

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“ PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO CLÍNICO Y MANEJO CRÓNICO  
DEL PACIENTE ADULTO CON CIRCULACIÓN DE FONTAN EN  
COSTA RICA ”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa  
de Estudios de Posgrado de Cardiología Pediátrica para  
optar al grado y título de Especialista en Cardiología Pediátrica

WALDO MARCELO CALLAU BRICEÑO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

## **Dedicatoria y agradecimientos**

En primera instancia a mis padres, Marcelo y Alejandra por sus consejos y sabiduría, por ser un vivo ejemplo constancia y compromiso, por enseñarme a luchar cada día para alcanzar tus sueños.

A Susan, por estar siempre conmigo, te has convertido en la fuerza que me impulsa a ser mejor cada día. Por tu bendito amor incondicional, por apoyarme y ser testigo de esta aventura que lejos de acabar, creo más bien, acaba de iniciar.

Quiero expresar un agradecimiento especial a todo el servicio de cardiología pediátrica y al posgrado de cardiología pediátrica SEP-UCR por brindarme la oportunidad de crecer como persona y profesional. A los doctores Carlos Mas, Rafael Gutiérrez, José Ignacio Castro, David Huertas, Armando Alfaro, Mónica Murillo, Flory Varela y Elizabeth Alpirez por abrimen las puertas a un nuevo mundo, por todo lo aprendido y motivarme en estos dos increíbles años.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cardiología Pediátrica.”

---

Dr. Carlos Mas Romero  
**Tutor Académico**

---

Dr. Rafael Gutiérrez  
**Lector de Tesis**

---

Dr. Carlos Mas Romero  
**Coordinador Nacional**  
**Posgrado de Cardiología Pediátrica**

**Programa de Posgrado en Cardiología Pediátrica**

---

Waldo Marcelo Callau Briceño  
**Candidato**

## TABLA DE CONTENIDO

### **CAPÍTULO I**

#### **MARCO TEÓRICO**

Generalidades.....	2
Fisiopatología.....	5
Fallo de la circulación de Fontan.....	7
Disfunción ventricular.....	8
Insuficiencia de válvula atrioventricular.....	8
Bronquitis plástica.....	9
Enteropatía perdedora de proteínas.....	10
Enfermedad hepática asociada a Fontan.....	10

### **CAPÍTULO II**

#### **METODOLOGÍA**

Objetivos.....	14
Diseño.....	15

### **CAPÍTULO III**

<b>RESULTADOS</b> .....	17
-------------------------	----

### **CAPÍTULO IV**

Protocolo clínico de Fontan en Costa Rica.....	32
--	----

### **CAPÍTULO V**

CONCLUSIONES.....	45
-------------------	----

### **CAPÍTULO VI**

RECOMENDACIONES.....	47
----------------------	----

<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	48
---	----

## **RESUMEN**

**Introducción:** La circulación de Fontan es un procedimiento paliativo en pacientes con ventrículo único, consiste en redirigir el retorno venoso sistémico directamente hacia la circulación arterial pulmonar, con el consiguiente aumento en la expectativa de vida de estos pacientes. Sin embargo, conlleva efectos deletéreos en otros órganos.

**Objetivo:** Establecer un protocolo de seguimiento clínico y manejo médico crónico del paciente adulto con circulación de Fontan en Costa Rica

**Métodos:** Revisión bibliográfica utilizando los siguientes buscadores o bases de datos (PubMed, Dynamed, Wiley, Springer, Elsevier, Science Direct).

**Resultados:** Para el abordaje diagnóstico y seguimiento se encontraron 4 guías clínicas, 8 estudios clínicos (3 meta-análisis, 2 estudios descriptivos y 3 revisiones sistemáticas) y 12 revisiones clínicas enfocadas en estudios diagn. Para el evaluar el manejo farmacológico tanto su perfil de eficacia como seguridad, se analizaron 12 estudios clínicos de los medicamentos más usuales en la práctica clínica.

**Conclusiones:** Los pacientes con circulación de Fontan, mantienen una presión venosa sistémica más alta y un relativo bajo gasto cardíaco, lo cual puede llevar a disfunción de múltiples órganos. El fracaso de Fontan es la principal causa de mortalidad en esta población y requiere un manejo multidisciplinario.

## **Abstract**

**Background:** The Fontan operation is a palliative surgical procedure performed in patients with a functional or anatomic single ventricle, it consists of connecting systemic venous blood flow to the pulmonary circulation, with a consequent increase in life expectancy in these patients. However, it carries deleterious effects on other organs.

**Objective:** To set up a protocol for evaluation and management of the adult with Fontan circulation in Costa Rica.

**Methods:** It is a literature review, with the following search engines: PubMed, Dynamed, Wiley, Springer, Elsevier and Science Direct.

**Results:** For the diagnostic and follow-up approach: 4 clinical guidelines, 8 clinical trials (3 meta-analyses, 2 descriptive studies and 3 systematic reviews) and 12 clinical reviews were found. To evaluate pharmacological management, both its efficacy and safety profile: 12 clinical studies of the most common medications in clinical practice were analyzed.

**Conclusions:** Adult patients with Fontan circulation have a higher systemic venous pressure and a relatively low cardiac output, it can lead to multiple end organ damage. Fontan failure is the main cause of mortality in this population and it requires multidisciplinary management.

## Lista de Cuadros

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Análisis de las características de los principales estudios con Sildenafil en pacientes con Fontan	28
2	Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios con Sildenafil en pacientes con Fontan	28
3	Análisis de las características de los principales estudios con Bosentan e Iloprost en pacientes con Fontan	29
4	Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios con Bosentan e Iloprost en pacientes con Fontan	29
5	Análisis de las características de los principales estudios anti-falla en pacientes con Fontan	30
6	Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios anti-falla en pacientes con Fontan	30

## Lista de Tablas

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Clasificación de cardiopatías de fisiología univentricular por su mecanismo	2
2	Intervenciones realizadas en los primeros estadios del Fontan	3
3	Criterios de selección para candidatos a Fontan propuestos por Chousatt en 1977	4
4	Clasificación del fracaso de la circulación de Fontan	8
5	Fontan Risk Score	19
6	Consideraciones especiales para el reporte de un ecocardiograma de un adulto con Fontan	35
7	Exámenes recomendados para la vigilancia cardiovascular	36
8	Estudios recomendados para vigilancia daño a órgano blanco extracardíaco	37
7	Indicaciones generales de los principales medicamentos utilizados en pacientes adultos con Fontan	41

## Lista de Gráficos

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Principales causas de muerte tardía en pacientes con Fontan	20
2	Proceso de selección de estudios clínicos en medicamentos antifalla y terapia antitrombótica	20
3	Proceso de selección de estudios clínicos en vasodilatadoras pulmonares	18
4	Perfil hemodinámico de fracaso de Fontan de acuerdo con su fenotipo	38
5	Manejo general de fracaso de Fontan de acuerdo con su fenotipo	39
6	Abordaje inicial del paciente con sospecha de enfermedad hepática asociada a Fontan	39
7	Flujograma para la vigilancia de EHAF y hepatocarcinoma en el paciente con Fontan	40

## Lista de Abreviaturas

ACO:	Anticoagulación oral
AD	Atrio derecho
ALT	Alanina aminotransferasa
AP:	Arteria pulmonar
ARA-II	Antagonista del receptor de angiotensina II
ARM	Antagonista de los receptor de mineralocorticoide
AST	Aspartato aminotransferasa
AV	Aurículo ventricular
AVK	Péptido natriurético tipo B
BNP	Antagonista de vitamina K
BP	Bronquitis plástica
CIA	Comunicación interauricular
CBG	Conteo de glóbulos blancos
CHC	Carcinoma hepatocelular
CIV	Comunicación interventricular
CGB	Conteo de Glóbulos blancos
Cx	Cirugía
DHL	Deshidrogenasa láctica
ECG	Electrocardiograma
ECV	Evento cerebrovascular
EHAF	Enfermedad hepática asociada a Fontan
EPP	Enteropatía perdedora de proteínas
FA	Fosfatasa alcalina
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección
GFR	Índice de filtración glomerular
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito
Ig	Inmunoglobulina
GGT	Gamma-glutamil transferasa

GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
INR	Índice internacional normalizado
Mg	Miligramo
mmHg	Milímetros de mercurio
MPI	Índice der performance miocárdica
NU	Nitrógeno ureico
PFH	Pruebas de función hepática
PFR	Pruebas de función renal
PmAP	Presión media de la arteria pulmonar
PTH	Hormona paratiroidea
PVC	Resonancia magnética cardíaca
Ref	Referencia
RMC	Presión venosa central
TC	Tomografía computarizada
TID	Tres veces al día
TP	Tiempo de protrombina
TRT	Tiempo en rango terapéutico
VDs	Ventrículo derecho sistémico
VTD	Volumen telediastólico
VTI	Integral velocidad tiempo
VTS	Volumen telesistólico



# **CAPÍTULO I**

## **MARCO TEORICO**

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### GENERALIDADES

El sistema cardiovascular en normal está compuesto por dos circuitos en serie, una circulación pulmonar y otra sistémica, cada uno conectado a un ventrículo que funciona como bomba, por lo que el ventrículo derecho bombea la sangre a la circulación pulmonar y el ventrículo izquierdo a la sistémica. Existen condiciones en las cuales solo existe un solo ventrículo funcional, el mismo representa un grupo heterogéneo de patologías (Ver tabla 1). Las cardiopatías de fisiología univentricular presentan dos grandes desventajas; por un lado, se genera una sobrecarga crónica de volumen en el sistema y por otra hipoxemia arterial sistémica. (1)

**Tabla 1.** Clasificación de cardiopatías de fisiología univentricular por su mecanismo

<b>Conexión AV univentricular</b>	<b>Dos ventrículos con ausencia de conexión AV izquierda</b>	<b>Presencia de un ventrículo hipoplásico o no funcional</b>	<b>Imposibilidad para separar ambos circuitos</b>
VI de doble entrada	Atresia tricuspídea	Atresia pulmonar con hipoplasia de VD	CIV Múltiples o CIV con straddling de una válvula AV
VD de doble entrada	Atresia mitral (SVIH)	Formas extremas de anomalía de Ebstein	Canal AV desbalanceado
			Doble tracto salida derecho

Fuente: Autoría propia

En el Reino Unido se estima una que esta población ronda alrededor de 1040 adultos y de 1700 niños, de estos últimos aproximadamente un 60% alcanzará la etapa adulta. (2) Los pacientes con cardiopatía congénita con fisiología univentricular han prolongado su sobrevida, así como calidad de vida gracias a la cirugía de Fontan. El procedimiento fue descrito por primera Francis Fontan en 1971, posterior a la intervención de 3 pacientes con atresia tricuspídea. (3)

La circulación de Fontan es un procedimiento paliativo, consiste en redirigir el retorno venoso sistémico directamente hacia la circulación arterial pulmonar, por lo que se elimina la bomba subpulmonar, disminuyendo la sobrecarga de volumen y mejorando la saturación arterial de oxígeno, con el consiguiente aumento en la expectativa de vida de estos pacientes. Sin embargo, conlleva efectos deletéreos en otros órganos. Antes de completar la circulación de Fontan requiere de una o dos cirugías previas, determinadas por el tipo de anatomía base, con el fin de contar con las condiciones idóneas. (Ver tabla 2)

**Tabla 2.** Intervenciones realizadas en los primeros estadios del Fontan

Estadio	Intervención	Objetivo	Anatomía Base
1	Cerclaje de AP	Evitar hiperflujo pulmonar	Canal AV desbalanceado, Doble tracto salida derecho con CIV grande
	Fístula BTT	Obtener un flujo pulmonar adecuado y permitir crecimiento de ramas	Atresia pulmonar
	Stent ductal		
	Damus-Kaye-Stansel (Norwood)	Asegurar flujo anterógrado sistémico	SVIH
2	Hemi-Fontan	Anastomosis cavo-pulmonar superior	Continuación de los previos
	Glenn bidireccional		
3	Fontan: Atrio-pulmonar	Anastomosis cavo-pulmonar inferior	
	Fontan: Túnel lateral		
	Fontan: Extracardiaco		

Fuente: Autoría propia

Una vez establecida la conexión cavo pulmonar superior, se puede continuar con la siguiente Etapa. Choussat en 1977, definió criterios los primeros criterios de para determinar los candidatos que tendrían mayor posibilidad de obtener resultados satisfactorios. (4) Con los años se han ido modificando, pero en general se espera que completar la circulación de Fontan entre los 3 a 5 años de vida, contar con un ventrículo con adecuada contractilidad, ausencia de obstrucción a nivel del tracto salida sistémico o a nivel de venas pulmonares, adecuada anatomía de las ramas pulmonares, resistencia vascular pulmonar no aumentada y competencia de la válvula AV. (5) (6)

**Tabla 3.** Criterios de selección para candidatos a Fontan propuestos por Choussatt en 1977

1) Edad: 4 a 15 años
2) Ritmo sinusal
3) Drenaje de vena cava normal
4) Volumen normal de AD
5) PmAP $\leq$ 15 mmHg
6) RVP $<$ 4 unidades/m <sup>2</sup>
7) Cociente de diámetro de arteria pulmonar y diámetro aórtico ( $\geq$ 0.75)
8) Función ventricular normal
9) Ausencia de insuficiencia mitral
10) No deterior de anastomosis previa

El tercer estadio en el que se logra separar el retorno venoso sistémico proveniente de la vena cava inferior ha presentado modificaciones en las técnicas, con el fin de optimizar su hemodinamia. Los primeras cirugías utilizaban las conexiones AV y atrio-pulmonares, bajo la hipótesis de tener un efecto de bomba que mejore la precarga de la circulación pulmonar debido a la contractibilidad del tejido miocárdico; sin embargo, con el tiempo se observó que el atrio derecho se dilatada y perdía su fuerza de contracción, predisponiendo además la aparición de arritmias auriculares.(7) Por lo que luego se desarrollaron nuevas técnicas que demostraron la hemodinámica de la conexión cavo-pulmonar inferior, mediante un túnel lateral (De Leval) y con el empleo de un conducto extracardíaco (Marcelletti). (8)

## **FISIOPATOLOGÍA**

En las cardiopatías de fisiología univentricular, el tejido miocárdico ventricular esta sometido a sobrecarga de volumen e hipoxia crónica durante los primeros estadios, lo cual predispone a disfunción ventricular e insuficiencia de la válvula AV. Posterior a completar las conexiones cavo-pulmonares, se pasa de una condición hemodinámica de sobrecarga a una disminución del volumen telediastólica, en un ventricular con masa aumentada, lo que de forma aguda puede producir un desequilibrio masa/volumen y predisponer a disfunción diastólica. (9-10)

La ausencia de un ventrículo derecho subpulmonar, trae como consecuencia un flujo pulmonar no pulsátil, lo que cual genera remodelado vascular, disfunción endotelial e hipertensión venosa sistémica, lo cual genera un efecto deletéreo en otros órganos. (11)

### **Disfunción Hepática**

El mecanismo de la fibrosis en EHAF no esta del todo elucidada, sin embargo, basado en muestras de biopsia y autopsias, se plantea que acontece por mecanismos no inflamatorios. (12) Se ha propuesto que el hecho de que las venas hepáticas drenen directamente al circuito de Fontan y al encontrarse en un escenario donde la PVC se encuentra elevada, el hígado particularmente es sensible a esta hipertensión venosa, que se transite a las sinusoides hepáticas, lo cual puede reducir el flujo a la vena porta. La arteria hepática, tiene la capacidad de autorregulación, y en circunstancias normales puede compensar una reducción de un 30-60% del flujo venoso de la porta; contrario a este vaso, la vena porta no cuenta con mecanismos de autorregulación y depende del flujo mesentérico y del gradiente de presión entre las venas hepáticas y porta, por lo que en contexto de Fontan es imposible compensar la disminución del flujo hepático, dado que se tiene un gasto cardiaco disminuido, además en un contexto donde el hígado aumenta su dependencia en una capacidad de compensación disminuida de la arteria hepática. (13)

Existe evidencia de que la elevación crónica de la PVC predispone al hígado a lesiones por isquemia. La hepatitis por isquemia ocurre cuando la congestión pasiva del hígado genera una hipotensión sistémica, lo cual produce infartos hepáticos, histológicamente caracterizados por necrosis centrolobulillar. La fibrosis y eventual cirrosis se desarrolla en respuesta a la lesión

crónica y repetida presente en la EHAF. Se debe destacar que las intervenciones quirúrgicas realizadas en los primeros estadios, produjeron injurias hemodinámicas previo al completar el Fontan. (14)

### Disfunción Linfática

La circulación de Fontan se asocia a presiones venosas sistémicas elevadas, por los mecanismos previamente señalados, pero además se puede incrementar por alteraciones en el circuito, tales como obstrucción de la conexión cavo-pulmonar, insuficiencia de la válvula atrio ventricular, estenosis de ramas pulmonares, arritmias y disfunción diastólica. Todo esto contribuye al aumento de presión de la microcirculación e incremento de la producción del volumen linfático, lo cual se ha asociado a quilotórax, bronquitis plástica y enteropatía perdedora de proteínas. (11, 14-15)

En la enteropatía perdedora de proteínas; hay aumento de producción de linfa hepática y extrahepática -aumentando la congestión portal y linfangectasias-, esto predispone a fuga linfática intestinal. Además, el gasto cardiaco disminuido puede llevar a disminución de la perfusión intestinal promoviendo un estado proinflamatorio y alteración de permeabilidad del enterocito. Se ha observado que estos pacientes tiene niveles menores de proteoglicanos en el enterocito, lo cual aumenta aún más la permeabilidad y fuga de proteínas. (15)

En el caso de la bronquitis plástica, el mecanismo por el cual se producen moldes bronquiales no esta claro. Se plantea que se acumulan moldes bronquiales debido a un drenaje linfático insuficiente, secundario al aumento de las presiones venosas y que esto además generaría una respuesta inflamatoria a nivel del sistema linfático del árbol bronquial, produciendo mayor fuga de material linfático e isquemia a este nivel. (16)

### Disfunción Renal

La circulación de Fontan con menor GC a comparación de los corazones biventriculares, por lo que una disminución de la perfusión renal que pone en riesgo al desarrollo de una lesión renal aguda. (11)

Existen múltiples alteraciones hemodinámicas involucradas en la enfermedad renal asociada al Fontan, el aumento de la PVC, la disminución del volumen circulante efectivo, la disminución de la perfusión renal, la capacidad limitada de aumentar el gasto cardiaco, la lesión renal aguda asociada a la cirugía cardiaca, los cortocircuitos derecha-izquierda y la hipoxemia crónica. La hipoxemia, puede inducir hiperviscosidad secundaria a la eritrocitosis, lo cual genera un flujo glomerular alterado y cambios patológicos a este nivel (nefropatía cianógena). (17-19)

Además de los efectos propios de la circulación de Fontan existen otros factores que pueden contribuir a la disfunción renal en estos pacientes, por ejemplo, el uso de drogas nefrotóxicas, medios contrastados yodados o la lesión renal asociada a cirugía cardiaca. (18)

En términos generales, este conjunto de variables produce alteraciones a nivel renal que comprenden la disminución de TFG, la inflamación intersticial crónica, fibrosis y la hipertrofia glomerular y proliferación mesangial. (20)

## **COMPLICACIONES**

### **Fallo de la circulación de Fontan**

Es un estado fisiopatológico en el cual la circulación no puede satisfacer las demandas metabólicas del organismo lo cual compromete la habilidad del paciente para desempeñar sus actividades diarias. (21)

La disfunción en la circulación de Fontan puede ser producida por disfunción ventricular, insuficiencia valvular, trastornos del ritmo cardíaco, obstrucción en el circuito, aumento de la resistencia vascular pulmonar, insuficiencia linfática o disfunción multiorgánica. (22)

Los síntomas son variados, falla cardíaca, hipoxemia, disfunción terminal de algún órgano (Bronquitis plástica, hepatopatía, enteropatía perdedora de proteínas). Sin embargo, lo clínica que predomina esta en relación con congestión venosa sistémica con ascitis y edemas, (6) El Fracaso de la circulación se puede clasificar en cuatro grupos. (23) ( Ver tabla)

**Tabla 4.** Clasificación del fracaso de la circulación de Fontan

	<b>Fenotipo</b>	<b>Mecanismo</b>
I	FF con FE disminuida	Disfunción sistólica
II	FF con FE preservada	Disfunción diastólica
III	FF con presiones intracardíacas normales	Imposibilidad para aumentar el GC por vasodilatación sistémica (Hipertensión portal)
IV	FF con insuficiencia linfática	Incremento presión de la microcirculación e incremento de la producción del volumen linfático

**Fuente:** Modificado de Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F 3rd. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management.

### **Disfunción ventricular**

La contractibilidad ventricular se encuentra conservada durante los primeros 10 años posterior a completar la circulación de Fontan; sin embargo, va disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo, por lo que más de la mitad de los pacientes que inician estudios para trasplante cardíaco presenta disfunción sistólica. (24-27)

Por el contrario, la presencia de disfunción diastólica es más común y aparece en estadios más tempranos. (28) La disminución en la precarga produce de forma crónica remodelado miocárdico -mayor rigidez en las paredes- lo cual general alteración en la relajación e incrementa las presiones de llenado, por lo que en estadios más avanzados disminuye el GC. (21-29)

### **Insuficiencia de Válvula Auriculo Ventricular**

La insuficiencia de una válvula se puede desarrollar de manera progresiva en cualquier estadio previo a completar la circulación de Fontan, cuando presenta un grado significativo representa una contraindicación para la vía de paliación univentricular. (30)

Posterior a completar la cirugía de Fontan más del 75% de los pacientes presentan algún grado de insuficiencia valvular, con un deterioro progresivo. La incidencia de dicha disfunción valvular esta influenciada con su anatomía basal. En un análisis del registro de Fontan de Australia y Nueva Zelanda; King y cols., identificaron que la presencia de una insuficiencia moderada o severa a los 25 años de edad, era del 56% (Válvula AV común), 46% (válvula tricúspide sistémica en SVIH), 26% (VU de doble entrada) y solamente de 8% (en atresia tricuspídea). (31)

Una insuficiencia significativa puede comprometer el adecuado funcionamiento de la circulación de Fontan y se ha estimado que estos pacientes presentan dos veces mas riesgo de desarrollar fallo de Fontan. (31) La insuficiencia de la válvula AV produce sobrecarga de volumen, lo cual eleva la presión atrial y la presión venosa central. Este incremento de presión en el circuito empeora la congestión hepática, aumenta la disfunción linfática y se asocia formación de colaterales veno-venosas. (32) El volumen regurgitante genera dilatación de los atrios, siendo un factor que contribuye a la aparición de arritmias. La disfunción valvular disminuye el gasto cardíaco lo cual produce activación del sistema nervioso simpático y aumento de la resistencia vascular sistémica, contribuyendo al remodelado ventricular y disfunción sistólica. (33)

La insuficiencia puede ser originada por sobrecarga de volumen, dilatación anular, disfunción de las cuerdas tendíneas y/o músculos papilares y por deterioro de la contractibilidad ventricular. (30)

### **Bronquitis plástica**

La bronquitis plástica, consiste en la formación de moldes bronquiales que producen obstrucción de la vía aérea a nivel distal del árbol bronquial. Histológicamente los moldes bronquiales, pueden clasificarse en dos tipos; los tipo uno, son inflamatorios con predominio polimorfonuclear (se encuentran relacionados con enfermedades infecciosas e inflamatorias) y los moldes tipo dos, son acelulares con material proteínico asociado a estados posterior a cirugías de cardiopatías congénitas, particularmente cirugía de Fontan. (34)

Los factores de riesgo para BP incluyen las sondas de tórax por tiempo prolongado, quilotorax post quirúrgico o ascitis, uso de dispositivo de cierre de colaterales tipo coils y la reconstrucción del arco aórtico. (35)

La sintomatología puede presentarse desde los 2 meses hasta varias décadas posterior a la cirugía. Los síntomas comunes son tos, disnea, fiebre, dolor torácico tipo pleurítico, expectoración de los moldes bronquiales y en casos severos puede evolucionar a fallo respiratorio y muerte. (34)

### **Enteropatía perdedora de proteínas**

La EPP se caracteriza por una pérdida anormal de las proteínas séricas en la luz intestinal, es una complicación que ocurre entre 5-12% de estos pacientes y se asocia a aumento de morbi-mortalidad y se puede manifestar de forma aguda (semanas posterior a la cirugía) o aparecer años después. (15)

La severidad e implicaciones clínicas varían entre pacientes, desde formas leves (transitorias y subclínicas) hasta condiciones permanentes que alternan en periodos de actividad y remisión. Las manifestaciones típicas comprenden ganancia de peso, edema periférico ascitis, derrame pleural, diarrea crónica o intermitente, estados protrombóticos, sangrados y infecciones a repetición. (15)

Para el diagnóstico de EPP, se debe tener la sospecha clínica y además demostrar pérdida de proteínas. Se confirma con la evidencia de hipoalbuminemia ( $< 30\text{g/l}$ ) y niveles de alfa-1 antitripsina elevada en heces. Además, se deben descartar otras etiologías causantes de hipoalbuminemia, como enfermedades renales, hepáticas o intestinales. (15, 36)

### **Enfermedad hepática asociada a Fontan**

La EHAF está compuesta por una serie de alteraciones en la función y estructura a nivel hepático, como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas que conlleva la cirugía de Fontan. Así como otras hepatopatías crónicas de distintas etiologías, la EHAF pasa por una

serie de eventos que finalmente llevan a un estadio avanzado donde las principales complicaciones son la hipertensión portal y la hepatocarcinoma. (37)

Se describe que el daño en estos pacientes es universal, sin embargo, puede progresar de manera distinta entre pacientes, la extensión del daño va a depender principalmente del compromiso y progresión de daño a nivel cardíaco. (38)

Existen factores de riesgo para EHAF, los cuales se pueden dividir en cuatro grupos, en primer lugar están los relacionados con la situación hemodinámica que competente el gasto cardíaco disminuido, el aumento de las presiones capilares pulmonares y el aumento de la PVC. En segundo lugar, Los relacionados con la cirugía, por ejemplo, la técnica clásica técnica quirúrgica, estenosis o trombosis del conducto y el tiempo desde la cirugía. El tercero agrupa variables cardíacas (arritmias, disfunción sistólica, etc). En el cuarto, están factores misceláneos, como infecciones por virus hepatotrofos o exposición a drogas hepatotóxicas. (38)

Respecto a la historia natural de la EHAF, en muchas ocasiones la enfermedad sintomática puede ser la primera manifestación o puede coincidir con otras manifestaciones sistémicas, como la enteropatía perdedora de proteínas. Sin embargo, el daño hepático se inicia mucho antes de que los síntomas aparezcan.

Se han descrito tres etapas clínicas. La primera consiste en la congestión hepática y la dilatación sinusoidal, la cual empieza inclusive antes de la cirugía y continua a través de los años. Aunque muchos de estos pacientes se encuentran asintomáticos, más de la mitad desarrolla hepatomegalia y/o reflujo hepatoyugular, leve hiperbilirrubinemia indirecta y elevación de la GGT.

La segunda etapa, se desarrolla entre 5 a 10 años después de la cirugía, con la aparición de fibrosis perisinusoidal, nódulos regenerativos y necrosis hepatocelular. Sin embargo, aun no desarrolla hipertensión portal y la fibrosis es potencialmente reversible si el

paciente se somete a un trasplante cardiaco. Se puede evidenciar leves elevaciones de AST, ALT y DHL.

En la última etapa, la fibrosis avanzada y se desarrolla hipertensión portal, la cual es el estadio final de cualquier etiología de una hepatopatía. En esta fase se observa hipoalbuminemia, prolongación en tiempos de coagulación y trombocitopenia, así como un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular y complicaciones propias relacionadas a la hipertensión portal, como lo son ascitis, encefalopatía y sangrado variceal.  
(38)

En EAHF al no tratarse de una enfermedad primaria la cronología puede ser difícil de establecer y su progresión depende de la condición cardiaca y hemodinámica.

# **CAPÍTULO II**

## **METODOLOGÍA**

## **CAPÍTULO II: METODOLOGÍA**

### **Interrogante por estudiar**

¿Cómo se debería dar el seguimiento de un paciente adulto con circulación de Fontan en Costa Rica?

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

- Establecer un protocolo de seguimiento clínico y manejo médico crónico del paciente adulto con circulación de Fontan en Costa Rica

#### **Objetivos específicos**

- Definir lineamientos para el seguimiento del paciente con Fontan en la consulta externa
- Investigar los principales factores de riesgo para los pacientes con Fontan
- Elaborar un algoritmo para el diagnóstico de fracaso de Fontan y sus principales complicaciones
- Conocer el perfil de eficacia y seguridad de los fármacos disponibles

## **DISEÑO**

Revisión bibliográfica utilizando los siguientes buscadores o bases de datos (PubMed, Dynamed, Wiley, Springer, Elsevier, Science Direct).

Se utilizaron las siguientes palabras para la realización de la búsqueda

- ✓ Fontan + Risk Factors y/o complication o Failing Fontan
- ✓ Fontan + evaluation y/o management
- ✓ Fontan + ACE inhibitor o Enalapril
- ✓ Fontan + Betablocker y/o carvedilol y/o propranolol y/o Bisoprolol y/o Nebivolol
- ✓ Fontan + Sildenafil o Bosentan o iloprost
- ✓ Fontan + Warfarin o antiplatelet o DOAC

## **Características De La Revisión**

### **Criterios de inclusión :**

- ✓ Estudios que incluyeran pacientes mayores de 12 años con circulación de Fontan
- ✓ Estudios realizados los últimos 25 años
- ✓ Estudios destinados a evaluar el abordaje clínico, historia natural, eficacia o seguridad de terapia
- ✓ Estudios publicados en ingles

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Estudios que incluyeran pacientes solo con anastomosis cavopulmonar superior (Glenn o HemiFontan) sin haber concluido la circulación de Fontan
- ✓ Estudios de que evalúan terapia en el posoperatorio inmediato de una cirugía de Fontan
- ✓ Series de casos con menos de 8 pacientes
- ✓ Estudios con terapias que no estén disponibles en el país

# **CAPÍTULO III**

## **RESULTADOS**

## CAPÍTULO III

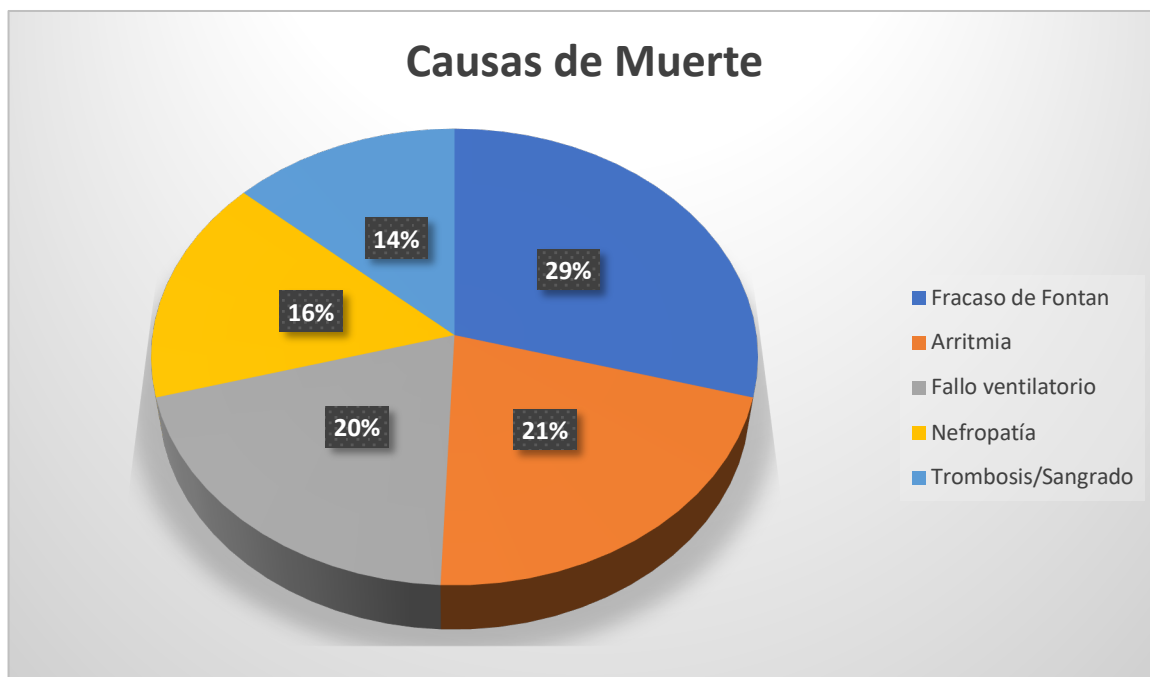
### **RESULTADOS**

Para el abordaje diagnóstico y seguimiento se encontraron 4 guías clínicas, 8 estudios clínicos (3 meta-análisis, 2 estudios descriptivos y 3 revisiones sistemáticas) y 12 revisiones clínicas enfocadas en estudios diagnósticos.

De los estudios clínicos solo 4 cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos. En el caso de las revisiones clínicas solo 6 cumplían los criterios de inclusión del presente trabajo.

Para determinar las principales causas de mortalidad tardía, se utilizó una revisión sistemática en la que se analizaron 28 estudios clínicos, la cual incluía un total de 6.707 pacientes, con un seguimiento medio a 8 años. En dicha población se documentó el deceso de mil pacientes, por lo que la mortalidad global fue de 2.1% por año. Solo se documentó la causa de muerte en 697 casos, siendo las principales causas el fracaso de Fontan, trastornos del ritmo cardíaco, falla ventilatoria, enfermedad renal y trombosis o sangrado. (39)

**Gráfico 1.** Principales causas de muerte tardía en pacientes con Fontan



Fuente: Basado en Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart*. 2017;103(2):104-110. doi:10.1136/heartjnl-2016-310108

La aparición de una arritmia de novo, constituye una de las principales complicaciones cardíacas, siendo más frecuente a mayor edad y cuando el Fontan era atrio-pulmonar. (40-41). La arritmia más común en esta población fue la taquicardia por re-entrada intraatrial. (39)

Se han identificado factores de riesgo pre operatorios, que están en relación con las características del paciente así como de su anatomía y función cardíaco. Dentro los cuales se destaca completar la circulación de Fontan después de los 7 años, síndrome de heterotaxia, SVIH, disfunción sistólica e insuficiencia de válvula AV. (39)

La aparición de complicaciones extracardíacas, empeora el pronóstico de estos pacientes, por lo documentar bronquitis plástica, enteropatía perdedora de proteínas o cirrosis, debe alertar al clínico de una mayor susceptibilidad a un desenlace fatal. (39)

Se ha descrito que asociar variables de riesgo, ayuda a predecir mortalidad o necesidad de trasplante. Diller y cols., documentaron que la combinación de una arritmia clínicamente

relevante, en un paciente Fontan de tipo atrio-pulmonar, con síntomas de falla cardíaca se asocia a una mortalidad del 25% a los 3 años. (42)

Utilizando las 8 variables de mayor riesgo documentadas en el meta-análisis descrito previamente, Alsaied y cols., desarrollaron una escala de riesgo para paciente con Fontan. Para la cual asignaron una puntuación, que en total alcanza 100 puntos. Cabe destacar que se requieren nuevos estudios para poder validar dicha propuesta y establecer valores de corte. (43)

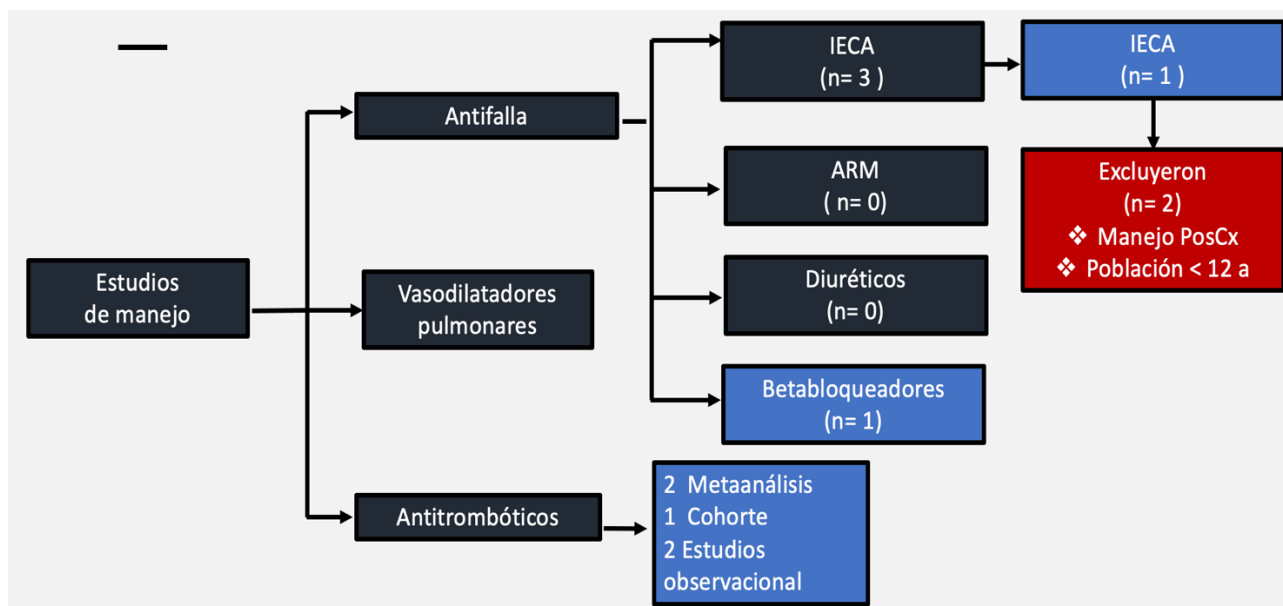
**Tabla 5.** Fontan Risk Score

Factor de Riesgo	Puntuación
Disfunción ventricular (moderada a severa) y/o Insuficiencia de Válvula AV sistémica (Moderada a severa)	25
Tipo de Fontan (Atrio-Pulmonar)	18
Anatomía cardíaca de riesgo (SVIH o Heterotaxia)	13
Lesión a órgano blanco (Cirrosis o Insuficiencia renal)	13
Trastorno del ritmo cardíaco	9
Enteropatía perdedora de proteínas	9
Síntomas de falla cardíaca o requerimiento de diuréticos	7
Elevación de la presión arterial pulmonar: >15 mmHg (Pre-Fontan) o > 20 mmHg (Pos-Fontan)	6

Fuente: Modificado de Alsaied T, et al. Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score based on 6707 patients from 28 studies. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(4):393-398

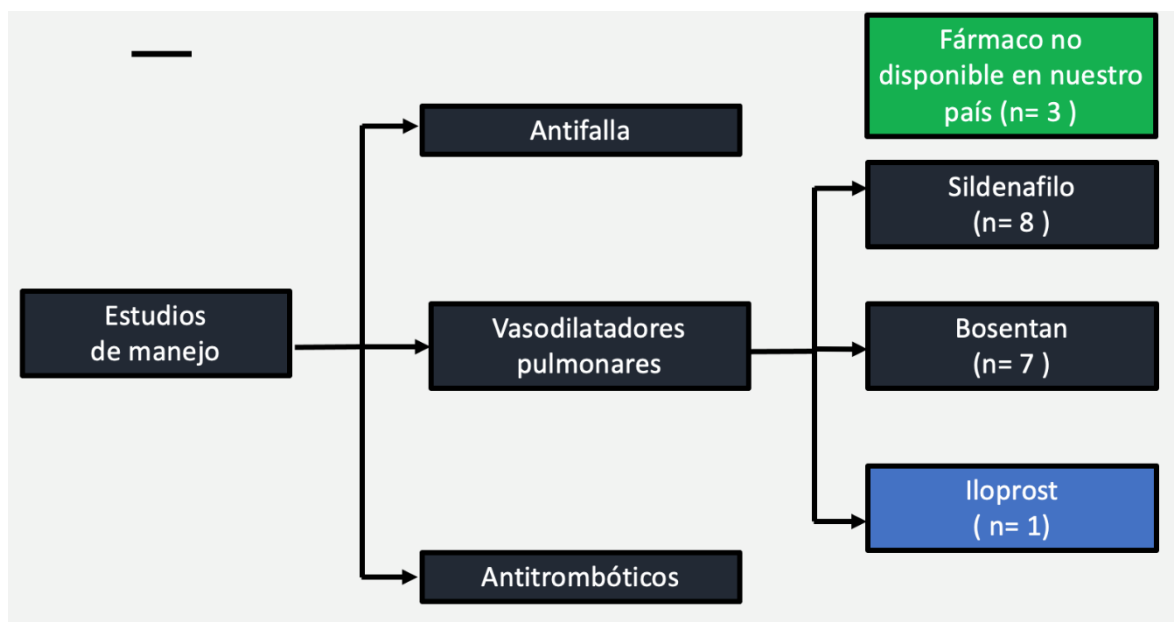
Para el evaluar el manejo farmacológico tanto su perfil de eficacia como seguridad, se analizaron estudios clínicos para los medicamentos más usuales en la practica clínica (vasodilatadores pulmonares, medicamentos antifalla y antitrombóticos). (Ver Gráfico 1 y 2)

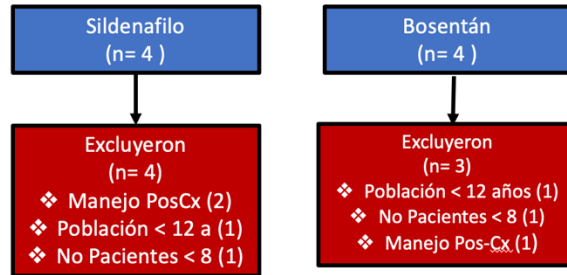
**Gráfico 2.** Proceso de selección de estudios clínicos en medicamentos antifalla y terapia antitrombótica



Fuente: Propio autor

**Gráfico 3.** Proceso de selección de estudios clínicos en vasodilatadores pulmonares





Fuente: Propio autor

### **Principales estudio con empleo de vasodilatadores**

Van de Bruaene y cols., evaluaron los cambios hemodinámicos de 10 pacientes con circulación de Fontan, durante el ejercicio y el potencial efecto del Sildenafil. Los pacientes se encontraban clínicamente estables (8 en clase funcional NYHA I y 2 en clase II), no presentaban disfunción ventricular ni insuficiencia significativa de la válvula AV. Se les colocó un catéter venoso central en la vena yugular interna (encima de la anastomosis cavo-pulmonar superior) y un catéter radial. Los catéteres fueron conectados transductores de presión compatibles de RMC y un monitor hemodinámico, para poder medir los volúmenes ventriculares en tiempo real. Posteriormente a todos los pacientes se les realizó una cardio-resonancia de estrés (bajo, moderado y alto esfuerzo), luego se les dio una dosis de Sildenafil de 50 mg y un descanso de 30 a 60 minutos. Finalmente se repitió el mismo protocolo de esfuerzo y se compararon los parámetros hemodinámicos posterior a la ingesta del vasodilatador. Previa a toma de la medicación, incrementaron el índice cardíaco con el esfuerzo moderado; sin embargo, durante el ejercicio intenso presentaron un descenso (con aumento de la frecuencia cardíaca pero caída del volumen sistólico) y aumento del índice de resistencia pulmonar total (Relación entre la PmAP y el índice cardíaco). Posterior al uso de sildenafil, presentaron un aumento del índice cardíaco aun con el esfuerzo intenso ( $P < 0.0001$ ), el volumen latido no presentó ( $P=0.2$ ) y el índice de resistencia pulmonar ( $P=0.8$ ) no presentaron cambios con el ejercicio. Por lo que los autores concluyeron que en pacientes con una adecuada fisiología de Fontan, la resistencia vascular pulmonar podría ser un determinante crucial para el gasto cardíaco. (44)

En otro ensayo se estudió la mejoría de la capacidad de ejercicio en pacientes con cirugía de Fontan. Hager y cols., examinaron 36 pacientes mediante la realización de dos pruebas de

esfuerzo cardiopulmonar con intervalo de 2 horas e ingesta de una dosis de 50 mg de sildenafil entre ambas. Los investigadores documentaron que la administración de dicho fármaco aumentaba el consumo máximo de oxígeno -de  $23.1 \pm 7.2$  ml/kg/min a  $24.1 \pm 7.2$  ml/kg/min, que corresponde del 64.5 al 67.3% del estimado- ( $P= 0.0003$ ), sin producir cambios en la eficiencia ventilatoria y saturación de oxígeno. Esos cambios no presentaron correlación con otras variables (antropométricas, anatómicas, función ventricular o laboratorios); sin embargo, cabe destacar que 4 pacientes que presentaron niveles de proBNP por encima de 1,000 pg/ml presentaron una marcada mejoría a la capacidad de ejercicio. (45)

Un estudio controlado, a doble ciego y cruzado; evaluó el efecto del sildenafil y variables ecocardiográficas de función miocárdica. Un total de 28 pacientes fueron asignados de forma aleatoria en dos grupos (en uno recibieron sildenafil -20 mg TID- y en el otro placebo) por 6 semanas, luego se suspendía la medicación por 6 semanas y posteriormente cambiaban al otro grupo por otras 6 semanas. A cada individuo se le realizó un ecocardiograma al finalizar cada fase, en el que se midió la función sistólica (mediante el índice de performance miocárdica y el producto de la integral velocidad en el tracto de salida y la frecuencia cardíaca) y función diastólica (Velocidades de flujo por la válvula AV y velocidad de doppler tisular miocárdico). Las cohortes que recibieron sildenafil por 6 semanas presentaron mejoría de ambos parámetros de función sistólica (MPI y VTI xFC), sin presentar cambios en la función diastólica. (46)

Recientemente se ha publicado un estudio de prácticas clínicas en el Reino Unido, acerca del uso de terapias para hipertensión pulmonar en pacientes con circulación de Fontan, mediante encuestas realizadas a especialistas en 10 centros con atención a adultos cardiopatías congénitas o hipertensión pulmonar. Además, se identificaron pacientes mayores de 17 años con circulación de Fontan, con seguimiento en estos centros, entre 2009 y 2019 (1.538 pacientes). Dentro de las condiciones más frecuentes para inicio de terapia con vasodilatadores pulmonares estaban: enteropatía perdedora de proteínas refractaria a otras medidas (69%), sobrecarga de volumen con respuesta inadecuada a los diuréticos (63%), dos o más ingresos hospitalarios por falla cardíaca (63%) y hepatopatía asociada a Fontan (25%). La mayoría de los entrevistados no consideró mandatorio realizar un cateterismo antes de

iniciar la terapia, pero la presencia de disfunción ventricular o insuficiencia significativa de la válvula AV, fue considerada como un contraindicación. (47)

En el estudio TEMPO, 75 pacientes fueron asignados de forma aleatoria (1:1) a recibir bosentan -62.5 mg BID por 2 semanas y luego 125 mg BID por 12 semanas- o placebo por 14 semanas. Dentro de las valoraciones realizadas se incluyeron pruebas cardiopulmonares, evaluación de la clase funcional y calidad de vida mediante cuestionarios. El grupo de pacientes que recibió bosentan, incrementó el consumo máximo de oxígeno  $-2.0 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  Vs  $0.6$  ;  $P = 0.02$ -, aumentó el tiempo de ejercicio ( $0.40$  minutos Vs  $0.08$ ;  $P = 0.04$ ), nueve pacientes mejoraron su clase funcional (Vs ninguno en el grupo placebo,  $P = 0.0085$ ). En cuanto al perfil de seguridad, solo se registraron efectos adversos leves, sin diferencia significativa entre ambos grupos. (48)

### **Estudios con medicamentos Antifalla**

Los medicamentos antifalla clásicos utilizado en falla cardiaca, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores, digoxina y diuréticos, son comúnmente utilizados en estos pacientes con corazón univentricular, tanto en centros pediátricos como en hospitales de adultos, sin embargo el beneficio no esta claro.

Solo se encontró un estudio que evalúe el beneficio de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con Fontan. Kouatli y cols., valoraron el beneficio de añadir enalapril y mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes en los cuales se había completado la circulación de Fontan al menos 6 meses atrás, bajo la hipótesis de que un medicamento reductor de la poscarga podría aumentar el rendimiento físico de pacientes en los que se completo la circulación de Fontan, por lo que enrolaron 21 pacientes. ensayo cruzado, doble ciego, controlado con placebo. La mitad de los pacientes recibieron enalapril ( $0.2$  a  $0.3 \text{ mg/kg}$  por día, con una dosis máxima de  $15 \text{ mg/día}$ ) y la otra mitad tomaron placebo durante 10 semanas y luego cambiaron de grupo. Antes de iniciar cada fase se realizaron pruebas cardiopulmonares con cicloergómetro y valoración del patrón de llenado diastólico en reposo mediante el uso de doppler. Cuando se analizaron los resultados no se observaron diferencias en el tiempo de ejercicio -  $6.4 \pm 2.6$  (enalapril) versus  $6.7 \pm 2.6$  minutos (placebo)-, consumo de oxígeno, frecuencia cardiaca en reposo, presión arterial, índice cardíaco en reposo ni tampoco

en el patrón de llenado diastólico. El uso de enalapril durante 10 semanas no se asoció mejoría en el esfuerzo físico ni en la función diastólica. (49)

En un ensayo controlado a doble ciego; Butts y cols., asignaron de forma aleatoria el uso de carvedilol o placebo por un periodo de 12 semanas a 23 pacientes con circulación de Fontan, luego suspendieron medicación por 6 semanas y posteriormente invirtieron (los que recibieron placebo, recibían carvedilol y viceversa) por otras 12 semanas, con el fin de que cada paciente sea su propio control. Los pacientes que recibían carvedilol, iniciaban la terapia a la dosis más baja y luego se iba titulando según tolerancia. Cuatro pacientes no toleraron la dosis meta (17%), pero ningún paciente suspendió la medicación por intolerancia o efectos adversos serios. Al finalizar cada etapa se realizó una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con cicloergómetro. El uso de betabloqueador no se demostró cambios en el consumo de oxígeno ( $P=0.14$ ), si presentó disminución de la frecuencia cardíaca pico ( $P=0.01$ ) e incremento de proBNP sérico ( $P=0.03$ ), con respecto al placebo. No se documentaron efectos adversos serios (bradicardia o hipotensión sintomática). Por lo que los autores concluyen que el uso de carvedilol no se asocia a mejora del rendimiento físico, por lo que no debería utilizarse de forma rutinaria en pacientes con Fontan asintomáticos. (50)

El beneficio del uso de betabloqueadores está bien documentado en adultos con corazones biventriculares y fracción de eyección ventricular izquierda deprimida. Se debe señalar que una de las principales limitaciones de este estudio, es que consistía en pacientes clínicamente estables, en su mayoría en clase funcional NYHA I (83%) y con función ventricular conservada (91%); por lo que se desconoce si el uso de esta medicación en pacientes con disfunción sistólica y falla cardíaca pueda ser beneficioso.

### **Estudios con terapia antitrombótica**

Un meta-análisis de 10 estudios evaluó la eficacia de la profilaxis antitrombótica ya sea con antiagregación o anticoagulación en pacientes pos Fontan. El tratamiento antiplaquetario utilizado fue aspirina a una dosis de 3 a 5 mg por kilogramo de peso al día y el ACO fue warfarina (para un INR meta de 2 a 3 para la mayoría de los estudios). La media de seguimiento fue de 7 años. De un total de 1.200 pacientes que comprendía el análisis, se estimó una incidencia total de fenómenos trombo-embólicos de un 11.3%. La incidencia de eventos

trombóticos de los pacientes que no recibieron profilaxis fue de 18.6%, la de los que fueron tratados con aspirina 8.6% y la de los que recibieron warfarina fue de 9%; por lo que los pacientes que recibieron tromboprofilaxis tuvieron una menor incidencia (OR 0.425, 95% CI 0.194 to 0.929,  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 37\%$ ). No se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de warfarina o aspirina en cuanto a la incidencia de trombosis (OR 0.936, 95% CI 0.609 to 1.438,  $p = 0.54$ ); tampoco existió diferencia entre incidencia de trombo-embolismos tempranos (dentro de los primeros 6 meses posteriores a la cirugía) o tardíos (periodo mayor a 6 meses) entre el uso de aspirina o warfarina (OR 0.776, 95% CI 0.249 to 2.42,  $p = 0.3$ ). (51)

En un meta-análisis, Marrone y cols., determinaron la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con Fontan extracardíaco que recibieron anticoagulación o antiagregación. En total analizaron 20 estudios, para un total de 1,075 pacientes, de los cuales 220 (20.4%) utilizaban antiagregación plaquetaria y 885 (79.5%) representaban el grupo de anticoagulación. La media de seguimiento en los estudios estaba entre 2 a 144 meses. De los estudios analizados, 7 incluyeron pacientes que estaban tratados con antiagregación plaquetaria, 3 evaluaron el uso de anticoagulación y en 10 utilizaban terapia dual (en 7 recibieron antiagregación + anticoagulación de 3 a 12 meses y luego continuaban solo con antiagregación).

En el grupo de estudios que utilizaron la estrategia de anticoagulación, la dosis ajustada de AVK tenía el objetivo de alcanzar un INR meta de 1.5 a 2.5 (excepción de 57 pacientes en lo que la meta fue mantenernos arriba de 3.5) y en 5 estudios no se especificó el INR (un total de 502 pacientes). En el grupo de terapia antiagregante, recibían aspirina (1 – 10 mg/kg/d), en 5 estudios no se especificó la dosis (505 pacientes) y 2 estudios incluyeron 84 pacientes que recibían ticlopidina.

La tasa total de fenómenos tromboembólicos fue del 5.2%, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre el uso de anticoagulantes, comparado con antiagregación (5% Vs 4.5%,  $P = 0.80$ ). Solo se reportaron 2 casos de sangrado en el grupo de pacientes anticoagulados. Por lo tanto, los autores concluyeron que para pacientes en los que se completaba la circulación de Fontan con un tubo extracardíaco, la tasa de trombosis y sangrado era similar, si se administraba antiagregación o anticoagulación. (52)

En un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, se utilizó el tiempo en rango terapéutico en pacientes con Fontan que estaban recibiendo warfarina, como una herramienta de monitoreo de calidad de ACO y de igual forma correlacionarlo con la aparición de eventos tromboticos y sangrado. Un total de 45 pacientes con circulación de Fontan -Tunel lateral (44%), Extracardiaco (38%) y atriopulmonar (18%)- se encontraban anticoagulados con warfarina -prevención primaria (62%), prevención secundaria pos ECV (15%) y trombosis intracardiaca (7%); por uso de dispositivo oclisor de fenestración (7%), por stent pulmonar (7%) y por antecedente de fibrilación atrial (2%)- en consulta externa. Se calculó el TRT usando el método de Rosendal.

La media en rango terapéutico fue de 84.1% y la mediana en 90.3%. Dentro de las causas mas comunes que asociaron rangos de INR supra terapéuticos fueron cambios en la dieta (22%) e interacción de medicamentos (11%). En el caso de rangos de INR subterapéuticos, se asoció como primera causa la mala adherencia al medicamento (23%) y en segundo lugar cambios en la dieta (18%). Durante el periodo de seguimiento de 19 meses, solo se evidenció un fenómeno trombótico, en un paciente masculino de 31 años con un Fontan atrio-pulmonar, a quien previamente ya se le había diagnosticado trombos intra atriales y taquicardia atrial.

Dentro del periodo de evaluación, se documentaron 2 sangrados mayores y 17 sangrados menores. Faircloth y cols., concluyen que pacientes con Fontan anticoagulados con rangos terapéuticos óptimos presentan un excelente curso clínico. (53)

Un estudio retrospectivo tipo cohorte valoró el uso de anticoagulantes directos (NOAC) en pacientes adultos con Fontan. Se revisaron los registros clínicos de 139 adultos entre abril del 2015 y marzo del 2018 y se categorizaron los pacientes en 5 grupos de acuerdo a la terapia antitrombótica utilizada; AC directos (n= 36), AVK (n=41), antiagregantes plaquetarios (n=43), terapia dual (n=14) y sin tratamiento (n=5). En el seguimiento se documentaron 28 eventos mayores, que correspondían a trombo-embolismos (n=10) y sangrados (n=18). En el caso de sangrados el 61% estaban en relación con menorragias severas. Tomando en cuenta ambos

eventos, los autores estimaron que la incidencia de eventos severos (porcentaje de pacientes/año) fue de 0.6 en el caso de NOAC, 1.42 en antiagregantes plaquetarios, 3.7 en AVK y de 5.13 en terapia dual. Por lo que Kawamatsy y cols., concluyen que el uso de anticoagulantes directos puede ser seguro en pacientes adultos con Fontan, sobre todo en el caso de pacientes masculinos. (54)

En un estudio reciente, se analizaron los registros médicos de 130 pacientes con circulación de Fontan que recibían terapia antitrombótica con anticoagulantes orales en 3 centros, de los cuales 40 recibían NOAC -apixabán (n=21), dabigatrán (n=14) y rivaroxabán (n=13)- y 107 recibían Warfarina, para un INR meta de 2 a 3. Se debe destacar que se estimó el TRT de estos pacientes por el método de Rosendal, CHA2Ds2-VASC y HASBLED para estimar el riesgo trombótico y de sangrado en ambos grupos, sin evidenciar diferencias significativas.

La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con NOAC en comparación con los que toman warfarina no aumentó de forma estadísticamente significativa.

**Cuadro 1.** Análisis de las características de los principales estudios con sildenafil en pacientes con Fontan

Autor (año) (Ref.)	Diseño	No. Pacientes	Posología	Seguimiento	Variable
Golberg (2012) (46)	Doble ciego, Controlado, Cruzado	28	Sildenafil 20mg TID Vs Placebo 6 Sem Placebo Vs Sildenafil	6 semanas	Función ventricular (Eco)
Van de Bruaene (2014) (44)	Abierto, No controlado	10	50 mg	1 día	Hemodinamia del ejercicio (Presión invasiva, RM de estrés)
Hager (2014) (45)	Abierto, no controlado	36	50 mg Entre 2 PE (120 min)	1 día	Capacidad de ejercicio (Test Cardiopulmonar)

Fuente: Modificado de Oldenburger NJ, Mank A, Etnel J, Takkenberg JJ, Helbing WA. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review

**Cuadro 2.** Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios con sildenafil en pacientes con Fontan

Autor (año) (Ref.)	Variables	Seguridad	Resultado	Conclusiones
Golberg (2012) (46)	IPM VTI x FC Influjo Válvula AV Doppler Tisular	NM	Mejoría IPM No cambios en patrón diastólico	El uso de Sildenafil podría mejorar la función contráctil
Van de Bruaene (2014) (44)	IC, Vol. Sistólico, RVPTi	Dolor de cabeza (1)	↑ IC, VL ↓ RVPTi	El uso de Sildenafil mejoró la hemodinamia durante le ejercicio
Hager (2014) (45)	VO2	NM	↑ VO2	Incrementó la capacidad de ejercicio

Fuente: Modificado de Oldenburger NJ, Mank A, Etnel J, Takkenberg JJ, Helbing WA. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review

**Cuadro 3.** Análisis de las características de los principales estudios con Bosentan e Iloprost en pacientes con Fontan

Autor (año) (Ref.)	Diseño	No. Pacientes	Posología	Seguimiento	Variable
Ovaert (2009) (57)	Abierto, no controlado	10	Bosentán (1/2 dosis x 4 sem) (dosis usual x 12 sem)	16 sem	Condición clínica
Hebert (2014) (58)	Doble ciego, controlado)	75	Bosentan (62.5 BID x 2 Sem) (125 mg BID x 12)	14 sem	Consumo O2 (Test cardiopulmonar)
Rhodes (2013) (59)	Doble ciego, controlado, cruzado	18	Iloprost (0,5 ug inhalado)	2 días	Capacidad de ejercicio

Fuente: Modificado de Oldenburger NJ, Mank A, Etnel J, Takkenberg JJ, Helbing WA. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review

**Cuadro 4.** Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios con Bosentan e Iloprost en pacientes con Fontan

Autor (año)	Variables	Seguridad	Resultado	Conclusiones
Ovaert (2009) (57)	Clase funcional	Fatiga (2/10)	↑ SatO2 No cambio significativo en condición clínica	El uso de Bosentan no mejoró clase funcional en pacientes con FF
Hebert (2014) (58)	Vo2 BNP	Enrojecimiento (17%)	↑ VO2 ↑ Tiempo de ejercicio ↓ BNP	El uso de Bosentan mejoró la capacidad de ejercicio y la clase funcional
Rhodes (2013) (59)	Vo2	Malestar en garganta y/ torácico (10/18)	↑ VO2	El uso agudo de Iloprost mejoró de forma aguda la capacidad de ejercicio

Fuente: Modificado de Oldenburger NJ, Mank A, Etnel J, Takkenberg JJ, Helbing WA. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review

**Cuadro 5.** Análisis de las características de los principales estudios anti-falla en pacientes con Fontan

<b>Autor (año)</b>	<b>Diseño</b>	<b>No. Pacientes</b>	<b>Medicación</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Variable</b>
Kouatli (1997) (49)	Doble ciego, Controlado, Cruzado	21	Enalapril Vs Placebo (10 sem) Placebo Vs Enalapril (10 sem)	20 semanas	Capacidad de ejercicio (Test cardiopulmonar Cicloegómetro, Diastología)
Butts (2021) (50)	Doble ciego, controlado, cruzado	23	Carvedilol Vs Placebo (12 sem) Descanso (6 sem) Placebo Vs Carvedilol (12 sem)	30 semanas	Capacidad de ejercicio

Fuente: Autoría propia

**Cuadro 6.** Eficacia y perfil de seguridad de los principales estudios anti-falla en pacientes con Fontan

<b>Autor (año)</b>	<b>Variabes</b>	<b>Seguridad</b>	<b>Resultado</b>	<b>Conclusiones</b>
Kouatli (1997) (49)	Vo2 Patrón de llenado Diastólico IC, FC, PA	No reportaron EA Vs Placebo	No cambios	El uso de enalapril no modificó la capacidad de ejercicio ni el patrón diastólico
Butts (2021) (50)	Vo2 FC	17% no toleraron la dosis meta No bradicardia ni hipotensión sintomática	No cambios Vo2 ↓ FC pico	El carvedilol no debería utilizarse de forma rutina en pacientes asintomáticos

Fuente: Autoría propia

# **CAPÍTULO IV**

## **PROTOCOLO CLÍNICO**

## **CAPÍTULO IV**

### **Protocolo de Seguimiento y Manejo del Paciente adulto con Fontan**

#### **TRANSICIÓN**

La mayoría de los pacientes que completan la circulación de Fontan presentan un buen curso clínico durante la infancia. Sin embargo, es de vital importancia realizar vigilancia de complicaciones cardíacas y daño de órgano blanco en otros sistemas. Los exámenes de rutina sugeridos para la vigilancia están señalados en las tablas 6 y 7.

El proceso de transición a un hospital de adultos dependerá del centro de referencia y su disponibilidad de un cardiólogo con experiencia en cardiopatías congénitas. En caso de contar con dicho profesional, se podría iniciar entre los 12 a 15 años. Es recomendable contar con exámenes basales de función hepática y hematológicos, tomados en un tiempo no mayor a 5 años posterior a completar la cirugía de Fontan.

Al momento de la referencia es indispensable aportar información relevante del seguimiento de cada paciente, como lo es la anatomía basal, lesiones residuales, historial quirúrgico, complicaciones, últimos reportes de cateterismo cardíaco, ecocardiograma, laboratorios y un electrocardiograma de la última cita.

#### **SEGUIMIENTO**

##### **Evaluación clínica**

Los pacientes con circulación de Fontan requieren control de por vida y debería llevarse a cabo por un cardiólogo con experiencia en cardiopatías congénitas. Se recomienda una periodicidad de cada 6 a 12 meses, dependiendo de la condición del paciente. (60-61) En la primera consulta es necesario realizar una historia clínica detallada, tomando en cuenta los antecedentes relevantes en relación con los estadios previos; como lo es la anatomía basal, cirugías, complicaciones, secuelas, medicación crónica y estudios de imagen previos.

Durante el seguimiento es importante indagar acerca de los hábitos, tolerancia al esfuerzo físico e inicio de síntomas. Además, se debe realizar un examen físico completo, con énfasis

en la auscultación cardiaca, medición de presión arterial, oximetría de pulso, buscar signos de congestión sistémica y estigmas de hepatopatía crónica.

### **Laboratorios y Gabinete**

Los pacientes con fisiología univentricular y circulación de Fontan presentan una alta prevalencia de disfunción de órganos diana. Por lo que es importante monitorizar tanto el sistema cardiovascular como otros órganos.

Para la evaluación del sistema cardiovascular, se recomienda (60-63):

- a. **Electrocardiograma.** En reposo de 12 derivaciones.
- b. **Ecocardiografía.** El ETT constituye una de las piedras angulares del seguimiento, ya que brinda información acerca de la anatomía y función cardíaca, por lo que es mandatorio disponer de un estudio por año. Se debe limitar el uso de ETE a situaciones clínicas especiales, por riesgo de anestesia general o sedación consciente en estos pacientes, por que se reserva para descartar trombo intracardíaco previo a una cardioversión eléctrica, posterior a un evento tromboemólico y como monitoreo durante un procedimiento quirúrgico o una intervención percutánea. (63) Ver tabla 6, para conocer los aspectos básicos en un reporte ecocardiográfico.
- c. **Radiografía de Tórax.** Se debe valorar el tamaño del corazón, la vascularidad pulmonar y la presencia de derrame pleural. Este último puede alertar la presencia de disfunción linfática.
- d. **Biomarcadores.** Solicitar péptidos natriuréticos (BNP o pro-BNP) en una primera consulta como examen base y en caso de cambio en la condición clínica.
- e. **Monitoreo Holter de 24 horas.** En pacientes en los que se sospeche la presencia de trastornos del ritmo no documentados en un ECG.
- f. **Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.** Permite identificar cambios en la capacidad de ejercicio, incompetencia cronotrópica o aparición de trastornos del ritmo.
- g. **Resonancia magnética cardíaca.** Se debe realizar cuando la ventana acústica del paciente no permite realizar una valoración adecuada por ecocardiografía. Cuando este disponible debería realizarse como complemento a un ETT, cada 2 o 3 años, ya que es más precisa para evaluar los volúmenes ventriculares, el grado de

insuficiencia de la válvula AV, la permeabilidad de las anastomosis cavo-pulmonares , la presencia de trombos y puede identificar la presencia de fibrosis miocárdica.

- h. **Tomografía cardíaca.** De igual forma puede evaluar la anatomía cardíaca, la circulación de Fontan, la presencia de colaterales y trombos. Sin embargo se debe sopesar la exposición a la radiación.
- i. **Cateterismo cardíaco.** Debe realizarse cada 10 años luego de concluida la circulación de Fontan y además ante la sospecha de colaterales aorto pulmonares, obstrucción o fracaso de Fontan. Síntomas que pueden alertar la necesidad de evaluación hemodinámica son: hemoptisis, cianosis, edemas, empeoramiento de la clase funcional o aparición de arritmia cardíaca.

**Tabla 6.** Consideraciones especiales para el reporte de un ecocardiograma de un adulto con Fontan: (64-70)

<b>Análisis Segmentario</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Debido a la complejidad de los corazones univentriculares se debe iniciar el examen con un análisis segmentario (sitio abdominal/auricular, la localización del corazón en la cavidad torácica, conexiones auriculo-ventricular y ventrículo-arterial).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Determinar cortocircuitos intracardíacos (CIA/CIV) (número, posición y tamaño de estos).</li> </ul>
<b>Lesiones residuales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Descartar lesiones residuales como, obstrucción de tractos de salida, estenosis o insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de ramas pulmonares o coartación aórtica.</li> </ul>
<b>Válvula atrio ventricular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Evaluar anatomía y funcionamiento de válvula AV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ En caso de presentar insuficiencia se debe dilucidar el posible mecanismo y el grado de severidad, mediante el uso de parámetros cuantitativos y semicuantitativos.</li> </ul>
<b>Anatomía y función ventricular.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La evaluación inicial puede incluir la medición del VTD, VTS y cálculo de fracción de eyección en una vista de 4 cámaras. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que debido a la heterogeneidad y complejidad que existe en la anatomía de corazones con fisiología ventricular, valorar función con métodos en los que se asume una geometría para el cálculo de volumen, como el método Simpson Biplano, puede no ser preciso (sobre todo en anatomías que presenten un VD), por lo que debería utilizar otros índices no geométricos como el índice de Tei, índice doppler dT/dT o el uso de Strain (longitudinal/circunferencial).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La disfunción diastólica es común en estos pacientes, dentro de las mediciones que se deben realizar están: influjo doppler a través de la válvula AV -relación de la velocidad pico del influjo temprano y el influjo relacionado con la contracción atrial (E/A) y tiempo de deceleración de la onda E), doppler tisular -Velocidad pico anular en la diástole temprana (E') y la relación E/E', valorar dilatación de los atrios y el flujo de las venas pulmonares. Se debe tomar en cuenta que la interpretación de estos parámetros puede ser complejo y que además no se dispone de valores estándar, por lo que en algunos casos su utilidad radica en el seguimiento y cambio con el tiempo.</li> </ul>
<b>Conexiones Cavo-Pulmonares.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Valorar el sitio de anastomosis, el patrón del flujo y la presencia o no de fenestración.</li> </ul>

Fuente: autoría propia en base de bibliografía revisada.

**Tabla 7.** Exámenes recomendados para la vigilancia cardiovascular

Examen	Indicación y frecuencia
Examen físico	En cada consulta
ECG	De rutina cada 12 meses
Ecocardiograma	De rutina cada 12 meses
Monitor Holter	Como pesquisa para detectar trastornos del ritmo cada 3 años o ante la sospecha clínica de una arritmia de novo
BNP o ProBNP	Considerar 1 basal y luego cada 3 años (de acuerdo con clínica)
Prueba de esfuerzo (*)	De rutina cada 1 a 3 años
Caminada-6 minutos	Cada 1 a 3 años (Si no tolera prueba de esfuerzo)
Cateterismo cardíaco	Cada 10 años después de completar Fontan y luego por cambio en condición clínica
RMC	Idealmente como complemento al ETT cada 2 a 3 años o cuando exista mala ventana acústica para el ETT
TC Cardíaca	Cuando el ETT no se concluyente y no se disponga de RMC

Fuente. Autoría propia, basado en guías de la práctica clínica (60-63).

(\*) En establecimientos donde dispongan de test de esfuerzo cardiopulmonar se recomienda su uso en lugar de la ergometría de esfuerzo convencional

**Tabla 8.** Estudios recomendados para vigilancia daño a órgano blanco extracardíaco

Sistema	Examen	Frecuencia
Hepato-biliar	PFH (AST, ALT, FA, GGT, Albúmina)	Cada 1 a 3 años (De los 12 a 18 años)
	Plaquetas	Cada año (mayores de 18 años)
	Coagulación (TP/INR)	En caso de EHAF cada 3 a 6 meses
	Ultrasonido abdominal	De rutina cada 2 años
	Imagen hepática avanzada (TC o RM)	Ante sospecha de EHAF
Renal	PFR (NU, Creatinina)	De rutina cada 1 a 3 años (de los 12 a los 18 años) y luego anual (Mayores de 18 años)
	eGFR	Siempre que se pida PFR
	Cistatina C	Considerar cuando este disponible
Hematológico	Hemograma (Hb, Hto, CGB)	De rutina cada año
	Índices Férricos	En caso de anemia
Linfático	Proteínas totales, albumina sérica	De rutina cada 1 a 3 años
	Conteo Linfocitos	Cada año, con el hemograma
	$\alpha$ 1-Antitripsina Fecal	Ante la sospecha de EPP
	IgG sérica	Ante la sospecha de disfunción linfática
Respiratorio	Rx Tórax	De rutina cada 1 a 3 años
Endocrino-Metabólico	Calcio sérico Vitamina D, PTH	De rutina cada 1 a 3 años
	Test de Tanner	En caso de paciente adolescente (12 a 18 años)

**Fuente:** Modificado de guías de la práctica clínica (60-63)

## MANEJO

### Medidas Generales

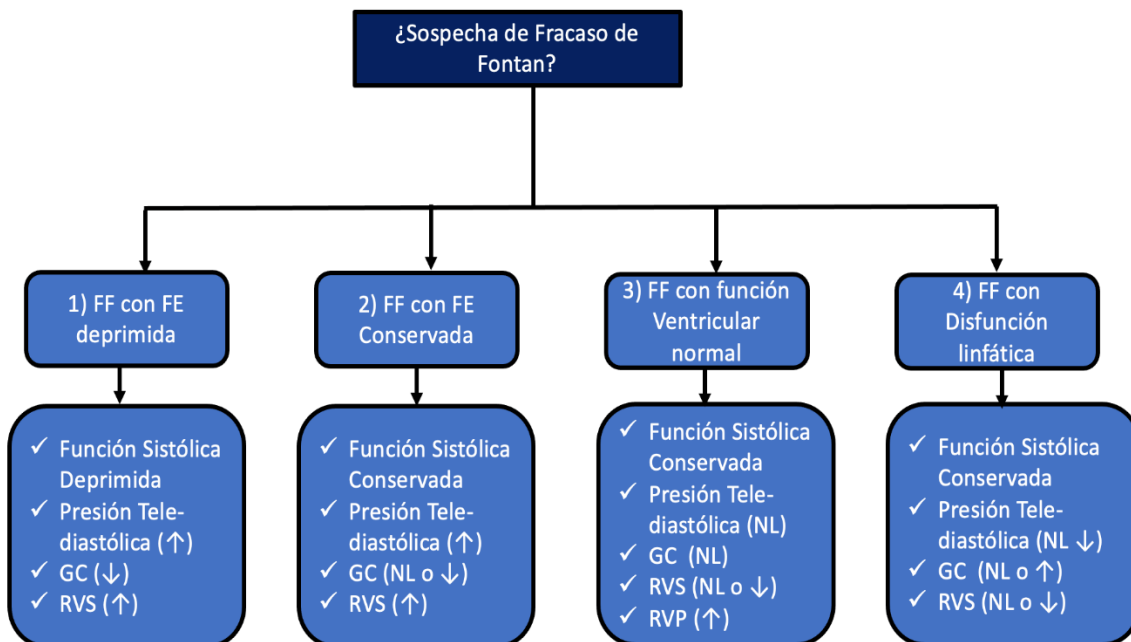
Ante todo paciente con circulación de Fontan se deben considerar las siguientes medidas

- Corrección de lesiones residuales
- Restricción de sodio
- Medias compresivas
- Ejercicio regular aeróbico
- Mantener ritmo sinusal

### Fallo de Fontan

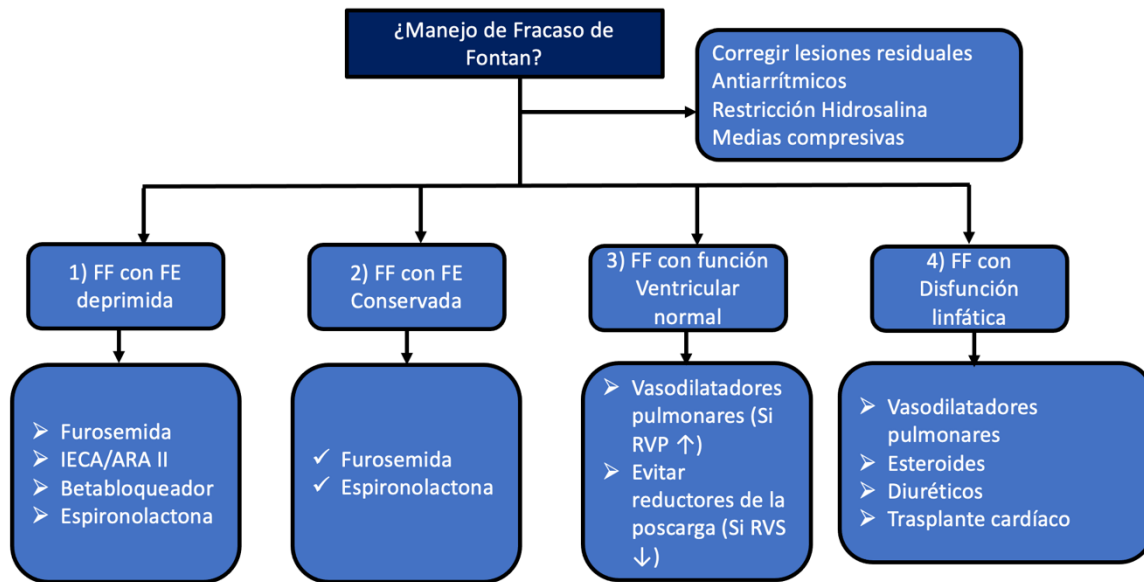
El FF afecta la habilidad de realizar las actividades básicas de la vida diaria del paciente. Se puede manifestar por síntomas clásicos de falla cardiaca, hipoxemia, disfunción hepática, enteropatía perdedora de proteínas o bronquitis plástica. Una forma práctica de abordar el paciente es clasificarlo de acuerdo a su perfil fenotípico. (Ver tabla 4) Sin embargo, se debe destacar que en algunos casos puede existir una combinación de dos o más grupos.

**Gráfico 4.** Perfil hemodinámico de fracaso de Fontan de acuerdo con su fenotipo



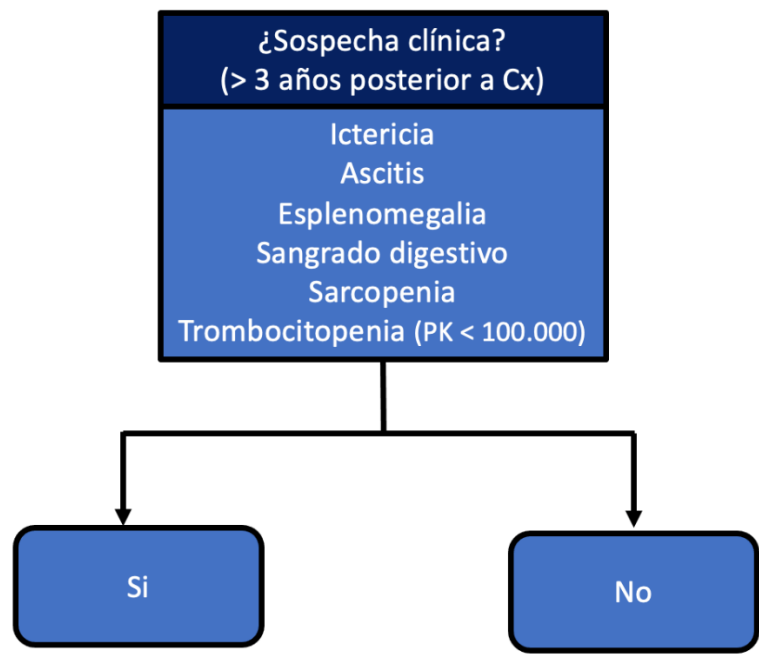
**Fuente:** Modificado de Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F 3rd. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management.

**Gráfico 5.** Manejo general de fracaso de Fontan de acuerdo con su fenotipo



**Fuente:** Modificado de Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F 3rd. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management.

**Gráfico 6.** Abordaje inicial del paciente con sospecha de enfermedad hepática asociada a Fontan



**Fuente:** Autoría propia

**Grafico 7.** Flujograma para la vigilancia de EHAF y hepatocarcinoma en el paciente con Fontan



Fuente: Autoría propia

**Tabla 9.** Indicaciones generales de los principales medicamentos utilizados en pacientes adultos con Fontan

Fármaco	Indicaciones	Ref.
Diuréticos	Se pueden considerar para manejar síntomas de congestión.	NE
IECA/ARA II	Se podrían considerar en caso de disfunción sistólica y/o insuficiencia significativa de la válvula AV. Con precaución en casos de bajo gasto o RVS bajas.	NE
Betabloqueadores	Se podrían considerar en disfunción sistólica. Se debe tener precaución por disfunción sinusal o incompetencia cronotrópica (común en pacientes con Fontan).	NE
Vasodilatadores pulmonares	Se podrían considerar para mejorar la capacidad de ejercicio, en caso de sobrecarga de volumen refractaria a terapia diurética, bronquitis plástica, enteropatía perdedora de proteínas o ante empeoramiento de cianosis.	44, 46, 47, 58, 60, 61
Profilaxis antibiótica para endocarditis	Historia previa de endocarditis infecciosa	60,63
	Paciente con válvula protésica	
	Los primeros 6 meses posterior a cirugía en la que se utilizó material protésico	
	Pacientes con cortocircuito intracardíaco residual en el sitio de reparación con un material protésico o cerca de dispositivos intracardíacos	
Terapia antitrombótica	Se aconseja mantener profilaxis ya sea con un antiagregante plaquetario (AAS) o un AVK (Warfarina)	51, 62, 63
	Se debe utilizar ACO con un AVK (Warfarina) en pacientes en los que tengan antecedentes o se	60, 61, 62

	sospeche de eventos trombo-embólicos, trombo atrial o arritmia atrial.	
	En caso de ACO con AVK se recomienda estimar el TRT para un adecuado control. (TRT > 80)	52
	Se podría considerar el uso de NOAC en lugar de AVK en casos de labilidad del INR	54, 55, 63

Fuente: Autoría propia, basado en las referencias señaladas. NE: No existe evidencia a favor de su uso en esa población. Por lo que su inicio dependerá del contexto clínico y juicio del médico tratante.

### **Manejo de Enteropatía perdedora de proteínas**

Se recomienda una dieta rica en proteínas, baja en grasa, y suplementos con triglicéridos de cadena media.

Desde el punto de vista farmacológico se han utilizado:

- a. Diuréticos. De manera aguda se puede administrar furosemida para disminución los síntomas de congestión. De forma crónica se ha usado espironolactona
- b. Infusión de albumina. Produce mejoría sintomática rápida en pacientes con patología severa.
- c. Vasodilatadores pulmonares. Se podrían utilizar para mejorar la hemodinámica global en Fontan
- d. Inmunoglobulina. Se puede administra en pacientes con deficiencia severa de globulinas para disminuir el riesgo de infecciones
- e. Esteroides. Se ha observado que el uso de Budesonida se asoció a aumento de albumina sérica, sin embargo, se debe tomar en cuenta sus efectos sistémicos a largo plazo
- f. Heparina. Se demostrado que el uso subcutáneo de heparina inhibe los mastocitos intestinales, preservar la membrana intestinal y prevenir microtrombos
- g. Otros. Se han usado como medidas de rescate, el octreótido y la dopamina.

Dentro de las opciones invasivas se podría realizar:

- a. Fenestración del conducto de Fontan

- b. Trasplante cardíaco

### **Manejo de bronquitis plástica**

Dentro de las medicas farmacológicas que se podrían usar están:

- a. Vasodilatadores pulmonares
- b. Diuréticos
- c. Esteroides inhalados y sistémicos
- d. Macrólidos. En el contexto de un proceso infeccioso asociado
- e. N acetil-cisteina se ha utilizado como agente mucolítico nebulizado para ayudar a disolver los moldes principalmente previo a broncoscopias
- f. Broncodilataodes (Beta agonistas)

Dentro de las medidas invasivas se podría considerar

- a. Resección de los moldes existentes, mediante broncoscopia flexible,
- b. Embolización linfática
- c. Trasplante cardíaco

# **CAPÍTULO VI**

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. El procedimiento de Fontan a corto y mediano plazo tiene un curso clínico estable permitiendo el adecuado desarrollo de estos pacientes durante la infancia y adolescencia.
2. Los pacientes con circulación de Fontan, mantienen una presión venosa sistémica más alta y un relativo bajo gasto cardíaco, lo cual puede llevar a disfunción de múltiples órganos.
3. El fracaso de Fontan es la principal causa de mortalidad en esta población
4. Estudios clínicos demuestran un potencial beneficio del uso de vasodilatadores pulmonares en pacientes con Fontan.
5. El seguimiento del paciente con circulación de Fontan requiere de un manejo multidisciplinario.

# **CAPÍTULO V**

## **RECOMENDACIONES**

## CAPÍTULO V

### RECOMENDACIONES

- Para una adecuada transición de un paciente adolescente con circulación de Fontan es necesario la creación de un equipo de trabajo multidisciplinario, que involucre cardiología pediátrica, cardiología clínica (un especialista en cardiopatías congénitas y otro falla cardíaca), electrofisiología, hemodinamia, cirugía cardíaca (con experiencia en cardiopatías congénitas), gastroenterología (un especialista en hepatología), radiología, ginecología, cuidados paliativos, entre otros.
- Es recomendable crear una unidad dedicada al seguimiento y control de pacientes con circulación de Fontan y centrar sus esfuerzos en :
  - a. Mejorar la calidad de vida de estos pacientes
  - b. Seguimiento y monitoreo de complicaciones asociadas al Fontan
  - c. Determinar momento idóneo para entrar en lista de trasplante cardíaco
- Validar un protocolo nacional para el seguimiento de los pacientes con circulación de Fontan.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1) Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the fontan circulation. *Heart Fail Clin.* 2014;10(1):105-116. doi:10.1016/j.hfc.2013.09.010
- 2) Coats L, O'Connor S, Wren C, O'Sullivan J. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the North of England. *Heart.* 2014;100(17):1348-1353. doi:10.1136/heartjnl-2013-305336
- 3) Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-248. doi:10.1136/thx.26.3.240
- 4) Anderson RH, Shineborne EA. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shineborne EA, editors. *Paediatric cardiology.* Edinburgh (UK): Churchill Livingstone; 1978. p. 559–66.
- 5) Akintoye E, Veldtman GR, Miranda WR, Connolly HM, Egbe AC. Optimum age for performing Fontan operation in patients with univentricular heart. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(2):138-139. doi:10.1111/chd.12690
- 6) AlZahrani A, Rathod R, Krimly A, Salam Y, AlMarzoog AT, Veldtman GR. The Adult Patient with a Fontan. *Cardiol Clin.* 2020;38(3):379-401. doi:10.1016/j.ccl.2020.05.002
- 7) Lardo AC, del Nido PJ, Webber SA, Friehs I, Cape EG. Hemodynamic effect of progressive right atrial dilatation in atriopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(1):2-8. doi:10.1016/S0022-5223(97)70110-7
- 8) 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.* 1990;100(2):228-232.
- 9) Gewillig MH, Lundström UR, Deanfield JE, et al. Impact of Fontan operation on left ventricular size and contractility in tricuspid atresia. *Circulation.* 1990;81(1):118-127. doi:10.1161/01.cir.81.1.118
- 10) Rychik J, Jacobs ML, Norwood WI Jr. Acute changes in left ventricular geometry after volume reduction operation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1267-1274. doi:10.1016/0003-4975(95)00704-O
- 11) Mazza GA, Gribaudo E, Agnoletti G. The pathophysiology and complications of Fontan circulation. *Acta Biomed.* 2021;92(5):e2021260. Published 2021 Nov 3. doi:10.23750/abm.v92i5.10893

- 12) Téllez L, Rodríguez-Santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease: A Review. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):192-204. doi:10.5604/01.3001.0010.8634
- 13) Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. 2019;74(3):223-232. doi:10.1016/j.jjcc.2019.02.016
- 14) Menon S, Chennapragada M, Ugaki S, Sholler GF, Ayer J, Winlaw DS. The Lymphatic Circulation in Adaptations to the Fontan Circulation. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(5):886-892. doi:10.1007/s00246-017-1576-y
- 15) Barracano R, Merola A, Fusco F, Scognamiglio G, Sarubbi B. Protein-losing enteropathy in Fontan circulation : Pathophysiology , outcome and treatment options of a complex condition. *Int J Cardiol Congenit Hear*. 2022;7:100322. doi:10.1016/j.ijcchd.2022.100322
- 16) Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008; 117:2320–2328. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734921
- 17) Gupte PA, Vaideeswar P, Kandalkar BM. Cyanotic nephropathy—a morphometric analysis. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9:280–285. doi: 10.1111/chd.12121
- 18) Esch JJ, Salvin JM, Thiagarajan RR, Del Nido PJ, Rajagopal SK. Acute kidney injury after Fontan completion: risk factors and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150:190–197. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.04.011
- 19) Binotto MA. Renal function and Fontan patients: What is the real impact in the long-term outcomes?. *Int J Cardiol*. 2020;306:86-87. doi:10.1016/j.ijcard.2020.02.066
- 20) Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020;142(6):591-604. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597
- 21) Alsaied T, Rathod RH, Aboulhosn JA, et al. Reaching consensus for unified medical language in Fontan care. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3894-3905. doi:10.1002/ehf2.13294
- 22) AlZahrani A, Rathod R, Krimly A, Salam Y, AlMarzoog AT, Veldtman GR. The Adult Patient with a Fontan. *Cardiol Clin*. 2020;38(3):379-401. doi:10.1016/j.ccl.2020.05.002
- 23) Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F 3rd. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management. *Congenit Heart Dis*. 2016;11(4):296-308. doi:10.1111/chd.12368

- 24) Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, Gersony WM, Gallagher D, Geva T, Margossian R, McCrindle BW, Paridon S, Schwartz M, Stylianou M, Williams RV, Clark BJ; Pediatric Heart Network Investigators. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:85–98. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.074
- 25) Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, D’agincourt N, Goldberg DJ, Williams RV, Breitbart RE, Colan SD, Burns KM, Margossian R, Henderson HT, Korsin R, Marino BS, Daniels K, McCrindle BW; Pediatric Heart Network Investigators. Longitudinal outcomes of patients with single ventricle after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:2735–2744. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.582
- 26) Miller JR, Simpson KE, Epstein DJ, Lancaster TS, Henn MC, Schuessler RB, Balzer DT, Shahanavaz S, Murphy JJ, Canter CE, Eghtesady P, Boston US. Improved survival after heart transplant for failed Fontan patients with preserved ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35:877–883. doi: 10.1016/j.healun.2016.02.005
- 27) Griffiths ER, Kaza AK, Wyler von Ballmoos MC, Loyola H, Valente AM, Blume ED, del Nido P. Evaluating failing Fontans for heart transplantation: predictors of death. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88:558–563.
- 28) Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):85-98. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.074
- 29) Budts W, Ravekes WJ, Danford DA, Kutty S. Diastolic Heart Failure in Patients With the Fontan Circulation: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):590-597. doi:10.1001/jamacardio.2019.5459
- 30) Tseng SY, Siddiqui S, Di Maria MV, et al. Atrioventricular Valve Regurgitation in Single Ventricle Heart Disease: A Common Problem Associated With Progressive Deterioration and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11):e015737. doi:10.1161/JAHA.119.015737
- 31) King G, Gentles TL, Winlaw DS, et al. Common atrioventricular valve failure during single ventricle palliation†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(6):1037-1043. doi:10.1093/ejcts/ezx025
- 32) Rychik J. The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2016;19(1):37-43. doi:10.1053/j.pcsu.2015.11.006

- 33) Rathod RH, Prakash A, Kim YY, et al. Cardiac magnetic resonance parameters predict transplantation-free survival in patients with fontan circulation [published correction appears in *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e000021. Abstract corrected]. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):502-509. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001473
- 34) Patel N, Patel M, Inja R, Krvavac A, Lechner AJ. Plastic Bronchitis in Adult and Pediatric Patients: A Review of its Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Mo Med*. 2021;118(4):363-373.
- 35) Singhi AK, Vinoth B, Kuruvilla S, Sivakumar K. Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(3):246-248. doi:10.4103/0974-2069.164682
- 36) Balushi A Al, Mackie AS. Training / Practice Contemporary Issues in Cardiology Practice Protein-Losing Enteropathy Following Fontan Palliation. *Can J Cardiol*. 2019;1–doi:10.1016/j.cjca.2019.07.625
- 37) TTG, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease : A review. *J Cardiol*. 2019;74(3):223–32. doi:10.1016/j.jjcc.2019.02.016
- 38) Téllez L, Rodríguez-Santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease : A Review. 2019;17(2):192–204.
- 39) Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart*. 2017;103(2):104-110. doi:10.1136/heartjnl-2016-310108
- 40) Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. Arrhythmia management in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(6):448-456. doi:10.1007/s00246-007-9005-2
- 41) Idorn L, Juul K, Jensen AS, et al. Arrhythmia and exercise intolerance in Fontan patients: current status and future burden. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1458-1465. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.055
- 42) Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3073-3083. doi:10.1093/eurheartj/ehq356ç
- 43) Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score based on 6707 patients from 28 studies. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(4):393-398. doi:10.1111/chd.12468

- 44) Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):265-273. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001243
- 45) Hager A, Weber R, Müller J, Hess J. Predictors of sildenafil effects on exercise capacity in adolescents and adults with Fontan circulation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(8):641-646. doi:10.1007/s00392-014-0694-2
- 46) Goldberg DJ, French B, Szwaast AL, et al. Impact of sildenafil on echocardiographic indices of myocardial performance after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):689-696. doi:10.1007/s00246-012-0196-9
- 47) Constantine A, Dimopoulos K, Jenkins P, et al. Use of Pulmonary Arterial Hypertension Therapies in Patients with a Fontan Circulation: Current Practice Across the United Kingdom. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(1):e023035. doi:10.1161/JAHA.121.023035
- 48) Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, 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*. 2014;130(23):2021-2030. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441
- 49) Kouatli AA, Garcia JA, Zellers TM, Weinstein EM, Mahony L. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation*. 1997;96(5):1507-1512. doi:10.1161/01.cir.96.5.1507
- 50) Butts R, Atz AM, BaezHernandez N, Sutcliffe D, Reisch J, Mahony L. Carvedilol Does Not Improve Exercise Performance in Fontan Patients: Results of a Crossover Trial. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(4):934-941. doi:10.1007/s00246-021-02565-6
- 51) Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS, Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. *Heart*. 2015;101(21):1731-1737. doi:10.1136/heartjnl-2015-307930
- 52) Faircloth JM, Miner KM, Alsaied T, et al. Time in therapeutic range as a marker for thrombotic and bleeding outcomes in Fontan patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(1):38-47. doi:10.1007/s11239-017-1499-8
- 53) Marrone C, Galasso G, Piccolo R, et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1):32-39. doi:10.1007/s00246-010-9808-4

- 54) Kawamatsu N, Ishizu T, Machino-Ohtsuka T, et al. Direct oral anticoagulant use and outcomes in adult patients with Fontan circulation: A multicenter retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2021;327:74-79. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.024
- 55) Kazerouninia A, Georgekutty J, Kendsersky P, et al. A Multisite Retrospective Review of Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Adult Fontan Patients [published online ahead of print, 2022 Jan 13]. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;10.1007/s10557-021-07298-5. doi:10.1007/s10557-021-07298-5
- 56) Oldenburger NJ, Mank A, Etnel J, Takkenberg JJ, Helbing WA. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review. *Cardiol Young.* 2016;26(5):842-850. doi:10.1017/S1047951115002747
- 57) Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2009;19(4):331-339. doi:10.1017/S1047951109990023
- 58) Hebert A, Jensen AS, Idorn L, Sørensen KE, Søndergaard L. The effect of bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:36. Published 2013 May 11. doi:10.1186/1471-2261-13-36
- 59) Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2435-2440. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.014
- 60) Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
- 61) Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 14;73(18):2361-2362]. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1029
- 62) Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association [published online ahead of print, 2019 Jul 1]. *Circulation.* 2019;CIR000000000696. doi:10.1161/CIR.0000000000000696

- 63) Zentner D, Celermajer DS, Gentles T, et al. Management of People With a Fontan Circulation: a Cardiac Society of Australia and New Zealand Position statement. *Heart Lung Circ.* 2020;29(1):5-39. doi:10.1016/j.hlc.2019.09.010
- 64) Kheiwa A, Harris IS, Varadarajan P. A practical guide to echocardiographic evaluation of adult Fontan patients. *Echocardiography.* 2020 Dec;37(12):2222-2230. doi: 10.1111/echo.14819. PMID: 33368545.
- 65) Budts W, Ravekes WJ, Danford DA, Kutty S. Diastolic Heart Failure in Patients With the Fontan Circulation: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 May 1;5(5):590-597. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5459. PMID: 32022823.
- 66) Kutty S, Rathod RH, Danford DA, Celermajer DS. Role of imaging in the evaluation of single ventricle with the Fontan palliation. *Heart.* 2016 Feb;102(3):174-83. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308298. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26567230.
- 67) Buber J, Schwaegler RG, Mazor Dray E. Echocardiographic evaluation of univentricular physiology and cavopulmonary shunts. *Echocardiography.* 2019 Jul;36(7):1381-1390. doi: 10.1111/echo.14421. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31246324.
- 68) Hauser JA, Taylor AM, Pandya B. How to Image the Adult Patient With Fontan Circulation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(5):e004273. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004273
- 69) Margossian R, Sleeper LA, Pearson GD, et al. Assessment of Diastolic Function in Single-Ventricle Patients After the Fontan Procedure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1066-1073. doi:10.1016/j.echo.2016.07.016
- 70) Zaragoza-Macias E, Schwaegler RG, Stout KK. Echocardiographic evaluation of univentricular physiology and cavopulmonary shunts. *Echocardiography.* 2015;32 Suppl 2:S166-S176. doi:10.1111/echo.12133

