

Artículo de revisión

Enfermedad hepática crónica asociada con cirugía de Fontan

Luis Téllez^a, Enrique Rodríguez de Santiago^b y Agustín Albillos^{c,*}^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España^b Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red Área de Enfermedades Digestivas (CIBERehd)

Historia del artículo:

On-line el 22 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Cirugía de Fontan
Enfermedad hepática
Hepatocarcinoma
Fracaso del Fontan

RESUMEN

La enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan hace referencia a los cambios hepáticos secundarios a las alteraciones hemodinámicas y la congestión venosa sistémica que se producen tras ese procedimiento. Aunque su historia natural aún no está establecida, los pacientes con daño hepático más avanzado pueden presentar complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis, la hemorragia por rotura de varices o encefalopatía. En los últimos años se ha demostrado que el riesgo de hepatocarcinoma está incrementado. El seguimiento hepático periódico es fundamental para prevenir y tratar precozmente las complicaciones hepáticas.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fontan-associated Liver Disease

ABSTRACT

Fontan-associated liver disease refers to the disturbance in the liver secondary to hemodynamic changes and systemic venous congestion following Fontan surgery. Although the natural history of this disease has not yet been established, patients with more advanced liver injury develop the complications of portal hypertension, such as ascites, variceal haemorrhage, or encephalopathy. Moreover, patients with Fontan surgery may have an increased risk of hepatocellular carcinoma. Periodic liver monitoring is essential to prevent this disease and provide early treatment of liver complications.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Fontan surgery
Liver disease
Hepatocellular carcinoma
Fontan failure

Abreviaturas

CF: cirugía de Fontan
EHCF: enfermedad hepática tras cirugía de Fontan
GPVH: gradiente de presión venosa hepático
MELD: *Model for End-stage Liver Disease*
TIPS: *shunt* portosistémico intrahepático

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática relacionada con cirugía de Fontan (EHCF) hace referencia a un amplio abanico de alteraciones estructurales y funcionales en el hígado, causadas por los cambios hemodinámicos surgidos tras la cirugía de Fontan (CF). Como en toda enfermedad hepática crónica, el individuo atraviesa diferentes estadios hasta alcanzar la fase final, momento en el que aparecen la mayoría de las complicaciones, como el carcinoma

hepatocelular, la hemorragia variceal, la ascitis o la encefalopatía hepática. Aunque la alteración hepática a la larga aparece en todos los pacientes con CF, es esencial caracterizarla adecuadamente, lo que permite conocer el grado de daño hepático y así establecer programas de cribado y seguimiento que permitan evitar y/o tratar precozmente las complicaciones hepáticas que puedan surgir. En esta revisión se resume la evidencia disponible hasta la fecha sobre la fisiopatología de la EHCF, así como los métodos disponibles para su diagnóstico y tratamiento. Finalmente se propone una estrategia de seguimiento adaptada a las peculiaridades de estos pacientes.

CIRUGÍA DE FONTAN: DEFINICIÓN, TIPOS Y CONSECUENCIAS

La CF es un procedimiento utilizado en el tratamiento de varias cardiopatías congénitas complejas con una característica común: la presencia de un único ventrículo funcional. El objetivo de la cirugía es garantizar que el retorno venoso sistémico alcance la arteria pulmonar evitando el ventrículo derecho. De manera simplificada, la técnica de Fontan crea quirúrgicamente una anastomosis entre el retorno venoso sistémico procedente de ambas venas cavas y la arteria pulmonar que transmitirá la sangre a la única cámara ventricular pasivamente. Se trata, por lo

* Autor para correspondencia: Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo Km 9100, 28034 Madrid, España.

Correo electrónico: agustin.albillos@uah.es (A. Albillos).

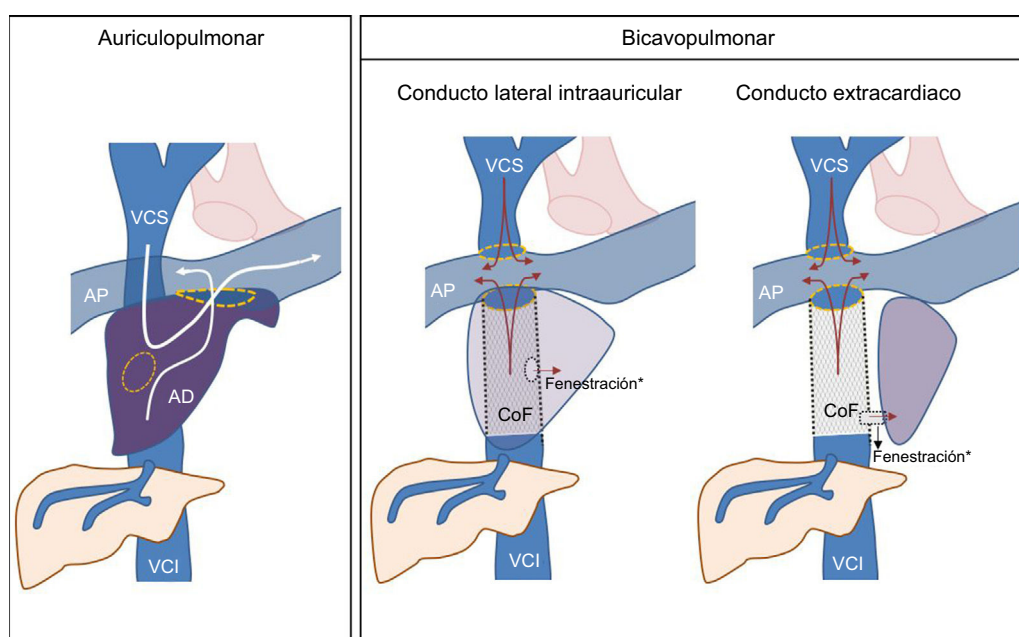


Figura 1. Variantes de la cirugía de Fontan. AD: aurícula derecha; AP: arteria pulmonar; CoF: conducto de Fontan; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior. * La realización de una fenestración que comuniqué el conducto de Fontan y la aurícula derecha es una variante empleada solo en algunos pacientes. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

tanto, de una cirugía no curativa cuyo objetivo principal es paliar la hipoxemia y prolongar la supervivencia¹.

Existen 2 grandes variantes de la técnica: la auriculopulmonar y la bicavopulmonar (figura 1). La CF clásica consiste en transformar la aurícula en un canal que conecta la sangre desde ambas venas cavas hasta la arteria pulmonar. Para ello se crea una anastomosis entre la aurícula y la arteria pulmonar y se cierra la válvula tricúspide y la comunicación interauricular. Aunque inicialmente se pensó que, al mantener la participación de la aurícula en el circuito, esta facilitaría la propulsión de la sangre hacia los pulmones, más tarde se comprobó que incrementaba el riesgo de taquiarritmias y trombosis auriculares^{2,3}. La variante bicavopulmonar, técnica de elección en los últimos años, se lleva a cabo en 2 pasos: en el primero

se conecta el retorno venoso de la vena cava superior a la circulación arterial pulmonar (cirugía de Glenn) y, finalmente, se completa en el mismo tiempo o en diferido con una anastomosis desde la vena cava inferior a la arteria pulmonar interponiendo un conducto artificial (conducto de Fontan).

Aunque la técnica se describió por primera vez en 1968, su expansión no llegó hasta la década de los ochenta⁴. Por ello hasta ahora no se ha podido conocer sus resultados a largo plazo. En general, se puede afirmar que la CF ha supuesto uno de los grandes avances en la cardiología infantil, ya que garantiza tasas de supervivencia en torno al 80% a los 20 años, lo que se debe catalogar de gran éxito teniendo en cuenta la gravedad de los defectos anatómicos cardíacos tratados^{5,6}. Sin embargo, ahora se

Tabla 1
Consecuencias sistémicas del «fracaso» de la circulación de Fontan

Órgano/sistema	Complicación	Mecanismos	Clínica
Pulmones	Comunicantes venovenosas/auriculares	Circulación pasiva dependiente de gradiente	Cianosis, disnea, hipoxia, intolerancia al esfuerzo
	Bronquitis plástica	↓ retorno linfático	
	Quilotórax	↓ retorno linfático	
	Tromboembolia	Hipercoagulabilidad	
	Hipertensión pulmonar	Hiperreactividad vascular	
Riñones	Proteinuria	Hiperfiltración por hiperpresión venosa	Edema, ascitis
	Insuficiencia renal (aguda/crónica)	Isquemia por ↓ GC	Disnea, oliguria
Intestino	Enteropatía pierdepoteínas	↓ retorno linfático Congestión venosa esplácnica Inflamación sistémica Activación hormonal	Desnutrición, edema, ascitis, diarrea
Hígado	Enfermedad hepática crónica	Congestión hepática Isquemia por ↓ GC	Ascitis, varices, encefalopatía, hepatocarcinoma
Cerebro	Enfermedad cerebrovascular	Cardioembólico Isquemia por ↓ GC	Disminución de las capacidades ejecutivas
Corazón	Bradiarritmias y taquiarritmias	Remodelado auricular y ventricular	Inestabilidad hemodinámica
	Disfunción ventricular	Activación de sistemas neurohormonales	Disnea, intolerancia al esfuerzo
Sistema vascular	Varicosidades	Hiperpresión venosa ↓ retorno venoso	Edema, varices en extremidades

GC: gasto cardíaco.

sabe que las modificaciones hemodinámicas surgidas tras la cirugía a largo plazo originan un gran número de complicaciones que pueden afectar prácticamente a todos los órganos^{7,8}.

El concepto «fracaso del Fontan» designa de forma sindrómica el conjunto de manifestaciones sistémicas que acontecen a largo plazo en la mayoría de los pacientes a los que se les practicó. Sea cual fuere su causa, la consecuencia es siempre la misma: el aumento de la presión venosa sistémica. El fracaso del Fontan puede precipitarse por diferentes eventos, como las arritmias cardíacas, la estenosis u obstrucción del conducto de Fontan o, en su forma más avanzada, disfunción ventricular. Dicho incremento determina 2 fenómenos clave: a) la congestión en la circulación venosa esplácnica (carente de capacidad autorreguladora del flujo), y b) la disminución del retorno linfático por el conducto torácico. Finalmente, cuando el fracaso del Fontan se acompaña de un deterioro de la función sistólica del ventrículo único, el gasto cardíaco disminuye, lo que facilita la isquemia de órganos diana. Estos mecanismos y otros que se comentan más adelante condicionan el daño de los diferentes órganos y sistemas, tal y como se representa en la [tabla 1](#)^{9–12}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TRAS CIRUGÍA DE FONTAN

El hígado es un órgano con una arquitectura vascular compleja con doble vascularización, ya que recibe dos tercios de la sangre a través del sistema venoso portal y aproximadamente un tercio mediante la arteria hepática. Sin embargo, el drenaje venoso se lleva a cabo únicamente a través de las venas hepáticas, que drenan la sangre a la vena cava inferior y de ahí al corazón. Esta peculiar vascularización explica la arquitectura microscópica del hígado en forma de lobulillos poliédricos. Conocerla es fundamental para entender la fisiopatología de la EHCF¹³ ([figura 2](#)).

En la mayoría de las enfermedades hepáticas, el daño se ocasiona por la llegada al hígado de productos tóxicos, como alcohol o fármacos, infecciones virales y otros, a través de mecanismos inflamatorios. La inflamación requiere gran cantidad de oxígeno, por lo que el daño inicialmente aparece en las zonas más oxigenadas, esto es, las periportales¹⁴. Sin embargo, en los pacientes con CF la fisiopatología es muy diferente, ya que no se dan fenómenos inflamatorios, y el modelo de daño está condicionado sobre todo por la congestión hepática persistente¹⁵.

La localización del hígado hace que un incremento en la presión venosa central se transmita fácilmente al hígado que, si se mantiene, causa congestión y aumento de la presión intrahepática. La traducción microscópica de estos fenómenos es la dilatación sinusoidal, más evidente en el área centrolobulillar. La hiperpresión sinusoidal transmitida desde la circulación sistémica facilita la hiperfiltración de la sangre, por lo que aparece edema en el espacio situado entre las células endoteliales sinusoidales y los hepatocitos (espacio de Disse). Este edema, unido al bajo gasto cardíaco, dificulta la llegada de oxígeno y facilita fenómenos de necrosis hepatocitaria y la aparición de mediadores profibrogénicos como el factor de crecimiento tumoral beta¹⁶. Además, la tensión vascular y el estrés al que se encuentran sometidas las células endoteliales sinusoidales inducen un cambio fenotípico que las convierte en células fenestradas que liberan mediadores, que a su vez permiten la activación de las células hepáticas estrelladas situadas en el espacio de Disse, con gran capacidad fibrogénica ([figura 3](#)). Aunque inicialmente los cambios son perisinusoidales y en la zona 3, conforme pasa el tiempo se puede afectar todo el lobulillo hepático con formación de puentes fibrosos y áreas regenerativas, esto es, aparece la cirrosis ([figura 4](#)).

Es importante destacar que los pacientes con CF presentan importantes alteraciones hemostáticas, que afectan a todas las

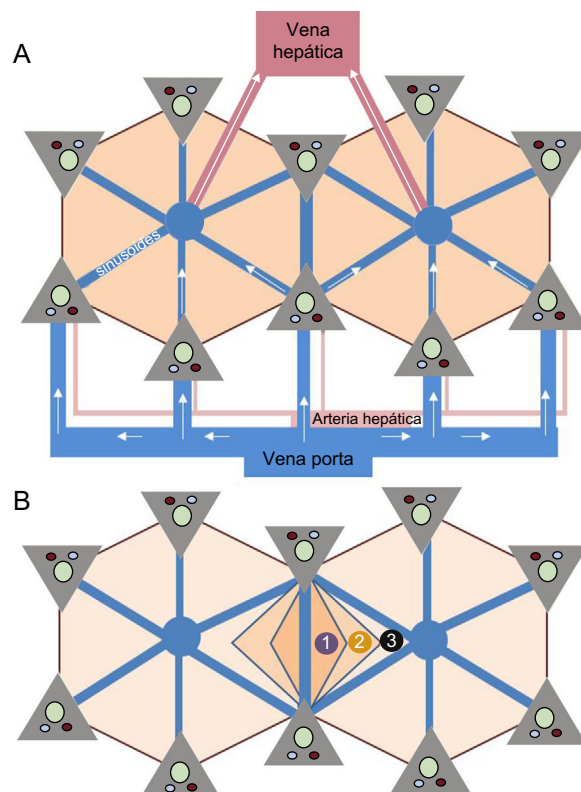


Figura 2. Arquitectura microscópica del hígado. A: los principales vasos aferentes hepáticos (vena porta y arteria hepática) se dividen en vénulas y arteriolas, que a su vez originan pequeños vasos que confluyen en los sinusoides hepáticos; los sinusoides son pequeños espacios vasculares formados por células endoteliales y rodeados de hepatocitos, que permiten la distribución del flujo y devuelven la sangre a través de las venas centrolobulillares a la circulación sistémica. B: el lobulillo hepático presenta una arquitectura poliédrica en cuyos extremos se localizan los «espacios porta», constituidos por pequeños vasos portales, arteriales y conductos biliares; en el centro del lobulillo se sitúa la vena centrolobulillar, conectada con los espacios porta a través de los sinusoides. Puesto que los espacios porta y la vena centrolobulillar están anatómicamente separados, existe un gradiente en la concentración de oxígeno y nutrientes en la sangre, que es mayor en las zonas próximas a los espacios porta y menor en las cercanas a la vena centrolobulillar. Este gradiente ha permitido dividir al lobulillo en 3 zonas: la zona 1 es la periportal y la 3, la pericentrolobulillar. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

fases y son superponibles a las encontradas en pacientes con enfermedad hepática avanzada, lo que les confiere un estado latente de hipercoagulabilidad¹⁷. Si a esto se une el daño endotelial intrahepático y la gran estasis venosa, se cumple a la perfección la tríada de Virchow, por lo que es muy probable que puedan darse fenómenos de microtrombosis intrahepática que agraven y perpetúen el daño hepático¹⁸. Esta hipótesis, que requiere futuros estudios, abre la puerta a plantear alternativas terapéuticas, como la anticoagulación, que permitan aminorar el daño hepático.

Finalmente, no se debe olvidar que los pacientes con CF pueden presentar enfermedad hepática por motivos diferentes de la propia cirugía cardíaca, como la hepatotoxicidad por amiodarona¹⁹, un antiarrítmico muy utilizado en esta población, o la hepatitis C²⁰.

HISTORIA NATURAL Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TRAS CIRUGÍA DE FONTAN

La EHCF es una de las principales y, frecuentemente, la primera de las manifestaciones del fracaso del Fontan. Aunque su historia natural aún no está establecida, en general se puede dividir en 3 grandes fases ([figura 5](#)):

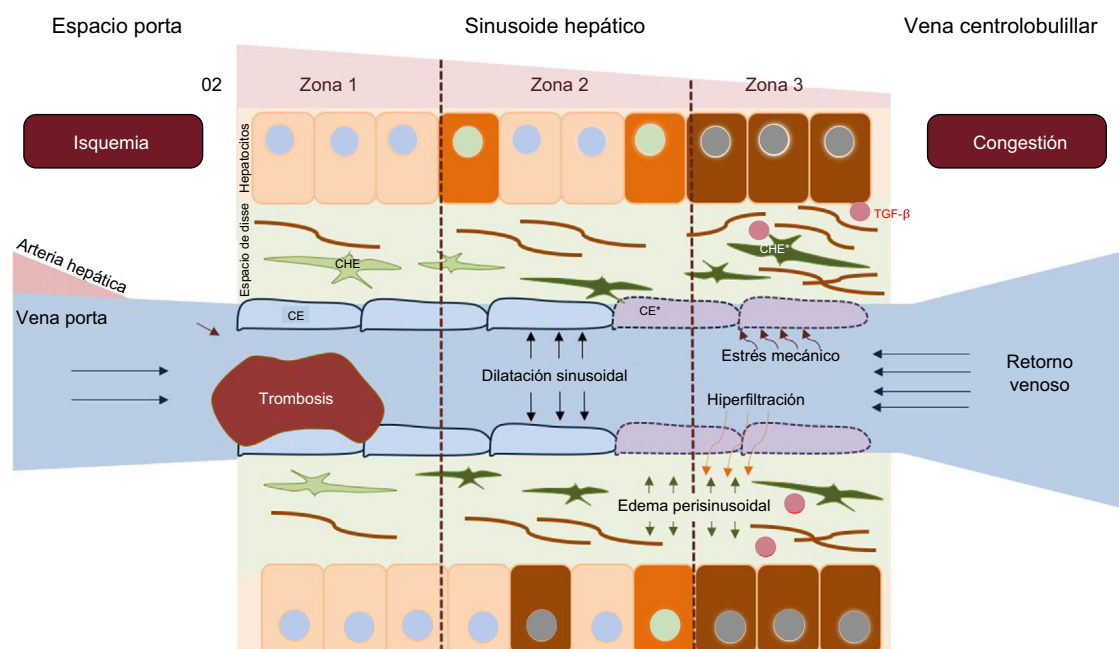


Figura 3. Fisiopatología de la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan. La hipertensión venosa sistémica secundaria a la cirugía de Fontan se traduce en una disminución del retorno venoso, que aumenta la presión y dilata de manera retrógrada el sinusoide. Se producen fenómenos de hiperfiltración hacia el espacio de Disse, y el estrés mecánico induce un cambio fenotípico de la célula endotelial sinusoidal. La liberación de ciertas moléculas por esta activa de manera autocrina la célula hepática estrellada, que facilita los fenómenos de fibrogénesis. La hipoxia y la fibrosis perisinusoidal a la larga producen necrosis parenquimatosa hepatocitaria, más evidente en la zona 3 (cercana a la vena centrolobulillar). CE: célula endotelial sinusoidal; CHE: célula hepática estrellada. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

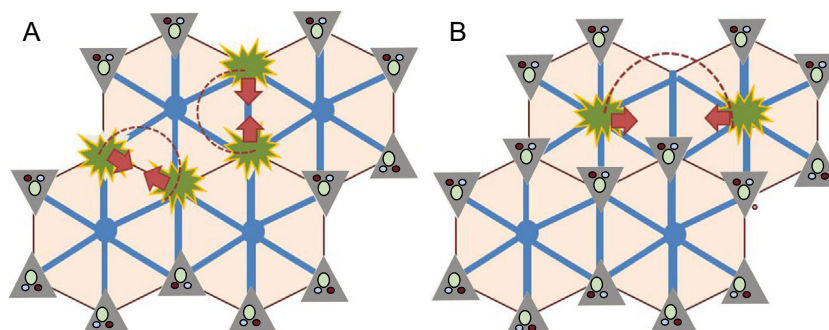


Figura 4. Fibrogénesis en la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan. Mientras que en los modelos convencionales de cirrosis (A) los puentes fibrosos aparecen entre los espacios porta, en el modelo de daño hepático relacionado con la cirugía de Fontan, los puentes fibrosos se forman entre las zonas centrolobulillares (B); lo que da lugar al concepto de «cirrosis invertida», característica de estos pacientes. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

1. **Congestión hepática y dilatación sinusoidal.** Esta fase comienza incluso antes de la CF y se prolonga durante los primeros años tras ella^{21,22}. El 53% de los pacientes presentan hepatomegalia dolorosa y/o reflujo hepatoyugular, aunque muchos de ellos se encuentran asintomáticos. Al análisis, se caracteriza por hiperbilirrubinemia indirecta leve e incremento de gamma-glutamyl transpeptidasa, en relación con la congestión canaliculada secundaria al edema perisinusoidal. En la biopsia se aprecia dilatación sinusoidal y necrosis hepatocelular en la zona 3 del lobulillo²³.
2. **Fibrosis sin hipertensión portal.** Una vez transcurridos entre 5 y 10 años, aparecen datos de fibrosis perisinusoidal, nódulos regenerativos y necrosis hepatocelular. En esta fase, los fenómenos de necrosis pueden acentuarse si hay bajo gasto cardíaco, por lo que es frecuente un leve aumento de aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa y lactato deshidrogenasa. En esta fase, la fibrosis es potencialmente reversible si el paciente recibe un trasplante cardíaco²⁴.
3. **Fibrosis avanzada con hipertensión portal.** Es la fase final de cualquier enfermedad hepática. Se detecta hipoalbuminemia, prolongación

en los tiempos de la coagulación y disminución del recuento de plaquetas. En esta fase, está incrementado el riesgo de hepatocarcinoma y complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis o la hemorragia por rotura de varices esofagógicas²⁵.

En cualquiera de las fases descritas, puede acontecer un cuadro clínico con entidad propia: la hepatitis isquémica, que se caracteriza por una elevación marcada de aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa y lactato deshidrogenasa y acontece en el contexto agudo de bajo gasto cardíaco. Suele ser reversible una vez cesa el evento que condiciona la precaria situación hemodinámica.

La cronología de la EHCF es difícil de establecer, ya que, al no tratarse de una enfermedad primaria del hígado, su evolución depende de la situación cardíaca. En la [tabla 2](#) se enumeran las variables relacionadas con mayor riesgo de daño hepático²⁶⁻²⁸. Sin embargo, el principal factor determinante de las complicaciones hepáticas es el tiempo, de modo que, cuando se compara el riesgo de descompensación a los 5 años frente a los 15 y 20 años tras la CF, se comprueba que es 4 y 9 veces superior respectivamente²⁹.

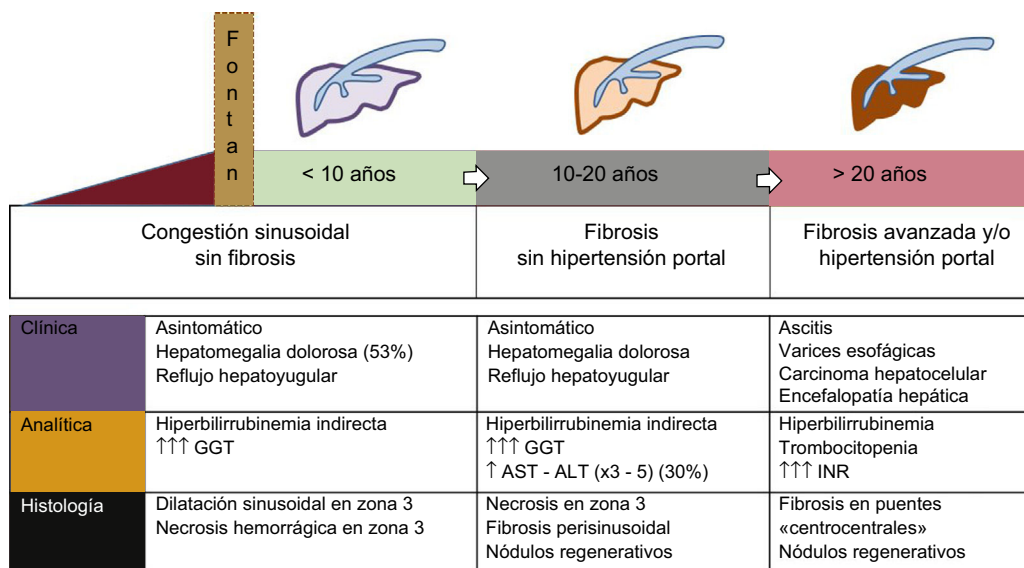


Figura 5. Historia natural de la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan. La secuencia temporal es orientativa, ya que la cronología depende de la evolución de la cardiopatía. Las arritmias o la disfunción ventricular pueden acelerar la evolución. ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Tabla 2

Factores de riesgo de daño hepático en pacientes con cirugía de Fontan

<i>Relacionados con la situación hemodinámica</i>
Reducción del gasto cardíaco
Elevación de la presión capilar pulmonar
Elevación de la presión venosa central
<i>Relacionados con la cirugía</i>
Atresia pulmonar como causa de la cirugía
Técnica clásica (variante auriculopulmonar)
Estenosis/trombosis del conducto de Fontan
Tiempo desde la cirugía
<i>Relacionados con eventos cardiológicos</i>
Arritmias cardíacas
Disfunción ventricular sistólica
<i>Otros</i>
Infección por virus hepatotropos
Exposición a fármacos hepatotóxicos (amiodarona)

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA TRAS CIRUGÍA DE FONTAN

El daño hepático en los pacientes con CF es universal. Sin embargo, no todos presentan sus complicaciones, por lo que se debe disponer de métodos que permitan identificar a aquellos con riesgo de experimentarlas que se beneficiarían de un seguimiento estrecho y dirigido³⁰. Para los pacientes compensados, el único método diagnóstico que actualmente permite una adecuada estadificación de la enfermedad hepática es la biopsia. Sin embargo, los últimos avances en hepatología se han encaminado al desarrollo de métodos de diagnóstico no invasivo, que también se han evaluado en pacientes con CF.

Métodos serológicos

Un hemograma básico puede ser suficiente para llevar a cabo una aproximación diagnóstica a la hepatopatía del paciente con CF. Un recuento de plaquetas < 150.000/ μ l es el principal indicador de hipersplenismo, uno de los hallazgos analíticos de hipertensión

Tabla 3

Métodos de diagnóstico serológico para pacientes con cirugía de Fontan

Marcador	Parámetros incluidos	Evidencia
APRI	AST, plaquetas	Demostrada correlación con hallazgos radiológicos
AST/ALT	AST, ALT	Demostrada correlación con hallazgos radiológicos
FIB-4	Edad, AST, ALT, plaquetas	Demostrada correlación con hallazgos radiológicos
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas	Demostrada correlación con hallazgos radiológicos
ELF score	TIMP-1, PIIINP y ácido hialurónico	No se ha demostrado utilidad
Plaquetas	Recuento total de plaquetas	Demostrada correlación con hallazgos histológicos
MELD-XI	Bilirrubina, creatinina	Demostrada correlación con hallazgos histológicos. Sin puntos de corte con adecuadas sensibilidad y especificidad
FibroSure	ALT, A2-macroglobulina, apolipoproteína A-1, bilirrubina, GGT, haptoglobina, AST, glucosa, colesterol total y triglicéridos	Correlación con los hallazgos histológicos no demostrada

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato aminotransferasa; APRI: *AST to Platelet Ratio Index*; ELF: *Enhanced Liver Fibrosis*; FIB-4: fibrosis 4; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; MELD-XI: *Model for End-stage Liver Disease-XI*; PIIINP: polipéptido N-terminal del colágeno tipo III; TIMP-1: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas-1.

portal más evidentes. En los últimos años se han desarrollado múltiples métodos sencillos que relacionan diferentes parámetros analíticos entre sí y estos con algunos hallazgos radiológicos. Pese a que se han creado para establecer el diagnóstico de cirrosis con otras indicaciones diferentes de la CF, muchos de ellos se han utilizado con esta indicación (tabla 3). El principal inconveniente es que aún no se han validado estos métodos frente al patrón de referencia, que es la biopsia hepática, lo que hace que no se disponga de puntos de corte validados. En una cohorte de 204 pacientes, de los que el 26% presentaba datos de descompensación hepática, se evaluaron comparativamente varios métodos, de los que el índice de Forns es el que mejor predice la existencia de daño hepático avanzado, con un área bajo la curva de 0,786²⁹. En pacientes con daño hepático avanzado de cualquier etiología, se ha demostrado que la escala MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) es una herramienta pronóstica muy útil, tanto que en la mayoría de los centros se utiliza para establecer la indicación y la prioridad del trasplante hepático. Su principal inconveniente es que precisa del INR, que se encuentra artificialmente aumentado por algunos anticoagulantes de uso común en los pacientes con CF. La MELD-XI es una escala que no incluye el INR y se ha creado para pacientes anticoagulados³¹. Aunque se ha demostrado correlación de la MELD-XI con el grado de fibrosis, no se ha conseguido definir un punto de corte adecuado para graduar la EHCF³².

Ecografía Doppler abdominal

Es el método de imagen de elección en la valoración inicial de todos los pacientes con sospecha de enfermedad hepática crónica, y en la mayoría de los casos permite su diagnóstico gracias a los signos recogidos en la tabla 4. El contorno irregular del parénquima valorado con transductor de alta frecuencia es el hallazgo ecográfico más específico para el diagnóstico de enfermedad hepática avanzada^{33–35}. Por su parte, la inversión del flujo portal presenta una especificidad del 100% para el diagnóstico de hipertensión portal³⁶. La combinación de métodos radiológicos y analíticos, como el cociente plaquetas/bazo, puede facilitar el diagnóstico de hipertensión portal y seleccionar a los pacientes en riesgo de que se les desarrollen varices esofagogástricas³⁷. En los pacientes con EHCF, los hallazgos ecográficos más frecuentes son ecogenicidad heterogénea, superficie nodular y nódulos hiperecóticos de pequeño tamaño^{35,38}. Kutty et al.³⁹ realizaron un estudio controlado con Doppler a 106 individuos, y demostraron un mayor índice de resistencia y pulsatilidad en el tronco celiaco y la arteria mesentérica, con reducción significativa de la velocidad portal en los pacientes con CF. La pérdida del patrón trifásico Doppler de las venas hepáticas es universal en la variante bicavopulmonar (por

ausencia de transmisión del latido auricular), pero la presencia de un patrón monofásico traduce daño hepático avanzado²⁶.

Elastografía hepática

Es un sencillo método de diagnóstico no invasivo que permite obtener una medida de la rigidez hepática. Un transductor emite una vibración mecánica en forma de señal luminosa de baja frecuencia y alta amplitud que alcanza el tejido hepático y genera una onda longitudinal que es captada nuevamente por el transductor. Cuanto más rígido sea el tejido, es decir, cuanta más fibrosis haya, mayor es la velocidad de transmisión de la onda. El valor de la velocidad se transforma mediante algoritmos matemáticos en rigidez medida en kilopascales⁴⁰. Existen 2 grandes métodos elastográficos: la elastografía de transición (Fibroscan), más simple y de uso extendido en Europa, y la sonoelastografía, que requiere un operador experto y se usa más en Norteamérica. La elastografía permite clasificar a los pacientes en los 4 estadios clásicos de fibrosis y se ha validado en prácticamente todas las etiologías, lo que evita muchas de las biopsias que se realizaban en el pasado³⁰. Uno de sus principales inconvenientes es los falsos positivos que se pueden dar en varias situaciones, como la congestión hepática⁴¹. Este hecho hace que en los pacientes con CF los valores de elastografía puedan estar sobrestimados. De hecho, la cirugía induce una elevación casi inmediata de los valores de elastografía que únicamente se debe a la congestión hepática⁴². No obstante, también se ha demostrado que, conforme transcurren los años y aparecen datos de fracaso del Fontan y daño hepático, los valores de elastografía de transición aumentan hasta sobrepasar los 15 kPa, probablemente debido a la fibrosis^{43,44}. En una prueba de concepto llevada a cabo mediante sonoelastografía con la técnica de *shear-wave*, se ha demostrado una correlación positiva entre el daño hepático histológico y la rigidez³⁹. Por lo tanto, aunque aún se desconocen los puntos de corte adecuados para el diagnóstico de enfermedad hepática avanzada, la elastografía puede resultar una herramienta útil.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es una técnica que puede resultar muy útil en la EHCF⁴⁵. Su mayor atractivo en este escenario es la capacidad para el diagnóstico y la caracterización de los nódulos hepáticos. Además, ya que la resonancia cardiaca es hoy una de las principales herramientas utilizadas en el seguimiento de esta población, se puede combinar la realización de una resonancia dinámica hepática en el mismo momento, con lo cual se minimizan las molestias para el paciente y se optimizan los recursos. Aunque su uso aún no está extendido por el alto coste, la elastografía mediante resonancia magnética también permite una aproximación a la fibrosis; de hecho, se ha comprobado una correlación positiva entre los valores de rigidez obtenidos con este método y el índice de APRI, MELD, las presiones de canal de Fontan e incluso con el daño histológico⁴⁶.

Hemodinámica hepática

Se ha propuesto que la medición del gradiente de presión venosa hepático (GPVH) puede ayudar a una mejor graduación de la EHCF e incluso puede ser una herramienta de ayuda en el diagnóstico diferencial de la ascitis. Es un procedimiento rápido, sencillo y mínimamente invasivo que no requiere sedación⁴⁷. El GPVH se define como la diferencia entre las presiones de enclavamiento y libre en una de las venas hepáticas, preferiblemente la derecha. La medición del GPVH permite el diagnóstico diferencial de los cuadros

Tabla 4
Hallazgos ecográficos que indican daño hepático avanzado e hipertensión portal en la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan

<i>Modo B</i>
Bordes hepáticos romos o nodulares
Heterogeneidad del parénquima hepático
Comunicantes venovenosas intrahepáticas
Diámetro de la vena porta > 12 mm
Esplenomegalia (área > 50 cm ²)
<i>Doppler</i>
Disminución de la velocidad portal (< 16 cm/s)
Inversión del flujo portal
Índice de resistencia > 0,71 e índice de pulsatilidad > 1,3 en arteria hepática
Flujo monofásico o bifásico en las venas suprahepáticas

Tabla 5

Hallazgos histológicos característicos en la enfermedad hepática asociada a cirugía de Fontan

Dilatación sinusoidal
Necrosis hemorrágica centrolobulillar
Fibrosis perisinusoidal
Reacción ductular
Septos fibrosos perivenulares
Puentes fibrosos centrocentrales
Hiperplasia nodular regenerativa

de hipertensión portal, de modo que unas presiones elevadas con GPVH normal indican un origen poshepático, que es el hallazgo más frecuente tras la CF²⁷. Si hubiera daño parenquimatoso avanzado, el GPVH podría superar los 6 mmHg, incluso los 10 mmHg, umbral que se considera de riesgo de descompensación en la mayoría de las hepatopatías⁴⁸. Sin embargo, diversas circunstancias pueden hacer que se subestime el GPVH, como la presencia de fistulas vasculares entre las propias venas hepáticas o de estas con las ramas portales que, en nuestra experiencia, son muy frecuentes en los pacientes con CF, lo que dificulta la interpretación del resultado del GPVH y hace necesario que personal experto realice la medición.

Biopsia hepática

Es el procedimiento diagnóstico de referencia y, puesto que actualmente los métodos de diagnóstico no invasivo no están adecuadamente validados, continúa siendo necesaria para conocer de manera fehaciente el daño hepático. Se puede llevar a cabo por vía transyugular, junto con la medición del GPVH, o percutánea. Los hallazgos histológicos característicos se recogen en la [tabla 5](#). La dilatación sinusoidal está presente en un 90-97% de los pacientes con CF y es el hallazgo más precoz. Característicamente, la dilatación sinusoidal es más marcada que en otras causas de cirrosis cardiogénica. La distribución de la fibrosis en fases iniciales es típicamente perisinusoidal (en el espacio de Disse), dato que no está presente en otras hepatopatías de origen cardíaco. Por su parte, el hallazgo de mayor gravedad y más tardío es la fibrosis centrolobulillar extensa en puentes con nódulos regenerativos, que habitualmente traduce irreversibilidad. La inflamación periportal suele estar ausente, lo que permite el diagnóstico diferencial con otras etiologías de enfermedad hepática⁴⁹. Algunos autores proponen llevar a cabo una biopsia en todos los pacientes una vez transcurridos 10 años desde la CF²⁵. Siguiendo esta estrategia en una cohorte de 67 pacientes, se ha comprobado que el 100% de ellos contraen fibrosis hepática y que esta aumenta con el tiempo. Sin embargo, no se ha podido correlacionar el grado de fibrosis con eventos clínicamente relevantes ni parámetros hemodinámicos o analíticos⁵⁰, por lo que se desconoce su utilidad como marcador pronóstico que facilite la toma de decisiones. Actualmente se recomienda realizar una biopsia hepática a los pacientes con enfermedad hepática de etiología dudosa y los candidatos a trasplante cardíaco y/o hepático^{39,40}.

COMPLICACIONES HEPÁTICAS DE LA CIRUGÍA DE FONTAN

En estadios avanzados de la EHCF, como ocurre en otras formas de cirrosis hepática, pueden aparecer varices esofagogástricas, ascitis, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma y esplenomegalia con trombocitopenia. No existe ningún estudio que evalúe de forma pormenorizada las características o historia natural de estas complicaciones en la EHCF.

Nódulos hepáticos y carcinoma hepatocelular

La aparición de grandes nódulos de regeneración en el parénquima hepático es frecuente en la EHCF, como en otras hepatopatías congestivas^{15,51}. Estos nódulos suelen ser múltiples, hipervasculares en fase arterial, hiperecóticos en la ecografía y < 3 cm, localizarse en la periferia del hígado y mostrar una prevalencia directamente proporcional al tiempo desde la cirugía. En el estudio histológico, estos nódulos suelen ser de regeneración, una hiperplasia nodular focal o adenomas^{28,38,52,53}. Aunque se desconoce la fisiopatología de los nódulos hepáticos benignos en los pacientes con EHCF, su localización periférica y el comportamiento radiológico indican que su origen sería vascular ([figura 6](#))⁵⁴.

En los últimos años se han publicado casos aislados y pequeñas series de casos de hepatocarcinoma en pacientes con EHCF⁵⁴⁻⁶⁷. Suelen tener una hepatopatía avanzada y con un tiempo desde la cirugía superior a 5-10 años. Los nódulos malignos suelen ser hipervasculares en la fase arterial, con aclaramiento en la fase portal, y cursar con alfafetoproteína aumentada ([figura 7](#)). Sin embargo, estas características no son patognomónicas, pueden estar ausentes en algunos casos y su precisión diagnóstica en la EHCF no se ha evaluado, por lo que el diagnóstico diferencial de los nódulos en la EHCF está aún por definir. A ello hay que añadir que los criterios de hepatocarcinoma empleados en la cirrosis no se han validado en otras enfermedades hepáticas como la EHCF. Por estos motivos, el diagnóstico de hepatocarcinoma en pacientes con EHCF requiere siempre la confirmación histológica⁴⁶.

El cribado cada 4-12 meses mediante pruebas de imagen se ha demostrado coste-efectivo y aumenta la supervivencia de los pacientes con cirrosis, ya que permite detectar el hepatocarcinoma en estadios precoces y ofrecer tratamientos curativos⁶⁸. Nandwana et al.⁶⁹ analizaron retrospectivamente una cohorte de 145 pacientes con CF a los que se realizó periódicamente una prueba de imagen hepática; encontraron 1 caso de hepatocarcinoma en la primera prueba de imagen y 4 casos incidentes tras una mediana de seguimiento de 3,05 años. La mayoría de los expertos aconsejan el cribado periódico, aunque no se conoce cuáles son la prueba de imagen y el intervalo óptimos^{25,52}. El tratamiento del hepatocarcinoma debe seguir las guías de práctica clínica utilizadas para otras formas de cirrosis⁶⁸.

Varices esofagogástricas

Se estima que la prevalencia de varices esofagogástricas oscila entre el 2 y el 43% tras una CF^{25,30,70}. En un estudio retrospectivo de 73 pacientes, su concomitancia con otras manifestaciones de la hipertensión portal se asoció con un mayor riesgo de muerte, trasplante cardíaco o hepatocarcinoma⁷⁰. Se han publicado casos de hemorragia digestiva variceal, algunos con desenlace fatal, por lo que el cribado y la correcta prevención deben ser sistemáticos²⁵. La piedra angular de la profilaxis de la hemorragia variceal en otras formas de cirrosis es el uso de bloqueadores beta no cardioselectivos; sin embargo, no se ha analizado su efecto en este grupo de pacientes⁷¹. Puesto que el modelo de hipertensión portal en los pacientes con EHCF es característicamente hipodinámico, al contrario que en las demás formas de cirrosis, la eficacia de estos fármacos es cuestionable. Si a esto se une que los bloqueadores beta pueden tener efectos deletéreos en la propia circulación de Fontan, se plantea la ligadura con bandas elásticas como método de profilaxis primaria y secundaria. El episodio agudo de hemorragia digestiva por rotura de varices se debe tratar con fármacos vasoactivos (somatostatina, terlipresina u octreotida) y terapia endoscópica (ligadura con bandas). En casos de hemorragia refractaria al tratamiento estándar, se ha demostrado que la creación de un *shunt* portosistémico intrahepático (TIPS) mejora

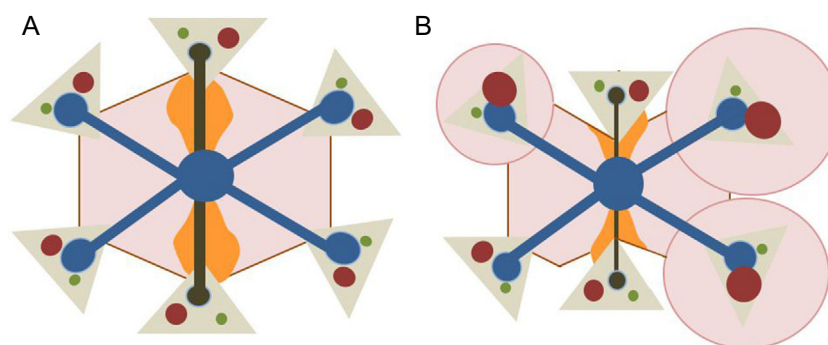


Figura 6. Hiperplasia nodular regenerativa en la enfermedad hepática relacionada con la cirugía de Fontan. A: la congestión hepática y la disminución del gasto cardíaco producen una disminución del flujo sanguíneo portal en las zonas más periféricas del hígado e isquemia focal. B: la extinción del parénquima secundaria a la isquemia desencadena una respuesta vasodilatadora arterial que estimula la proliferación de hepatocitos sanos en forma de hiperplasia nodular regenerativa. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

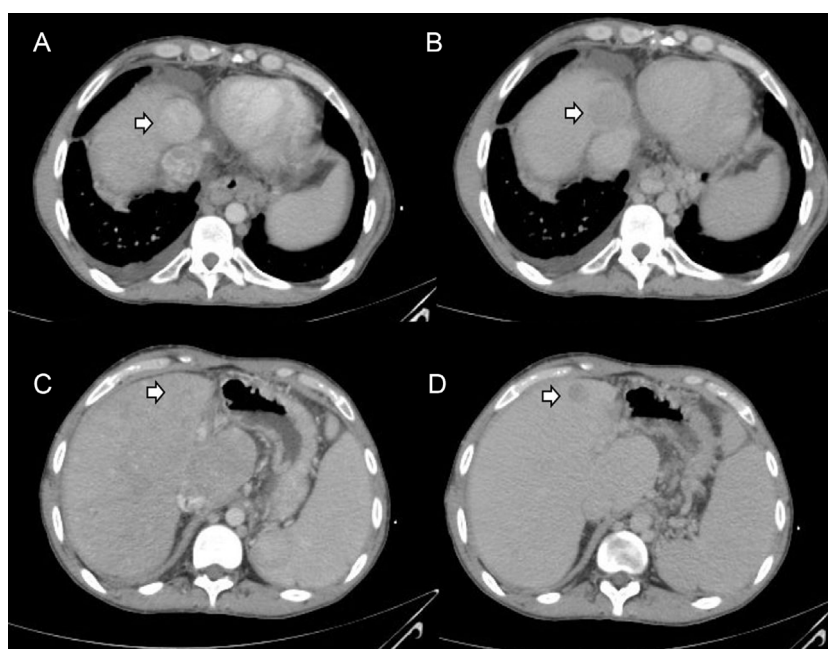


Figura 7. Diagnóstico radiológico de carcinoma hepatocelular. Las 4 imágenes corresponden a un mismo paciente con cirugía de Fontan que presentaba 2 lesiones focales; se tomaron biopsias. A: hepatocarcinoma que presenta hiperdensidad en la fase arterial. B: hepatocarcinoma que presenta hipodensidad en la fase tardía. C: nódulo benigno periférico sin hiperdensidad arterial. D: nódulo benigno periférico con aclaramiento en la fase venosa.

la supervivencia en otros tipos de hepatopatía⁷¹; sin embargo, el hiperaflujo de sangre a la circulación de Fontan procedente del territorio esplácnico puede precipitar un cuadro de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca. En la bibliografía se recoge solo 1 caso en el que se logró controlar la hemorragia variceal colocando un TIPS; no obstante, su utilización debe restringirse a casos muy seleccionados no respondedores al tratamiento convencional y que preserven una buena función cardíaca⁷².

Ascitis

La ascitis es una manifestación tardía de la cirrosis hepática y se asocia con menor supervivencia y deterioro de la calidad de vida⁷³. Es la descompensación clínica hepática más frecuente y su prevalencia oscila entre el 2 y el 17% de los pacientes con CF⁵². En las hepatopatías crónicas con hipertensión portal intrahepática, la ascitis aparece cuando el GPVH es ≥ 10 mmHg, lo cual también tiene valor pronóstico⁴⁸. Sin embargo, en la EHCF el GPVH suele ser normal y la ascitis puede aparecer en ausencia de cirrosis hepática,

por lo que su valor como marcador pronóstico y sus mecanismos fisiopatológicos no son superponibles a los de las demás hepatopatías^{28,74}. Son varias las causas de ascitis en los pacientes con CF (tabla 6), por lo que cuando aparece es imprescindible realizar un adecuado diagnóstico diferencial⁷⁴. En cualquier caso, en mayor o menor medida, siempre se acompaña de daño hepático y es su marcador clínico más evidente.

La ascitis suele ser tratable optimizando la función cardíaca y la nutrición y empleando diuréticos del asa y antialdosterónicos, ya

Tabla 6

Causas de ascitis en pacientes con cirugía de Fontan

Hipertensión venosa sistémica por fracaso de la circulación de Fontan (arritmias, trombosis/estenosis del conducto, disfunción ventricular, hipertensión pulmonar)
Hipertensión portal de origen poshepático
Hipertensión portal sinusoidal (fibrosis hepática avanzada)
Hipoalbuminemia/hipoproteïnemia secundaria a enteropatía pierdepoteínas

Tabla 7

Recomendaciones de seguimiento hepático tras cirugía de Fontan del Hospital Universitario Ramón y Cajal

Diagnóstico de EHCF		
0-10 años tras cirugía	Serología de VHA (IgG), VHB y VHC ^a y cribado de hepatopatías autoinmunitarias y metabólicas	Basal
	Parámetros de función hepática	Anual
	Ecografía Doppler abdominal	Cada 5 años
	Elastografía de transición	Cada 5 años
≥ 10 años tras cirugía o datos de «fracaso del Fontan»	Parámetros de función hepática	Semestral
	Alfafetoproteína	Semestral
	Ecografía Doppler abdominal	Semestral
	Elastografía de transición	Basal y anual
	RM/TC	Basal
Biopsia hepática	Si hay dudas diagnósticas y en pacientes candidatos a trasplante hepático y/o cardiaco	
Cribado y diagnóstico de hepatocarcinoma		
Ecografía abdominal	Semestral a partir del décimo año ^b	
RM/TC abdominal	≥ 10 años tras la cirugía (basal) Si se evidencian nódulos «benignos» en prueba basal (hipercaptantes en la fase arterial, sin aclaramiento en la fase venosa o tardía, múltiples, periféricos y con AFP normal), repetir a los 3 meses. Si no hay datos de sospecha de hepatocarcinoma, continuar con cribado ecográfico semestral Ante 1 o más nódulos de nueva aparición en la ecografía Se recomienda RM hepática cada vez que se realice una RM cardiaca	
Biopsia/punción del nódulo	Todo nódulo sospechoso de hepatocarcinoma (aclaramiento en la fase venosa, crecimiento o AFP elevada) requiere confirmación histológica	
Cribado de varices esofagagástricas		
Datos analíticos, clínicos, radiológicos o elastográficos de EHCF	Endoscopia digestiva alta basal	
	Si no hay varices o estas son pequeñas, vigilar cada 1-3 años	

AChBc: anticuerpo del *core* del virus de la hepatitis B; AChBs: anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B; AFP: alfafetoproteína; AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; EHCF: enfermedad hepática relacionada con cirugía de Fontan; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

^a Realizar serología (IgG) del VHA y ELISA del VHC y el VHB (AgHBs, AChBc y AChBs) a todo paciente con cirugía de Fontan. En caso de que no esté inmunizado, se debe indicar vacunación contra el VHA y VHB y comprobar su eficacia con nuevas serologías. Tras 10 años de la vacunación eficaz contra el VHB, se debe determinar los AChBs e indicar nueva dosis si fueran < 100 UI/l.

^b Se adelanta para los pacientes con «fracaso del Fontan», trombosis del conducto de Fontan o elastografía de transición ≥ 15 kPa.

que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra aumentado en la hipertensión portal y la insuficiencia cardíaca^{48,75}. Las paracentesis evacuadoras de repetición son una opción de rescate, aunque no se han publicado series de EHCF en las que haya sido necesaria.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática se define como una disfunción cerebral secundaria a la insuficiencia hepática y/o los *shunts* portosistémicos. Se manifiesta como un amplio espectro de alteraciones neurológicas y psiquiátricas que van desde los cambios subclínicos al coma. Se estima que un 30-40% de los pacientes con cirrosis presentarán este cuadro en algún momento de su evolución⁷⁶, aunque en la EHCF es un evento muy poco documentado. Únicamente se recogen 3 casos publicados^{25,30,77}; no obstante, es probable que su incidencia y su prevalencia estén subestimadas por la naturaleza retrospectiva de los trabajos y la posibilidad de que se considerara la encefalopatía hepática en el diagnóstico diferencial.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de la cirrosis descompensada con una puntuación MELD > 15 y en determinados casos de hepatocarcinoma. En el siglo xx, la cirrosis se

concebía como una enfermedad irreversible; sin embargo, números trabajos en cirrosis de origen viral y alcohólico señalan que la fibrosis puede revertirse parcialmente e incluso por completo si se elimina la noxa del daño hepático^{78,79}. Sobre la cirrosis de origen cardíaco, existen modelos experimentales y pequeñas series de casos que indican que la hepatopatía también puede mejorar e incluso normalizarse si se restaura la función cardíaca^{74,80,81}. Teniendo en cuenta que la gravedad de la cardiopatía tiene relación directa con un mayor daño hepático y que este es universal en mayor o menor grado, la principal incógnita es determinar qué subgrupos de pacientes requieren un trasplante solo cardíaco o un doble trasplante cardiohepático.

Los 2 estudios más significativos que analizan esta cuestión son retrospectivos, tienen un pequeño tamaño muestral y adolecen de limitaciones metodológicas^{82,83}. En ellos se destaca el buen pronóstico del trasplante cardíaco en la cirrosis compensada y del doble trasplante, si bien no se incluyó a pacientes con enfermedad hepática descompensada. En cualquier caso, los resultados de ambos estudios abren el interesante debate sobre si el doble trasplante se debe plantear para todo paciente con sospecha de enfermedad hepática avanzada antes de la descompensación o se debe reservar para los que presenten complicaciones. Desde nuestra perspectiva, el doble trasplante en pacientes con enfermedad hepática compensada es demasiado agresivo, ya que la gravedad del daño hepático en estos pacientes probablemente sea insuficiente para justificar el trasplante hepático, máxime teniendo en cuenta la escasez actual de órganos, la

morbilidad quirúrgica que implica y la potencial mejoría de la función hepática tras el trasplante solo cardiaco. Además, ningún estudio ha demostrado que la hepatopatía compensada sea un factor de riesgo perioperatorio o de mal pronóstico a largo plazo tras el trasplante cardiaco. Actualmente no hay consenso sobre cuándo llevar a cabo un doble trasplante. Las instituciones con mayor experiencia en este campo recomiendan un análisis individualizado de cada caso en un comité multidisciplinario.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes con CF desarrollan enfermedad hepática crónica. Aunque su historia natural no es bien conocida y depende de la evolución de su cardiopatía, una vez transcurridos 10 años tras la cirugía se debe investigar sistemáticamente su presencia. En los últimos años, a raíz de los casos de hepatocarcinoma comunicados, ha crecido el interés por la EHCF. Sus peculiares fisiopatología y comportamiento clínico hacen de la EHCF un tipo de hepatopatía única que requiere un abordaje específico en el que, sin duda, debe participar el hepatólogo. En nuestra experiencia, se debe dar a estos pacientes un seguimiento hepático periódico (tabla 7). Puesto que son muchos los interrogantes que aún quedan por contestar sobre la fisiopatología y el tratamiento de la EHCF, es fundamental la creación de grupos de investigación multicéntricos que permitan reunir en el futuro la suficiente evidencia científica para establecer el seguimiento óptimo de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Universitario Ramón y Cajal por su dedicación entusiasta y constante a la EHCF.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*. 2016;102:1081–1086.
- Quinton E, Nightingale P, Hudsmith L, et al. Prevalence of atrial tachyarrhythmia in adults after Fontan operation. *Heart*. 2015;101:1672–1677.
- Balaji S, Gewillig M, Bull C, De Leval MR, Deanfield JE. Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonary connection and atriopulmonary connection. *Circulation*. 1991;84:III162–III167.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240–248.
- Downing TE, Allen KY, Glatz AC, et al. Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:243–25300.
- Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al. 40-year follow-up after the Fontan operation: long-term outcomes of 1,052 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1700–1710.
- Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? *J Cardiol*. 2016;68:181–189.
- Menon S, Chennapragada M, Ugaki S, Sholler GF, Ayer J, Winlaw DS. The lymphatic circulation in adaptations to the Fontan circulation. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:886–892.
- Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:695–700.
- Heinemann M, Breuer J, Steger V, Steil E, Sieverding L, Ziemer G. Incidence and impact of systemic venous collateral development after Glenn and Fontan procedures. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49:172–178.
- Anne P, Du W, Mattoo TK, Zilberman MV. Nephropathy in patients after Fontan palliation. *Int J Cardiol*. 2009;132:244–247.
- Egbe AC, Connolly HM, Khan AR, et al. Outcomes in adult Fontan patients with atrial tachyarrhythmias. *Am Heart J*. 2017;186:12–20.
- Fernández-Iglesias A, Gracia-Sancho J. How to face chronic liver disease: the sinusoidal perspective. *Front Med*. 2017;4:7.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749–1761.
- Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology*. 2012;56:1160–1169.
- Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol*. 2016;51:511–519.
- Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojarska O, Lipczyńska M, Podolec P, Undas A. Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1284–1290.
- Simonetto DA, Yang H, Yin M, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibrogenesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces. *Hepatology*. 2015;61:648–659.
- Sung PS, Yoon SK. Amiodarone hepatotoxicity. *Hepatology*. 2012;55:325–326.
- Wang A, Book WM, McConnell M, Lyle T, Rodby K, Mahle WT. Prevalence of hepatitis C infection in adult patients who underwent congenital heart surgery prior to screening in 1992. *Am J Cardiol*. 2007;100:1307–1309.
- Schwartz MC, Sullivan L, Cohen MS, et al. Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:904–909.
- Johnson JA, Cetta F, Graham RP, et al. Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: a postmortem analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:140–145.
- Wu FM, Jonas MM, Opatowsky AR, et al. Portal and centrilobular hepatic fibrosis in Fontan circulation and clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:883–891.
- Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:697–702.
- Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:1001–1012.
- Camposilvan S, Milanese O, Stellin G, Pettenazzo A, Zancan L, D'Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:177–182.
- Mori M, Hebson C, Shioda K, et al. Catheter-measured hemodynamics of adult Fontan circulation: associations with adverse event and end-organ dysfunctions. *Congenit Heart Dis*. 2016;11:589–597.
- Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart*. 2007;93:579–584.
- Baek JS, Bae EJ, Ko JS, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart*. 2010;96:1750–1755.
- Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver disease in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol*. 2016;117:456–460.
- Heuman DM, Mihai AA, Habib A, et al. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007;13:30–37.
- Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, et al. MELD-XI scores correlate with post-Fontan hepatic biopsy fibrosis scores. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:1274–1277.
- Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zucconi E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003;227:89–94.
- Martin-Garre S. Liver and cardiovascular disease: what cardiologists need to know about ultrasound findings. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:399–401.
- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. Liver imaging in patients with Fontan circulation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:517–518.
- Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abalde JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers*. 2011;31:129–138.
- Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52:1200–1205.
- Bae JM, Jeon TY, Kim JS, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol*. 2016;85:850–856.
- Kutty SS, Peng Q, Danford DA, et al. Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study. *Hepatology*. 2014;59:251–260.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–1713.
- Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51:828–835.
- Deorsola L, Aidala E, Cascarano MT, Valori A, Agnoletti G, Pace Napoleone C. Liver stiffness modifications shortly after total cavopulmonary connection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:513–518.
- Agnoletti G, Ferraro G, Bordese R, et al. Fontan circulation causes early, severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy? *Int J Cardiol*. 2016;209:60–65.
- Chen B, Schreiber RA, Human DG, Potts JE, Guttman OR. Assessment of liver stiffness in pediatric Fontan patients using transient elastography. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;7125193. 2016.
- Bulut OP, Romero R, Mahle WT, et al. Magnetic resonance imaging identifies unsuspected liver abnormalities in patients after the Fontan procedure. *J Pediatr*. 2013;163:201–206.
- Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, et al. Magnetic resonance elastography: a novel technique for the detection of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:882–894.
- Bosch J, Abalde JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:573–582.
- Bosch J, Abalde JG, Albillos A, et al. Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:421–450.

49. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol*. 2008;61:504–508.
50. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic fibrosis is universal following Fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004809>
51. Ford RM, Book W, Spivey JR. Liver disease related to the heart. *Transpl Rev (Orlando)*. 2015;29:33–37.
52. Wu FM, Kogon B, Earing MG, et al. Liver health in adults with Fontan circulation: A multicenter cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:656–664.
53. Wallihan DB, Podberesky DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation: spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2013;43:330–338.
54. Shimamatsu K, Wanless IR. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology*. 1997;26:343–350.
55. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1348–1352.
56. Saliba T, Dorkhom S, O'Reilly EM, Ludwig E, Gansukh B, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in two patients with cardiac cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:889–891.
57. Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med*. 2013;368:1756–1757.
58. Elder RW, Parekh S, Book WM. More on hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med*. 2013;369:490.
59. Takuma Y, Fukada Y, Iwadou S, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis after the Fontan procedure. *Intern Med*. 2016;55:3265–3272.
60. Rajoriya N, Clift P, Thorne S, Hirschfield GM, Ferguson JW. A liver mass post-Fontan operation. *QJM*. 2014;107:571–572.
61. Weyker PD, Allen-John Webb C, Emond JC, Brentjens TE, Johnston TA. Anesthetic implications of extended right hepatectomy in a patient with fontan physiology. *AA Case Rep*. 2014;2:99–101.
62. Kwon S, Scovel L, Yeh M, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma after Fontan procedure. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:E55–E60.
63. Yamada K, Shinmoto H, Kawamura Y, et al. Transarterial embolization for pediatric hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis. *Pediatr Int*. 2015;57:766–770.
64. Oh C, Youn JK, Han JW, Kim GB, Kim HY, Jung SE. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure in a 16-year-old girl: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4823.
65. Conroy MR, Moe TG. Hepatocellular carcinoma in the adult Fontan patient. *Cardiol Young*. 2017;27:407–409.
66. Josephus Jitta D, Wagenaar LJ, Mulder BJM, Guichelaar M, Bouman D, Van Melle JP. Three cases of hepatocellular carcinoma in Fontan patients: Review of the literature and suggestions for hepatic screening. *Int J Cardiol*. 2016;206:21–26.
67. Martínez-Quintana E, Monescillo A, Rodríguez-González F. Hepatocellular carcinoma in a non-failing Fontan circulation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109:375.
68. Forner A, Reig M, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:511.e1–511.e22.
69. Nandwana SB, Olaiya B, Cox K, Sahu A, Mittal P. Abdominal imaging surveillance in adult patients after Fontan procedure: risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2017.04.002>.
70. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol*. 2013;168:3764–3769.
71. De Franchis R, Baveno VI, Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743–752.
72. Velpula M, Sheron N, Guha N, Salmon T, Hacking N, Veldtman GR. Direct measurement of porto-systemic gradient in a failing Fontan circulation. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:175–178.
73. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:e10–e18.
74. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: Clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003;37:393–400.
75. Hilscher MB, Johnson JN, Cetta F, et al. Surveillance for liver complications after the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:124–132.
76. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61:642–659.
77. Kotoda Y, Suda K, Kishimoto S, Iemura M. Portal-systemic encephalopathy after Fontan-type operation in patient with polysplenia syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:1083–1085.
78. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:129–141.
79. Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol*. 2012;56:1171–1180.
80. Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:697–702.
81. Crespo-Leiro MG, Robles O, Paniagua MJ, et al. Reversal of cardiac cirrhosis following orthotopic heart transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1336–1339.
82. D'Souza BA, Fuller S, Gleason LP, et al. Single-center outcomes of combined heart and liver transplantation in the failing Fontan. *Clin Transplant*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12892>.
83. Simpson KE, Esmaeili A, Khanna G, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect 1-year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:170–177.