pm 2.9$	$10 \pm 1.9$	0.29
Nakata index ( $\text{mm}^2/\text{m}^2$ )	$252 \pm 101$	$227 \pm 72$	0.38
Surgical data			
Extracardiac Fontan/lateral tunnel Fontan	25/7	16/0	0.07
Fenestration	12 (38%)	9 (56%)	0.21
Surgery without CPB	3 (10%)	7 (44%)	0.01
CPB time (minutes)	$143 \pm 51$	$146 \pm 66$	0.88
Cross clamping	11 (35%)	3 (19%)	0.32
Cross clamping time (minutes)	$78 \pm 37$	$67 \pm 50$	0.67
Postoperative evolution			
Hospital mortality	1 (3%)	0 (0%)	1
Fontan pressure (mmHg)	$14.1 \pm 3.3$	$14.7 \pm 2.4$	0.55
TPG (mmHg)	$5.3 \pm 2.3$	$6.1 \pm 2$	0.39
Mechanical ventilation time (hours)	18 [7–36]	10 [8–23]	0.43
Length of stay in PICU (days)	5 [4–10]	6 [5–8]	0.72
Duration of pleural effusions (days)	$18 \pm 11.9$	$14 \pm 6.7$	0.22
Length of hospital stay (days)	24 [15–29]	21 [16–29]	0.80
Infection	19 (59%)	10 (62%)	1
Arrhythmia	8 (25%)	1 (6%)	0.23
Neurologic complication	7 (22%)	2 (12%)	0.69
Reoperation	3 (10%)	0 (0%)	0.54

AV = atrioventricular, CPB = cardiopulmonary bypass; EDVP = end diastolic ventricular pressure; HLHS = hypoplastic left heart syndrome; mPAP = mean pulmonary artery pressure; PICU = paediatric ICU; PVR = pulmonary vascular resistance; TPG = transpulmonary gradient; WU = Wood units

Data are expressed as n (%), mean  $\pm$  standard deviation or median [interquartile range]

[interquartile range 8.5–78]. There were no adverse effects of the medication.

This group was compared with our previously published<sup>11</sup> historical cohort of 32 patients operated between March, 2000 and December, 2009 (control group).

The local ethics committee approved the study protocol. Informed consent was obtained from the parents of all patients.

### Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means (standard deviations) or medians [interquartile range]. Categorical variables are shown as frequencies and percentages. Student's t-test was used for between-group comparisons with normally distributed continuous variables. The Mann–Whitney test was used for variables showing a non-normal distribution. Linear regression was used to analyse correlations between continuous variables. Comparisons between categorical variables were made using the  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test. Data were analysed using SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States).

### Results

There were no significant differences in the clinical characteristics or catheterisation data between the postoperative pulmonary vasodilator and control groups. Regarding the surgical variables, in the postoperative pulmonary vasodilator group, there were no patients with lateral tunnel Fontan, and the percentage of patients who underwent surgery without cardiopulmonary bypass was significantly greater than the control group. Regarding postoperative variables, there were no significant differences between the prophylactic vasodilator and control groups (Table 1). No patient in the postoperative pulmonary vasodilator group died.

### Discussion

Different studies have shown that the main determinants of cardiac output after the Fontan procedure are: the cavopulmonary connection itself,<sup>12</sup> the size of the pulmonary arteries,<sup>13</sup> and pulmonary vascular resistance.<sup>14</sup>

With regard to the cavopulmonary connection, it seems connection geometry,<sup>15</sup> conduit size,<sup>16</sup> or connection type<sup>17</sup> – lateral tunnel versus extracardiac conduit – not only influence haemodynamics but also clinical evolution after the Fontan procedure.

Other studies have found that the area of the pulmonary arteries correlates with cardiac output.<sup>13</sup> Moreover, theoretical models have been calculated for

the minimum area of pulmonary arteries compatible with a low-pressure Fontan.<sup>18</sup>

Nevertheless, most authors support the fact that pulmonary vascular resistance is the major determining factor of cardiac output and clinical evolution in patients with Fontan physiology.<sup>14</sup> Supporting this theory, on the one hand, is the fact that in most series preoperative and postoperative pressures and pulmonary vascular resistance accounted for the main morbidity and mortality risk factors.<sup>5–7,11</sup> In a recent study,<sup>3</sup> the cut-off point that predicted bad postoperative evolution was a mean pulmonary artery pressure of  $\geq 15$  mmHg during catheterisation before surgery. On the other hand, the anatomopathological study on lungs in patients with failed Fontan shows a high rate of alterations in pulmonary vasculature<sup>19</sup> characterised by medial hypertrophy in the preacinar arterioles<sup>20</sup> and muscularisation of the intraacinar arteries.<sup>21</sup>

During early postoperative period, labile pulmonary vascular resistance may predispose to increase in pulmonary pressures leading to low output and Fontan failure, despite a technically successful procedure. This elevation of pulmonary vascular resistance is due to endothelial dysfunction after the cardiopulmonary bypass mediated by a reduction in the endogenous nitric oxide production of the pulmonary endothelial cells and subsequent local reduction of its vasodilator effect,<sup>22,23</sup> along with an increase in endothelin levels acting as a pulmonary vasoconstrictor, the levels of which have been correlated with pulmonary vascular resistance in patients during postoperative Fontan.<sup>24</sup>

Evidence that pulmonary vasculature plays a critical role in univentricular circulation functioning has fostered growing interest in the use of pulmonary vasodilators in Fontan patients.<sup>8</sup>

Both inhaled nitric oxide and sildenafil are powerful pulmonary vasodilators that have demonstrated their effectiveness in treating pulmonary hypertension in biventricular heart patients.<sup>25,26</sup>

Different studies have proven the usefulness of inhaled nitric oxide during immediate postoperative period after the Fontan procedure in patients with reduced pulmonary perfusion because of high pulmonary vascular resistance. In these studies, inhaled nitric oxide administration reduced the pressure in Fontan, the transpulmonary gradient, and improved oxygenation.<sup>27,28</sup> However, it seems that the response is not identical in all patients and is greater in those with oxygen saturation  $< 85\%$ , pulmonary vascular resistance  $> 2$  UW·m<sup>2</sup>, Fontan pressure  $\geq 15$  mmHg, and transpulmonary gradient  $\geq 8$  mmHg.<sup>28–30</sup> One of the problems associated with the use of inhaled nitric oxide is the rebound effect of pulmonary pressures after suspension. Combined

administration with a phosphodiesterase inhibitor such as milrinone not only blocks this rebound but also boosts the pulmonary vasodilator effect of both drugs in postoperative Fontan.<sup>31</sup>

Sildenafil has also demonstrated its effectiveness in reducing Fontan postoperative pressure in patients with O<sub>2</sub> saturations  $\leq 85\%$ , Fontan pressure  $\geq 16$  mmHg, or prolonged pleural effusion  $\geq 2$  weeks,<sup>32</sup> as well as in patients with failed Fontan.<sup>33</sup> Isolated cases have been published where sildenafil improved the evolution of serious Fontan complications such as plastic bronchitis<sup>34</sup> or protein-losing enteropathy.<sup>35</sup> Furthermore, different studies have demonstrated that sildenafil improves exercise capacity and cardiac output in patients with Fontan circulation.<sup>36–38</sup>

Our study is the first to assess the usefulness of pulmonary vasodilators administered to non-selected patients after the Fontan procedure. A similar study<sup>9</sup> administered inhaled nitric oxide from the end of the cardiopulmonary bypass until extubation, followed by oral pulmonary vasodilators when digestive tolerance began, with good postoperative results. However, in that study, there was no control group. Beraprost was administered to the majority of patients and sildenafil to only three patients.

The absence of pulmonary vasodilator effects on the postoperative evolution of our Fontan patients may be due to several factors. On the one hand, given the short intubation period, only six patients received nitric oxide. On the other hand, sildenafil administration commenced in the initial hours, in most cases via nasogastric tube. It is highly likely that drug absorption was erratic during the first few days owing to paralytic ileus secondary to the surgery and the low oral intake during the first few postoperative days. Intravenous sildenafil could have been an alternative treatment, but it was not available for us at the beginning of the study.

Fontan surgery was performed at a relatively old age – five and a half years – in our series, what possibly enhanced the appearance of collateral circulation. Other studies<sup>39</sup> have related this increased collateral circulation to higher pressures in the Fontan surgery and longer duration of pleural effusions, necessitating drainages for a longer time period, what could explain the higher incidence of infections. This circumstance could have acted as a confounding factor.

As shown by some studies, there is also the possibility that pulmonary vasodilators are only useful in patients with critically reduced pulmonary perfusion after the Fontan procedure.<sup>28–30</sup>

### Study limitations

The main limitations of the study are: the small sample size and the fact that the control group is a

historical cohort not contemporary with the study group. Nevertheless, both samples are very similar in most of the variables analysed. Similarly, preoperative and postoperative treatment of these patients did not suffer significant variations between both periods.

### Conclusion

The systematic administration of pulmonary vasodilators after the Fontan procedure does not improve early postoperative evolution in these patients.

### Acknowledgements

None.

### Financial Support

This research received no specific grant from any funding agency, commercial, or not-for-profit sectors.

### Conflict of interest

None.

### Ethical Standards

The study was conducted in accordance with the principles of Good Clinical Practice (ICH, 1996) and the Declaration of Helsinki (WMA, 2008) and has been approved by the local ethics committee.

### References

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240–248.
2. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, et al. Fontan operation in the current era. A 15-year single institution experience. *Ann Surg* 2008; 248: 402–410.
3. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, et al. 18 years of the Fontan operation at a single institution. Results from 771 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1018–1025.
4. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117: 85–92.
5. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, et al. Factors associated with prolonged recovery after the Fontan operation. *Circulation* 2008; 118 (Suppl 1): S171–S176.
6. Knott-Craig CJ, Danielson GK, Schaff HV, Puga FJ, Weaver AL, Driscoll DD. The modified Fontan operation. An analysis of risk factors for early postoperative death or takedown in 702 consecutive patients from one institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1237–1243.
7. Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 376–391.
8. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010; 96: 911–916.
9. Harada Y, Uchita S, Sakamoto T, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection

- using an extracardiac conduit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 50–55.
10. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1179–1193.
  11. Mendoza A, Albert L, Ruiz E, et al. Operación de Fontan. Estudio de los factores hemodinámicos asociados a la evolución postoperatoria. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 356–362.
  12. Sundareswaran KS, Pekkan K, Dasi LP, et al. The total cavopulmonary connection resistance: a significant impact on single ventricle hemodynamics at rest and exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H2427–H2435.
  13. Dasi LP, Krishnankuttyrema R, Kitajima HD, et al. Fontan hemodynamics: importance of pulmonary artery diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 560–564.
  14. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 428–433.
  15. Bove EL, de Leval MR, Migliavacca F, Guadagni G, Dubini G. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1040–1047.
  16. Itatani K, Miyaji K, Tomoyasu T, et al. Optimal conduit size of the extracardiac Fontan operation based on energy loss and flow stagnation. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 565–573.
  17. Stewart RD, Pasquali SK, Jacobs JP, et al. Contemporary Fontan operation: association between early outcome and type of cavopulmonary connection. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1254–1261.
  18. Itatani K, Miyaji K, Nakahata Y, Ohara K, Takamoto S, Ishii M. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 127–135.
  19. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 693–702.
  20. Yamaki S, Ajiki H, Haneda K, Takanashi Y, Ban T, Takahashi T. Pulmonary arterial changes in patients dying after a modified Fontan procedure following pulmonary artery banding. *Heart Vessels* 1994; 9: 263–268.
  21. Lévy M, Danel C, Tamisier D, Vouhé P, Leca F. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 263–270.
  22. Törnberg DC, Angdin M, Settergen G, Liska J, Lundberg JO, Weitzberg E. Exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass—response to acetylcholine and nitroglycerin. *Br J Anaesth* 2005; 94: 174–180.
  23. Lévy M, Danel C, Laval AM, Leca F, Vouhé P, Israël-Biet D. Nitric oxide synthase expression by pulmonary arteries: a predictive marker of Fontan procedure outcome? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1083–1090.
  24. Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y, et al. Time course of endothelin-1 and adrenomedullin after the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 169–172.
  25. Journois D, Baufreton C, Mauriat P, Pouard P, Vouhé P, Safran D. Effects of inhaled nitric oxide administration on early postoperative mortality in patients operated for correction of atrioventricular canal defects. *Chest* 2005; 128: 3537–3544.
  26. Barst RJ, Ivy D, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324–334.
  27. Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, et al. Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113: 435–442.
  28. Goldman AP, Delius R, Deanfield JE, et al. Pharmacological control of pulmonary blood flow with inhaled nitric oxide after the fenestrated Fontan operation. *Circulation* 1996; 94 (Suppl II): II44–II48.
  29. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003; 107: 3204–3208.
  30. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al. Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations. *Surg Today* 2005; 35: 31–35.
  31. Cai J, Su J, Shi Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 882–888.
  32. Uhm JY, Jhang WK, Park JJ, Seo DM, Yun SC, Yung TJ. Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 515–520.
  33. Morchi GS, Ivy DD, Duster MC, Claussen L, Chan KC, Kay J. Sildenafil increases systemic saturation and reduces pulmonary artery pressure in patients with failing Fontan physiology. *Congenit Heart Dis* 2009; 4: 107–111.
  34. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita Y. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1232–1233.
  35. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: e39–e40.
  36. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123: 1185–1193.
  37. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1681–1687.
  38. Jackson KW, Butts RJ, Svenson AJ, McQuinn TC, Atz AM. Response to a single dose of sildenafil in single-ventricle patients: an echocardiographic evaluation. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 1739–1742.
  39. Glatz AC, Rome JJ, Small AJ, et al. Systemic-to-pulmonary collateral flow, as measured by cardiac magnetic resonance imaging, is associated with acute post-Fontan clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 218–225.