

## **Convocatoria de Trabajos Multicéntricos de la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE)**

**Título:** Registro multicéntrico de pacientes con Hepatopatía asociada a Fontan

**Investigador:** Dra. Carla S. Bermudez

**Institución:** Sección de Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Contacto:** [carla.bermudez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:carla.bermudez@hospitalitaliano.org.ar)

### **Fundamento/contexto**

La cirugía de Fontan (CF), o también conocida como Procedimiento de Fontan-Kreutzer, por los aportes del distinguido cardiólogo pediátrico argentino, es el procedimiento quirúrgico paliativo final, para los pacientes con fisiología univentricular, concepto que abarca múltiples, complejas y poco frecuentes malformaciones cardíacas congénitas (1-2). El procedimiento, que ha tenido muchas modificaciones a lo largo de las décadas, resulta en una anastomosis entre el vena cava o aurícula derecha y las arterias pulmonares, por lo que la sangre venosa sistémica retorna directamente a los pulmones manteniendo una oxigenación sistémica casi normal mientras induce un estado de hipertensión venosa sistémica y gasto cardíaco relativamente disminuido (circulación de Fontan) (3). La supervivencia a los 10, 20 y 30 años, basada en una cohorte de pacientes operados originalmente en la década de 1970 y 1980 fue del 74%, 61% y 43%, respectivamente. Sin embargo, para aquellos operados después de 2001, la supervivencia a los 10 años fue del 95% (4-5).

Las consecuencias fisiológicas de la CF ponen en riesgo a estos pacientes (6). Dentro de las complicaciones asociadas se reconoce, como una enfermedad emergente, la Hepatopatía asociada a la CF (Fontán-associated liver disease - FALD) la cual hace referencia a un amplio abanico de alteraciones estructurales y funcionales en el hígado, causadas por los cambios hemodinámicos secundarios a la CF, incluso sin que exista fracaso o falla de la circulación de Fontán (7). 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 (HCC), la hemorragia digestiva varicial, el síndrome ascítico edematoso o la encefalopatía hepática. Aunque la alteración hepática se desarrolla de manera universal en todos los pacientes con CF, el principal factor de riesgo para el desarrollo de FALD avanzado (cirrosis con hipertensión portal) es el tiempo transcurrido desde la CF (8). El impacto de esta patología en el pronóstico de los pacientes con CF es actualmente debatible debido a que, hasta hace escasos meses, no existía una definición uniforme de FALD y por otro lado, al riesgo competitivo de otras complicaciones desarrolladas por los pacientes con CF (9).

En noviembre del 2023, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) junto con la Red Europea de Referencia sobre Enfermedades Hepáticas Raras (ERN RARE-LIVER) publicaron el primer documento de posición referido a FALD que surgió de la necesidad actual de abordar esta patología en el contexto del creciente número de pacientes con CF que alcanzan la adultez, así como del reciente interés en la investigación de esta enfermedad. Los objetivos de este documento son proporcionar una definición y descripción claras de FALD, así como orientar en la estadificación de la enfermedad hepática y proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de diferentes escenarios clínicos (10).

En Argentina, no existen publicaciones con datos sobre pacientes con FALD, lo que ha llevado a un desconocimiento generalizado sobre esta patología.

Por todo lo mencionado previamente, este estudio tiene como objetivos principales generar información sobre esta enfermedad poco frecuente, exponer las características de esta enfermedad en los pacientes con CF en nuestro país, obtener información acerca del seguimiento que estos pacientes reciben, su evolución en el tiempo y datos referentes a la supervivencia, entre otros. De esta manera, la creación de un registro institucional, permitirá la conformación de una plataforma para futuros avances en la investigación multicéntrica y colaborativa nacional e internacional que permitan ajustar estándares de atención, seguimiento, así como el diseño de intervenciones para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

### **Objetivo general**

- Generar un registro institucional de pacientes con diagnóstico de FALD.

### **Objetivos principales**

- Describir las características clínicas, formas de presentación y evolución de los pacientes con diagnóstico de FALD.
- Describir tipo de cardiopatía congénita subyacente en los pacientes con CF.
- Describir otras complicaciones asociadas a la FALD.
- Estimar la sobrevida de pacientes con FALD.
- Evaluar factores asociados a la sobrevida (severidad de la enfermedad, edad al diagnóstico, tipo de cirugía).

### **Materiales y métodos:**

**Diseño:** se realizará un estudio de cohorte ambispectivo (prospectivo y retrospectivo) multicéntrico de pacientes con diagnóstico de FALD. La fecha de inclusión a la cohorte será la fecha de la cirugía de Fontan y el seguimiento se realizará hasta la fecha de trasplante cardíaco, o trasplante combinado cardíaco y hepático, o fecha de muerte.

## **Ámbito**

El estudio se llevará a cabo en la Sección de Hepatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, quien será el centro coordinador de la base de datos (Redcap). Se invitara a participar a los centros de tercer nivel que se sumen a la convocatoria, la cual será realizada a través de la Sociedad Argentina de Hepatología.

## **Población:**

Pacientes sometidos a Cirugía de Fontan que reciban atención médica hepatológica en el servicio de hepatología en el Hospital Italiano y en los servicios de hepatología de otros centros de tercer nivel que se sumen a la convocatoria.

## **Criterios de selección:**

### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes con FALD cuya cirugía de Fontan haya sido realizada desde el año 1980 en adelante.

### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes que, al momento de la muerte, trasplante cardiaco o trasplante combinado cardiaco hepático, no hayan tenido nunca una evaluación por un especialista en hepatología.

## **Variables**

### ***Datos demográficos:***

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Ciudad de nacimiento

### ***Datos socioeconómicos***

- Ciudad de residencia
- Escolarización
- Estado laboral
- Cobertura médica
- CUD

### ***Otras antecedentes del paciente***

- Otros antecedentes médicos

- Mujeres: Gestas/Partos/Abortos, complicaciones en embarazo, parto y postparto, Menopausia.
- Peso, Talla, Índice de masa corporal

#### ***Datos de la cardiopatía congénita y de la cirugía de Fontan***

- Tipo de Cardiopatía congénita
- Cirugías cardiovasculares para corrección de la cardiopatía congénita
- Fecha de cirugías cardiovasculares
- Lugar de las cirugías cardiovasculares

#### ***Características de la Hepatopatía asociada a Fontán***

- Fecha de primera visita con hepatología
- Forma de presentación de la Hepatopatía asociada a Fontán
- Cirrosis
- CHILD
- MELD
- Síntoma de descompensación de la cirrosis
- Screening de hepatocarcinoma
- Datos de Laboratorio: hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas, bilirrubina total/directa, GOT, GPT, GGT, FAL, albúmina, TP, RIN, factor V, sodio, creatinina, BNP, alfafetoproteína, líquido ascítico
- Biopsia hepática

#### ***Otros datos de la evolución***

- Complicaciones cardiovasculares
- Otras complicaciones no hepáticas, no cardiovasculares asociadas a la CF.
- Evaluación pretrasplante
- Trasplante cardíaco o combinado cardíaco-hepático
- Muerte
- Fecha de último seguimiento

**Muestreo y cálculo muestral:** al tratarse de un estudio sobre una patología poco frecuente, y que no se conoce la frecuencia de complicaciones y mortalidad de estos pacientes, sumado a que la definición de la enfermedad es reciente (10), no se determinará a priori un tamaño muestral a completar. La inclusión de pacientes será ambispectiva consecutiva. La recolección de datos se realizará mediante un RedCap con opciones estandarizadas.

**Período de inclusión de pacientes:** desde el 1 de julio de 2024.

## **Estadística**

En el análisis descriptivo, los datos cuantitativos serán expresados en media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartílico 25-75% según la distribución de los mismos que será evaluada mediante gráficos de distribución y test de hipótesis. Los datos cualitativos se expresarán como frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Se estimará la sobrevida mediante Kaplan Meier y se evaluarán factores asociados mediante regresión de Cox. Se expresarán los Hazard Ratios crudos y ajustados con su intervalo de confianza del 95%. Se utilizará un nivel de significación estadística menor al 5%. El análisis se realizará con el software R versión 4.3.3.

## **Consideraciones éticas**

La conducción de esta investigación se desarrollará cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana en concordancia con las normas regulatorias de investigación en salud humana a nivel nacional Resolución del Ministerio de Salud de la Nación 1480/2011 y ley 153 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y las normativas internacionales: declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09.

Cada centro, hospital o institución participante deberá presentar ante el comité que corresponda el presente estudio para su evaluación y aprobación.

## **Financiamiento**

Este proyecto no ha recibido apoyo económico externo. La conducción del estudio no generará gastos para los pacientes incluidos, los centros participantes ni para el sistema de salud.

## **Conflicto de Intereses**

La autora de este protocolo declara no presentar conflicto de intereses.

## Referencias

- 1- Fontan F, Baudet P. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26:240-248.
- 2- Kreutzer G, Galíndez E, Bono H, et al. Una operación para la corrección de la atresia tricuspídea. Presented at Fifth Scientific Meeting of the Argentinian Society of Cardiology; August, 1971.
- 3- Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*. 2016 Jul 15;102(14):1081-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307467. Epub 2016 May 24.
- 4- Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, Dahl SH, Cannon BC, O'Leary PW, Driscoll DJ, Cetta F. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13;66(15):1700-10.
- 5- Kverneland LS, Kramer P, Ovroutski S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis*. 2018 Mar;13(2):181-193.
- 6-Allen KY, Downing TE, Glatz AC, Rogers LS, Ravishankar C, Rychik J, Fuller S, Montenegro LM, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC, Gaynor JW, Goldberg DJ. Effect of Fontan-Associated Morbidities on Survival With Intact Fontan Circulation. *Am J Cardiol*. 2017 Jun 1;119(11):1866-1871. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.004. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28385177.
- 7- Téllez L, Rodríguez de Santiago E, Albillos A. Fontan-associated Liver Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Mar;71(3):192-202. English, Spanish.
- 8- Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, Dodds K, O'Byrne ML, Lin HC, Fogel M, Rome JJ, Rand EB, Russo P, Rychik J. 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 Apr 26;6(5):e004809. doi: 10.1161/JAHA.116.004809. PMID: 28446492; PMCID: PMC5524062.
- 9- Guerrero-Chalela CE, Therrien J, Grossman Y, Guo L, Liu A, Marelli A. Severe Fontan-Associated Liver Disease and Its Association With Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2023 Oct 3;12(19):e024034. doi: 10.1161/JAHA.121.024034. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37776221; PMCID: PMC10727255.
- 10- Téllez L, Payancé A, Tjwa E, Del Cerro MJ, Idorn L, Ovroutski S, De Bruyne R, Verkade HJ, De Rita F, de Lange C, Angelini A, Paradis V, Rautou PE, García-Pagán JC. EASL-ERN position paper on liver involvement in patients with Fontan-type circulation. *J Hepatol*. 2023 Nov;79(5):1270-1301. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.013. PMID: 37863545.