



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Complejo Regional Sur**

Licenciatura en Medicina

**TESIS**

**“Desenlaces y supervivencia de la cirugía de Fontan según la morfología de la cardiopatía univentricular. Estudio de cohorte”**

Para obtener el título de

**Médico Cirujano y Partero**

PRESENTA

**José Gustavo Hernández Vásquez**

DIRECTORES

**Dr. Horacio Márquez González**

Director Experto

**DC. Francisco Lázaro Balderas Gómez**

Director Metodológico

Septiembre del 2021



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Complejo Regional Sur**

**Licenciatura en Medicina**

**TESIS**

**“Desenlaces y supervivencia de la cirugía de Fontan según la morfología de la cardiopatía univentricular. Estudio de cohorte”**

Para obtener el título de

**Médico Cirujano y Partero**

PRESENTA

**José Gustavo Hernández Vásquez**

**Matricula 201410898**

DIRECTORES

**Dr. Horacio Márquez González**

Jefe del departamento de Investigación Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Instituto Nacional de Salud.

**DC. Francisco Lázaro Balderas Gómez**

Profesor investigador titular de la Lic. en Medicina del Complejo Regional Sur, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ID 100299966.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente al Dr Horacio Márquez, mi director de tesis, por haberme dedicado su valioso tiempo, y abrirme las puertas al Hospital Infantil de México Federico Gómez y a la UMAE Hospital de Cardiología de CMN Siglo XXI, un sueño hecho realidad, sin su ayuda nada de esto hubiese sido posible; a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, mi alma mater, que en sus aulas forjo los valores y el conocimiento para poder desempeñarme académica y profesionalmente como médico, a mi director metodológico; al DC Francisco Balderas Gómez, por su apoyo en el proceso para desarrollar la presente tesis; a todos mis maestros médicos de los hospitales donde he realizado prácticas profesionales, cada uno de sus consejos y enseñanzas para llevar la salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes las llevo en mi mente día con día; a mi familia, porque después de un largo caminar siempre estuvieron conmigo, confiaron en mí y nunca dudaron de que podría cumplir mis sueños, gracias por acompañarme y hacer posible mi formación profesional y humana.

A mi padre, quien me enseñó a luchar y añorar lo que yo quería en la vida, y a no tener miedo de ir por lo imposible, por su ejemplo de vida y nunca dejarme solo en cada uno de mis planes, por acompañarme en cada nuevo lugar que conocía, gracias por sus consejos que me guiaran para el resto de vida; a mi madre, quien con su amor infinito, cariño y ternura me abrazó en medio de los malos momentos, gracias por estar conmigo en las noches de desvelo, y despertarme cada mañana para ir al hospital, porque con su humildad y amor por el prójimo me reveló que la mayor satisfacción en el ser es ayudar al necesitado; a mis amigos, sacerdotes, y religiosas que con su amistad, oración y palabras de aliento me demostraron que en esta vida no se puede caminar solo.

Por último, no menos importante, todo lo contrario, agradezco a Dios porque todo cuanto tengo es por él, su gracia y misericordia me han custodiado todos los días de mi vida, porque nunca me soltó, y cuando caí me levantó, su vara y su cayado infunden en mi aliento, gracias al creador por permitirme llevar a fin mi sueño, por todas las alegrías, por estar buscando lo mejor para mi persona, gracias por darme más de lo que merezco.

## **DEDICATORIAS**

Dedico esta tesis a Dios, por darme fuerzas en medio de la adversidad, guiarme en el sendero de la vida y proveerme de sabiduría, porque todo lo puedo en él que me fortalece; a mis padres que han estado conmigo desde siempre y ahora juntos hicimos mi sueño realidad, y finalmente a quienes confiaron en mí, a mis pacientes que me permitieron aprender de ellos, y a la vez me han motivado a ser un mejor médico.

## ABREVIACIONES

AP: Atresia Pulmonar

AT: Atresia Tricuspídea

AV: Atrio Ventricular

BP: Bronquitis Plástica

CC: Cardiopatía Congénita

CF: Cirugía de Fontan

CIV: Comunicación Interventricular

CIA: Comunicación Interauricular

EPP: Enteropatía Perdedora de Proteínas

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FC: Falla Cardíaca

FF: Falla del sistema de Fontan

TC: Trasplante cardíaco

SVIH: Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico

TGA: Transposición de Grandes Arterias

VDH: Ventrículo Derecho Hipoplásico

DSVD: Doble Salida del Ventrículo Derecho

VMI: Ventrículo Morfológicamente Izquierdo

VMD: Ventrículo Morfológicamente Derecho

MI: Ventrículo morfológicamente Indeterminado

HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud

CMNSXXI: UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

# ÍNDICE

ABREVIACIONES .....	5
RESUMEN .....	7
CAPÍTULO I.....	9
ANTECEDENTES GENERALES.....	12
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	17
CAPÍTULO II.....	42
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	39
CAPÍTULO IV .....	45
OBJETIVOS .....	43
CAPÍTULO V .....	47
MATERIAL Y MÉTODOS .....	48
CAPÍTULO VI.....	57
RESULTADOS .....	58
CAPÍTULO VII.....	69
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	70
CAPÍTULO VIII .....	74
LIMITACIONES.....	75
CAPÍTULOS IX.....	76
CONCLUSIONES.....	77
CAPÍTULO X .....	78
BIBLIOGRAFÍA.....	79

## RESUMEN

**Introducción.** Las cardiopatías congénitas con fisiología univentricular son un espectro de malformaciones cardíacas que tienen un pronóstico malo a corto plazo en ausencia de intervenciones quirúrgicas; desde hace 50 años, la cirugía de Fontan (CF) ha sido modificada y es actualmente la mejor alternativa terapéutica, sin embargo, la nueva fisiología cardíaca creada con este procedimiento, implica el desarrollo de fallas del sistema de Fontan (FF), las cuales pudieran relacionarse con la morfología del ventrículo sistémico; donde entre el 10% a 12% de las Cardiopatías Congénitas presentan un ventrículo morfológicamente derecho. El desarrollo de complicaciones, así como la supervivencia después de la CF a mediano y largo plazo sigue siendo controvertida al comparar la morfología del ventrículo sistémico.

**Objetivo.** Determinar el riesgo que condiciona la morfología de la CC univentricular (derecha, izquierda o indeterminada) para el desarrollo de las FF.

**Métodos.** Diseño de cohorte (retroactivo) de pacientes atendidos en los servicios de cardiología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI reparados con CF. Se incluyeron pacientes > 4 años y se excluyeron los que hayan sido desmantelados en posquirúrgico inmediato, recibido drogas cardiotoxicas o mayoría de edad al momento de la cirugía. El tiempo cero fue considerado al egreso exitoso del procedimiento quirúrgico. Las variables independientes fueron la presencia de las variantes morfológicas del ventrículo único o sistémico: derecho (VMD), izquierdo (VMI) o indeterminado (MI); la presencia de las fallas del sistema de Fontan (FF): Falla Cardíaca (FC), Enteropatía Perdedora de Proteína (EPP), Arritmia, Bronquitis Plástica (BP) y Enfermedad Renal Crónica (ERC), son las variables dependientes, y el desenlace fue la mortalidad. El seguimiento se garantizó según la última consulta en el expediente electrónico o físico. Para el análisis estadístico las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes; las cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión. Se calculó la incidencia acumulada y la densidad de incidencia por cada desenlace, así como los riesgos univariados según las variables con tasa de riesgos (HR). Se realizó un análisis de sobrevida con curvas de Kaplan Meier.

**Resultados.** La cohorte se integró por 102 pacientes. Fueron 39 (38.2%) mujeres y la cardiopatía más frecuente fue atresia tricuspídea (AT) en 41 (40.2%) pacientes; mientras que el VMI estuvo en 72 (70.5%) pacientes, 23 (22.5%) con VMD y 7 (6.8%) con MI. Un total de 44 pacientes (43.1%) desarrollaron al menos una FF, de los cuales 3 sujetos (2.9%) presentaron más de una FF, mientras que 58 (56.8%) estuvieron libres de tener alguna FF. Durante el seguimiento se documentaron 18 (17.64%) defunciones, de las cuales la principal causa de muerte fue la FC (30.3%). La supervivencia global fue de 91% a 1 año. La presencia de las FF: EPP (HR=1.2 [IC= 0.2- 5.2]), FC (HR= 6.2 [IC= 2.3-8-0]), ERC (HR=21 [IC=12.0-35.0]) y BP (HR=24[IC=15-50]) se asociaron como factor de riesgo para muerte en relación con el VMI.

**Conclusiones.** La AT es la CC más común en esta población, respecto a la mortalidad general de pacientes con CF fue del 17.64%, y una supervivencia del 91% a 12 meses y del 79% a 60 meses. Los que tuvieron un MI precipitó el desarrollo de al menos una FF, mientras que

el VMI se asoció a una mayor mortalidad. Las FF como la arritmia seguida de la FC representaron la tasa más alta de muerte en la población de estudio. Los pacientes libres de FF tienen una mejor supervivencia 80% a 175 meses. Un diagnóstico precoz al identificar la morfología del ventrículo sistémico y la búsqueda intencionada de FF pueden ayudar a mejorar la supervivencia de estos pacientes, y el tratamiento definitivo para este grupo de pacientes es el trasplante de corazón.

**CAPÍTULO I**

**ANTECEDENTES GENERALES Y**

**ESPECÍFICOS**

## INTRODUCCIÓN

Las Cardiopatías Congénitas (CC) representan un amplio espectro de malformaciones cardíacas que condicionan la calidad de vida de los pacientes. Actualmente en el mundo la incidencia estimada de las CC es de 4 a 5 por cada 1000 nacimientos. En México, no existen bases de datos que registren de forma sistematizada su frecuencia, por lo que el cálculo se basa en una prevalencia estimada de 8 a 10 por cada 1000 recién nacidos, y extrapolado a la natalidad, se esperan de 18,000 a 20,000 casos nuevos por año. Estas patologías son un grupo heterogéneo de alteraciones en la arquitectura de la morfología y fisiología normal del corazón, que interfieren modificando el drenaje venoso y arterial, la división de los compartimientos cardíacos y la función de los aparatos valvulares. Junto con los síndromes de heterotaxia, constituyen un subgrupo de gran complejidad en cuanto a su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, particularmente aquellas que integran las cardiopatías de fisiología univentricular. Se entiende como CC de fisiología univentricular al espectro de malformaciones cardíacas donde únicamente un ventrículo es hemodinámicamente funcional, y que abarca alteraciones del situs (isomerismos), de la conexión atrioventricular (doble entrada, ausencia de conexión atrio ventricular, displasias valvulares como en el caso de la Anomalía de Ebstein) y de la conexión ventrículo arterial (atresia pulmonar con septum íntegro, algunos tipos de doble vía de salida). Por tanto este grupo es de particular interés para los cardiólogos y cirujanos cardiovasculares, pues, a pesar de que en la actualidad se ha descrito y consensado a detalle la etiología y la fisiopatología de la enfermedad, sucede algo contrario respecto a la sobrevida y morbilidad del tratamiento, el cual a través de una serie de etapas paliativas previas al último procedimiento quirúrgico, que es la cirugía de Fontan (CF), mejoran la calidad de vida de estos pacientes durante los primeros años después de la cirugía. El objetivo de la CF es dirigir el retorno venoso sistémico a la circulación pulmonar con la finalidad de excluir la sobrecarga de volumen correspondiente al ventrículo rudimentario, sin embargo, el efecto positivo es limitado, debido a que con el tiempo se presenta un evento paradójico por la redistribución de presión y volumen en el sistema esplácnico, generando nuevas enfermedades como como la enteropatía perdedora de proteínas (EPP), y en la circulación linfática con la bronquitis plástica (BP); además el ventrículo sistémico es más propicio al desarrollo de falla o insuficiencia cardíaca (FC), y arritmias; la FC finalmente es la responsable del desarrollo de los síndromes de cirrosis

cardiaca y síndrome cardíaco renal. La evolución y pronóstico de las FF está relacionado con la morfología del ventrículo sistémico (VMD, VMI, MI); es decir, las características anatómicas y fisiológicas, así como la disposición de las fibras musculares del ventrículo que lleva la sangre a la circulación sistémica condicionará las lesiones a los órganos donde se presentan estas fallas (riñón, hígado, pulmón, intestino).

La dinámica ejercida por la CF y las FF son un parteaguas para considerar que estos pacientes requieren de un Trasplante Cardíaco (TC) que les permita revertir las lesiones no deseadas por la CF. Actualmente en nuestro país el TC no es una opción de tratamiento para estos pacientes, por la falta de donadores y recursos económicos en las unidades médicas. La proporción de adultos con circulación de Fontan es cada vez mayor y los profesionales de la salud no están preparados del todo para hacer frente a estos retos, así como las necesidades específicas, tales como la anticoncepción y el embarazo en este grupo de pacientes. Existe una clara necesidad de un consenso sobre el mejor seguimiento de los pacientes con CF, y para el tratamiento de sus complicaciones, como se ha realizado en países de primer mundo y que actualmente en nuestro país también nos enfrentamos con la misma problemática. La importancia de realizar este estudio es demostrar la condición actual de los pacientes con CF en dos centros médicos hospitalarios de alta especialidad, que son referidos y provenientes de todo el país, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y la UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI; con los resultados obtenidos se busca priorizar y mejorar el manejo de quienes tienen CC de fisiología univentricular paliada con CF, además de promover el TC como tratamiento final en nuestro país.

## ANTECEDENTES GENERALES

La evolución en el conocimiento y tratamiento de las CC ha sido uno de los logros más asombrosos de la medicina actual. A mediados del siglo pasado, los niños que se diagnosticaban con tetralogía de Fallot difícilmente llegaban la vida adulta. A partir de 1938, cuando el doctor Gross realizó la primera ligadura de un conducto arterioso con éxito, se inició un cambio en el pronóstico de los enfermos con CC. Desde entonces y a hasta la actualidad, la posibilidad de que un niño con CC que recibe tratamiento llegue a la vida adulta es alrededor del 89 % (Moons et al., 2010). Un resultado fidedigno del éxito en el tratamiento de este grupo es el hecho de que desde 2010 existen más adultos que niños con esta anomalía, pues del total de estos pacientes, 66 % son adultos (Marelli et al., 2014).

Las cardiopatías representan la quinta causa de morbilidad en la etapa neonatal. Se estima que hasta 1 de cada 10,000 personas en todo el mundo tiene algún tipo de malformación cardíaca. En Estados Unidos de América, entre 1940 y 2002 se reportaron 1.2 millones de niños con este padecimiento. En nuestro país, México, no se tiene con precisión la prevalencia real de las cardiopatías, pero se sabe que en menores de 1 año constituye la segunda causa de mortalidad y en el grupo de 1 a 4 años son la tercera causa de muerte (Calderon-Colmenero, 2019; Vazquez-Antona et al., 2018). Como resultado de los avances técnicos y mejoras en la selección de pacientes y manejo perioperatorio, la supervivencia ha aumentado de forma constante, y se estima que los pacientes operados en la actualidad pueden esperar una supervivencia a los 30 años de > 80%; hasta 70 000 pacientes pueden estar vivos en todo el mundo hoy en día con la cirugía, y se espera que esta población se duplique en los próximos 20 años (Konstantinides et al., 2019).

En ausencia de un ventrículo subpulmonar, la CF se caracteriza por crear una fisiología cardiovascular donde las presiones venosas sistémicas están crónicamente elevadas y hay relativamente una disminución del gasto cardíaco. La adición de esta circulación ha adquirido anormalidades innatas asociadas con la enfermedad cardíaca congénita de un solo ventrículo y expone a estos pacientes a una variedad de complicaciones: FC, disfunción ventricular, insuficiencia de la válvula auriculoventricular, arritmia, EPP y BP, complicaciones de la CF (Gewillig & Brown, 2016).

La American Heart Association publica una declaración científica en 2019 y resume el estado actual del conocimiento sobre la circulación de Fontan y sus consecuencias, así mismo propone un conjunto de pruebas y herramientas de vigilancia con una variedad de enfoques aceptables para el seguimiento del paciente con circulación de Fontan (J. Rychik et al., 2019), la cual describiremos a detalle más adelante.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde 1983 y hasta el 2012, fueron programados 53 pacientes con CC para que se realizara anastomosis cavopulmonar total o CF. Del total, cuatro se realizaron de 1983 a 1990; 23, de 1991 al 2000; y 25, del 2001 al 2012. En el análisis se incluyeron 32 pacientes, ya que no se localizaron los expedientes completos de 15 pacientes. Otros seis pacientes se excluyeron, ya que no fue posible llevar a cabo la CF debido a inestabilidad hemodinámica en el momento del inicio del procedimiento quirúrgico. De los 32 pacientes, 22 (68.8%) fueron del sexo masculino y 10 (31.2%) del sexo femenino. La edad en el momento de la CF varió desde los ocho meses hasta los 16 años. Respecto a los criterios de selección de los pacientes candidatos a este tipo de cirugía, se observó que, con excepción de la edad y las resistencias vasculares pulmonares, en general se cumplieron los criterios para la CF. Además, como antecedentes de importancia a 21 pacientes (65.6%) se les había realizado algún tipo de cirugía paliativa previa; de éstos, 13 (61.9%) habían sido intervenidos con cirugía cavopulmonar tipo Glenn; cinco (23.8%), Blalock-Taussig modificado; dos (9.5%), cerclaje de la arteria pulmonar; y uno (4.7%), septostomía auricular. De los 13 pacientes que fueron intervenidos con cirugía de Glenn, la mayoría (n =11) no tuvo complicaciones con dicha cirugía. Uno presentó sangrado importante que ameritó re-exploración quirúrgica, y el otro, fístulas veno-venosas y derrame pericárdico. En estos 13 pacientes, la mediana de tiempo entre la cirugía de Glenn y CF fue de 10 años (mínimo 6, máximo 15 años). Por tipo de cirugía, a 48% se le realizó Fontan extracardiaco fenestrado; a 24%, Fontan intracardiaco fenestrado; a 20%, cirugía tipo derivación atrio-pulmonar; y a 8%, cirugía tipo Kawashima. De las principales complicaciones técnicas que se presentaron al realizar la cirugía fueron las adherencias firmes y sangrado (13%), así como difícil anatomía por la propia cardiopatía (17.4%). El resto (69.6%) no presentó complicaciones técnicas. En 87% se dejó fenestración del tubo que conecta la circulación sistémica con la arteria pulmonar (Bolio-Cerdán, 2013).

En el Instituto Nacional de Pediatría, se analizaron los resultados del procedimiento de Fontan no-fenestrado, a gran altura: se encontró que, con una altitud progresiva, puede disminuir significativamente la saturación de oxígeno de la hemoglobina, y, por lo tanto, sería deseable evitarlo. Para analizar los resultados inmediatos y de mediano plazo de la cirugía extracardíaca de Fontan no-fenestrado a gran altura, en dos instituciones ubicadas en la Ciudad de México a 2312 metros (7.585 pies) y 2.691 metros (8.828 pies) sobre el nivel del mar. En los resultados: 39 pacientes fueron incluidos, con una edad media de 6.7 años. La media preoperatoria indexada de la resistencia vascular pulmonar fue de 1.7 unidades Wood. La mediana de la saturación de oxígeno en la descarga fue de 90%. En una mediana de seguimiento de seis meses, todos los sobrevivientes, excepto uno, tenían una buena tolerancia a las actividades de la vida diaria, lo que podrían favorecer esta estrategia sobre la fenestración para mejorar la saturación de oxígeno postoperatorio (Palacios-Macedo et al., 2019).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se realizó un estudio transversal de la clínica de CC de un Hospital de Tercer Nivel en donde se incluyeron todos los pacientes con cardiopatía estructural confirmada de recién diagnóstico. Se registró el sexo, la edad, la entidad federativa de referencia, antecedente de embarazo y tratamiento y se dividió la población en rangos de edades. Se encontraron 3483 enfermos (CC), una relación hombre: mujer= 0.8:1.2. Se encontró que las cardiopatías acianógenas de flujo pulmonar aumentado son el grupo más grande (47.2%), 25.6% fueron adultos y 35% de mujeres con el antecedente de 1 gesta; la cardiopatía más frecuente fue la Comunicación interauricular (CIA) y la entidad federativa en nuestro país con mayor frecuencia de adultos de recién diagnóstico fue Chiapas (33.82%) y el 7% no fueron candidatos a ningún tratamiento por complicaciones inherentes a la cardiopatía (Márquez-González H et al., 2015; Márquez-González et al., 2018).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social la CF es catalogada como una cirugía de alta complejidad por las implicaciones que amerita durante el procedimiento y por los cuidados que requieren, por lo tanto, los centros que actualmente la realizan son:

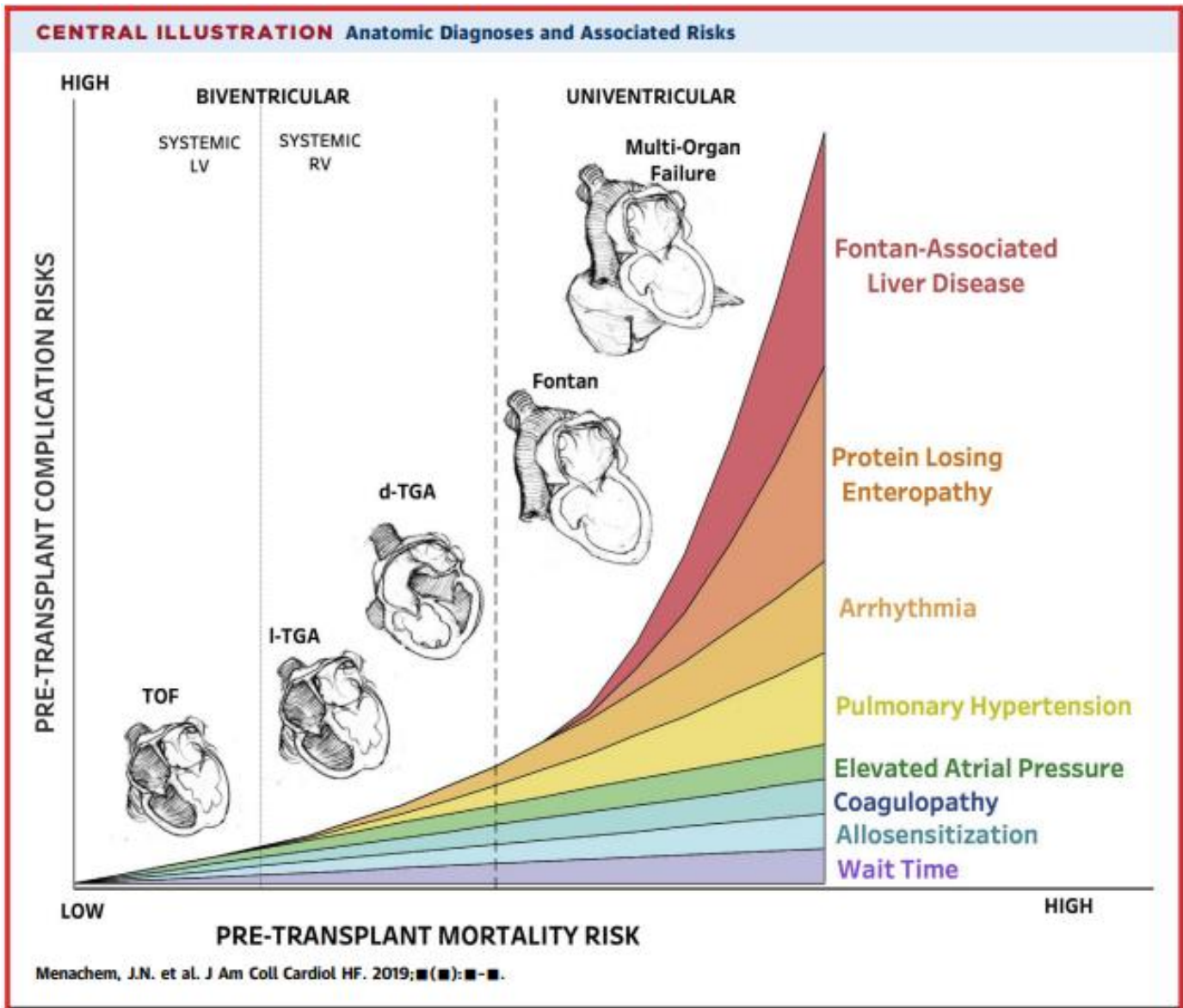
- a) Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”
- b) Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente
- c) Hospital de Cardiología UMAE 34 de Nuevo León.

- d) Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- e) Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De los cuales, con excepción del último centro tienen la limitante de que el seguimiento se garantiza hasta los 16 años 11 meses y posterior a ello son canalizados a los servicios de Cardiología Clínica del segundo o tercer nivel correspondientes a su zona geográfica. Esta realidad también se replica en el régimen correspondiente a Secretaría de Salud. Por lo tanto, no existe un reporte que documente sistemáticamente el pronóstico de una cohorte de los pacientes intervenidos con estas características.

Por último, es importante la perspectiva que se tiene en países de primer mundo con la experiencia del paciente con TC con CC En el estudio del Dr. Jonathan N. Menachem, sobre el avance de la insuficiencia cardíaca en el paciente con cardiopatía congénita, se menciona que es de gran complejidad someter a un paciente con CC a TC sin embargo los resultados son alentadores, ya que en el caso de los paciente con EPP es más factible el éxito si se realiza el trasplante en paciente que tiene mejor función ventricular que en aquello que no, así como la posibilidad en su caso de asistencia ventricular (Menachem et al., 2017). En la siguiente **gráfica 1**: podemos observar el incremento del riesgo de mortalidad a lo largo del tiempo en el paciente con cardiopatía congénita pre-trasplante (en la línea horizontal o de las “x”) y el incremento de las complicaciones asociadas que condicionan el incremento de la mortalidad a lo largo del tiempo en el eje de vertical (de las “y”) así como el tipo de fisiología: biventricular y univentricular (Menachem et al., 2020).

Gráfica 1: Diagnostico anatómico de la CC y complicaciones asociadas



Fuente: obtenido de (Menachem et al., 2020).

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

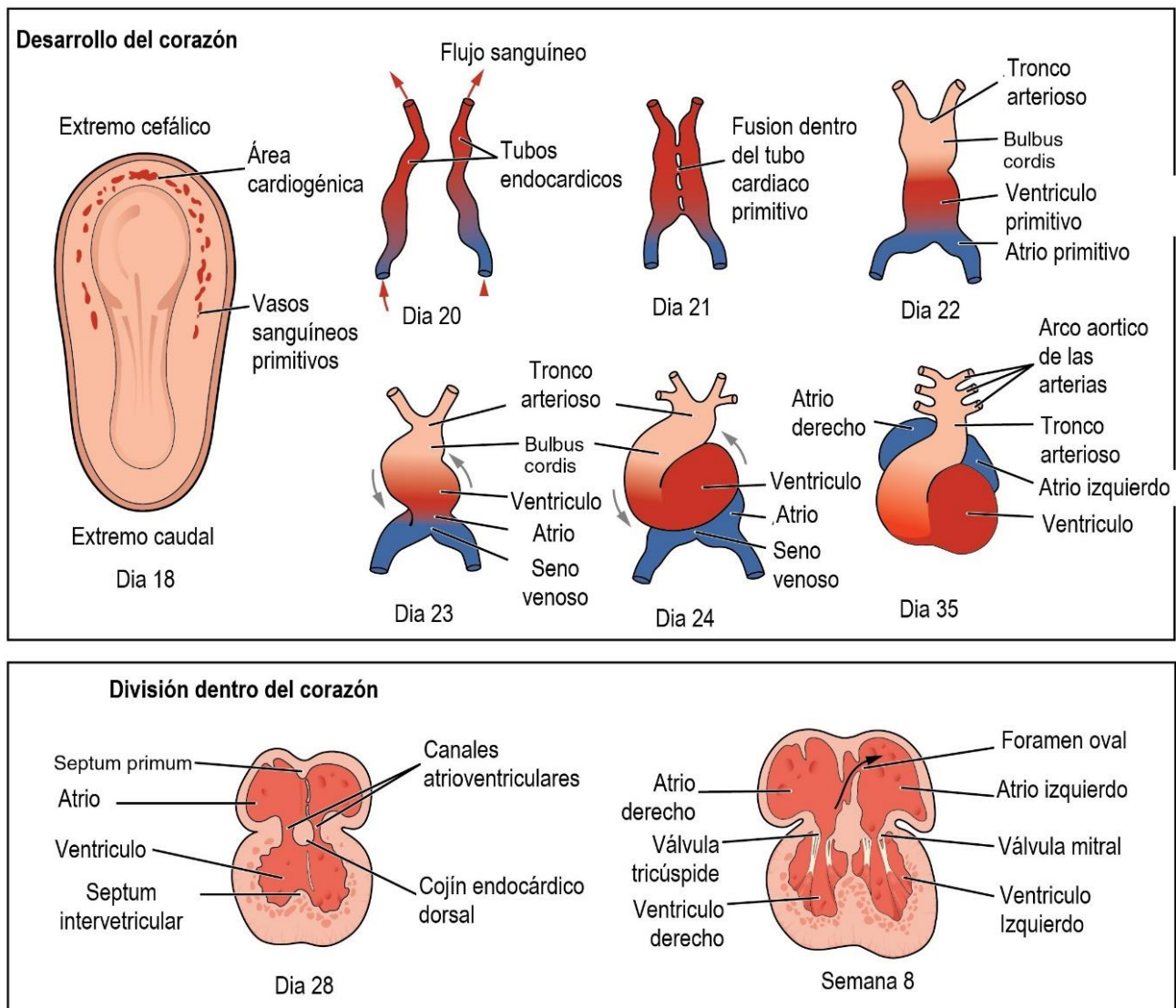
### Embriogénesis del corazón

El corazón humano es el primer órgano funcional en desarrollarse, comienza a latir y bombear sangre alrededor del día 21 o 22, apenas tres semanas después de la fecundación. Esto enfatiza la naturaleza crítica del corazón en la distribución de sangre a través de los vasos y el intercambio vital de nutrientes, oxígeno y desechos hacia y desde el bebé en desarrollo. El desarrollo temprano del corazón se refleja en la protuberancia cardíaca prominente que aparece en la superficie anterior del embrión. Este se forma a partir de un tejido embrionario llamado mesodermo alrededor de 18 a 19 días después de la fecundación. El mesodermo es una de las tres capas germinales primarias que se diferencian temprano en el desarrollo que colectivamente da lugar a todos los tejidos y órganos posteriores. El corazón comienza a desarrollarse cerca de la cabeza del embrión en una región conocida como área cardiogénica. Siguiendo las señales químicas llamadas factores del endodermo subyacente (otra de las tres capas germinales primarias), el área cardiogénica comienza a formar dos hebras llamadas cordones cardiogénicos. A medida que se desarrollan los cordones cardiogénicos, se desarrolla rápidamente una luz dentro de ellos. En este punto, se denominan tubos endocárdicos (**Figura 1**). Los dos tubos migran juntos y se fusionan para formar un único tubo cardíaco primitivo. El tubo cardíaco primitivo forma rápidamente cinco regiones distintas, de arriba abajo, estos incluyen el tronco arterioso, el bulbo cordis, el ventrículo primitivo, la aurícula primitiva y el seno venoso. Inicialmente, toda la sangre venosa fluye hacia el seno venoso y las contracciones impulsan la sangre de abajo hacia arriba, o del seno venoso al tronco arterioso. Este es un patrón muy diferente al de un adulto (Gordon Betts, 2013).

Las cinco regiones del tubo cardíaco primitivo se convierten en estructuras reconocibles en un corazón completamente desarrollado. Por ejemplo, el tronco arterioso eventualmente se dividirá y dará lugar a la aorta ascendente y al tronco pulmonar, mientras que el bulbus cordis se transforma en el ventrículo derecho, así mismo el ventrículo primitivo forma el ventrículo izquierdo, y la aurícula primitiva se convierte en las porciones anteriores de las aurículas derecha e izquierda y de las dos aurículas. En tanto el seno venoso se desarrolla en la porción posterior de la aurícula derecha, el nodo sinoauricular y el seno coronario. A medida que el

tubo cardíaco primitivo se alarga, comienza a plegarse dentro del pericardio, y finalmente forma una “S”, que coloca las cámaras y los vasos principales en una alineación similar a la del corazón adulto. Este proceso ocurre entre los días 23 y 28. El resto del patrón de desarrollo del corazón incluye el desarrollo de tabiques y válvulas, incluso la remodelación de las cámaras. La división de las aurículas y los ventrículos por el tabique interauricular, el tabique interventricular y el tabique auriculoventricular se completa al final de la quinta semana; aunque las derivaciones sanguíneas fetales permanecen hasta el nacimiento o poco después. Las válvulas auriculoventriculares se forman entre las semanas cinco y ocho, y las válvulas semilunares se forman entre las semanas cinco y nueve (Escobar, 2008).

**Figura 1. Desarrollo del corazón.**



Fuente: Esta imagen fue extraída de (Gordon Betts, 2013)

## **Etiología de las cardiopatías congénitas**

Actualmente, alrededor del 20% de los casos de CC se pueden atribuir a causas conocidas como síndromes genéticos y teratógenos, pero se sabe muy poco sobre la etiología de la mayoría de los casos. En general, se acepta que el grupo cardiopatías de etiología desconocida sigue un modelo de herencia multifactorial, que implica tanto factores genéticos como ambientales en el desarrollo de la enfermedad. El modelo predominante implica variaciones en genes diferentes, cada uno de los cuales contribuye solo en una pequeña cantidad a la susceptibilidad del individuo a una condición en particular. Estos interactúan entre sí, y junto con los factores ambientales aumentan la probabilidad de que un individuo tenga CC. La mayoría de los casos de pacientes con cardiopatía sin antecedentes heredofamiliares de la enfermedad se reduciría a esta categoría (Blue et al., 2012).

## **Anormalidades cromosómicas**

Las anomalías cromosómicas pueden causar CC a través de diferentes mecanismos. En este caso se puede ganar material cromosómico extra, como en el síndrome de Down, en el que los individuos tienen un cromosoma adicional en el par 21, o se puede perder, como en el síndrome velocardiofacial (VCFS), que es causado por pérdida de parte del cromosoma 22 (Mullen et al., 2021). La pérdida o ganancia del material cromosómico causa anomalías debido al efecto sobre genes sensibles a dicha exposición. (**Tabla 1**)

Algunos aspectos fenotípicos podrían deberse a efectos epigenéticos y mecanismos no del todo dilucidados. Los reordenamientos cromosómicos, como las traslocaciones recíprocas, también pueden causar problemas al alterar los genes en los puntos de corte de los cromosomas afectados, o al cambiar su relación entre un gen y los elementos que lo regulan. Las anomalías cromosómicas representan cerca del 8 al 10% de CC. El síndrome de Down es la presentación más común de estas anomalías vista en pacientes con cardiopatía (entre el 40 y 50% presentan CC), seguido del Síndrome velocardiofacial. (Kirk et al., 2007)

**Tabla 1. Anormalidades cromosómicas asociadas a Cardiopatías Congénitas**

<i>Síndrome</i>	Anomalía cromosómica	Lesión cardíaca asociada	Proporción en pacientes con CC
<i>Down</i>	Trisomía 21	DSAV, DSA, CIV, TF	40%-50%
<i>Edwards</i>	Trisomía 18	DSA, CIV, DSVD, TF, CoA, SCIH	90%-100%
<i>Patau</i>	Trisomía 13	DSA, CIV, DSVD, TGA, SCIH, DSAV, RVPAT, PCA	80%
<i>Turner</i>	Monosomía X	CoA, EAo, SCIH, RVAP	25%-35%
<i>Klinefelter</i>	47, XXY	DSA, PCA, PVM	50%
<i>Ojo de gato</i>	Tetrasomía 22p	RVPAT, RVPAR	50%
<i>Pallister-Killian</i>	Tetrasomía 12p	CIV, CoA, PCA, DSA, EAo	25%
<i>Velocardiofacial</i>	Deleción del cromosoma 22q11.2	TA, TF, Anormalidades del Arco Aórtico	75%-85%
<i>Williams</i>	Deleción de la banda cromosómica 7q11.23	EASV, EVP, EP, EPp	50%-80%

DSA: Defecto Septal Atrial, DSAV: Defecto Septal Atrioventricular, CoA: Coartación Aortica, TF: Tetralogía de Fallot, DSVD: Doble Salida del Ventrículo Derecho, SCIH: Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico, TGA: Trasposición de grandes arterias, PVM: Prolapso de Válvula Mitral, RVPAP: retorno venoso pulmonar anómalo parcial, RVPAT: Retorno Venoso Pulmonar Anómalo Total, PCA: Persistencia de Conducto Arterioso, EPp: Estenosis Pulmonar periférica, EP: Estenosis Pulmonar, EVP: Estenosis de la Válvula Pulmonar, EASV: Estenosis aortica supra valvular, TA: Tronco Arterioso, CIV: Comunicación Interventricular, EAo: Estenosis Aortica

Fuente: extraída de (Blue et al., 2012)

### **Síndrome mendeliano**

Alrededor del 3 al 5% de las CC puede estar asociadas a síndromes mendelianos, donde una sola mutación en el ADN da lugar consecuencias patológicas, y posteriormente a un patrón de herencia mendeliano. Estos síndromes mendelianos se pueden diagnosticar mediante pruebas actuales de genética molecular.

Al igual que con las anomalías cromosómicas, existe una expresión variable en el fenotipo cardíaco de cada síndrome, lo que resulta en una variabilidad de posibles lesiones cardíacas (Crawford et al., 2020).

### **Factores ambientales y teratógenos**

Esta serie de factores implica una exposición preconcepcional o durante el contexto materno fetal placentario; en general las contribuciones a dichas exposiciones se desconocen, ya que en algunos estudios no se han podido repetir los resultados, lo que implica algún sesgo y efecto de confusión. El principal factor asociado con el desarrollo de malformaciones cardíacas es la diabetes pregestacional cuyo riesgo aumenta hasta 5 veces más. Ya que el mayor riesgo de desarrollar cardiopatía es antes de la séptima semana de gestación, los tipos de enfermedad cardíaca más comúnmente asociados a la diabetes materna son los que se relacionan con defectos en la cardiogénesis como: síndrome de heterotaxia, comunicación interauricular y anomalías en la vía de salida; algunas hipótesis sugieren que la glucosa puede interrumpir la expresión de genes reguladores en el embrión, provocando muerte celular. Otra teoría infiere que el estrés oxidativo y la producción de radicales libres resultantes del metabolismo de la glucosa pueden ser los culpables de la alteración en la cardiogénesis (Schleich et al., 2013).

Algunos fármacos se han asociados a efectos cardíacos en el embrión como son los inhibidores de la recaptura de sertralina, a pesar de ello es importante evaluar el riesgo beneficio en la prescripción de estos fármacos durante el embarazo. Las enfermedades febriles también juegan un papel importante, la exposición a virus pudiera estar relacionada con cardiopatías durante el periodo embrionario (Jenkins et al., 2007); para fines prácticos se enlistan en **tabla 2**.

**Tabla 2. Factores teratógenos asociados a CC**

<b>Influencia teratógena</b>	<b>Lesión cardíaca asociada</b>	<b>Proporción de riesgo de CC</b>
<b>Diabetes materna</b>	CIV, DSA, TGA, DSAV, RVPAT, CoA, TF,	5%
<b>Rubeola Materna</b>	PCA, CIV, DSA, EP, TF	30%-60%
<b>Fenilcetonuria materna</b>	TF, CIV, PCA, Lesiones de lado derecho	15%-50%
<b>Lupus Eritematoso Sistémico</b>	Bloqueo AV completo	Incierto
<b>Síndrome febril</b>	EP, AT, CIV	Incierto
<b>Ácido Retinoico</b>	TA, TF, DSVD	25%
<b>Litio</b>	Anomalía de Ebstein, AT	Mas bajo que lo inicialmente reportado
<b>Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina</b>	CIV, DSA, TF	Incierto
<b>Alcohol</b>	CIV, DSA, TF	Incierto
<b>Marihuana</b>	CIV, Anomalía de Ebstein	Incierto

DSA: Defecto Septal Atrial, DSAV: Defecto Septal Atrioventricular, CoA: Coartación Aortica, TF: Tetralogía de Fallot, DSVD: Doble Salida del Ventrículo Derecho, SCIH: Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico, TGA: Trasposición de grandes arterias, PVM: Prolapso de Válvula Mitral, RVPAP: retorno venoso pulmonar anómalo parcial, RVPAT: Retorno Venoso Pulmonar Anómalo Total, PCA: Persistencia de Conducto Arterioso, EPp: Estenosis Pulmonar periférica, EP: Estenosis Pulmonar, EVP: Estenosis de la Válvula Pulmonar, EASV: Estenosis aortica supraaórtica, TA: Tronco Arterioso, CIV: Comunicación Interventricular, EAo: Estenosis Aortica

Fuente: obtenido de (Blue et al., 2012)

## Recurrencia en el riesgo de desarrollo de cardiopatía congénita.

Cuando la patología cardíaca no está asociada a algún síndrome mendeliano se deben de utilizar estimaciones empíricas, por ejemplo: si el hijo presenta una cardiopatía y los padres no la tienen, el riesgo de que se presente nuevamente la enfermedad en la herencia es de 1 a 6 %. Si más de un hermano se ve afectado, el riesgo de recurrencia puede aumentar al 10%. El riesgo de recurrencia en la descendencia de los padres afectados es generalmente significativamente mayor que en los hermanos de las personas afectadas con padres no afectados. Además, si la madre es el progenitor afectado, el riesgo de transmisión de la enfermedad es mayor (Gittenberger-de Groot et al., 2013).

## Clasificación de las cardiopatías congénitas

Como ya se ha mencionado anteriormente las CC representan un amplio espectro de la enfermedad cardíaca, y existen varias formas de clasificarlas: por orden alfabético, cianóticas o no cianóticas, y de acuerdo con el sitio anatómico del defecto (aurículas, ventrículos, arterias, venas). Una clasificación fisiopatológica, es decir que relaciona los defectos morfológicos con la fisiología de la circulación parece más razonable para abordar a los pacientes y darles un adecuado manejo terapéutico (Thiene & Frescura, 2010). En la **tabla 3.1 y 3.2** resumimos estas clasificaciones.

CC Cianógenas	CC Acianógenas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tetralogía de Fallot</li><li>• Atresia pulmonar con Comunicación interventricular</li><li>• Atresia pulmonar con Comunicación interventricular</li><li>• Atresia Tricuspídea</li><li>• Comunicación anómala total de venas pulmonares</li><li>• Tronco Común</li><li>• Transposición de las Grandes Arterias</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Coartación aórtica</li><li>▪ Ventrículo izquierdo hipoplásico</li><li>▪ Comunicación interventricular</li><li>▪ Comunicación interatrial</li><li>▪ Persistencia del Conducto Arterioso</li></ul>

Fuente: tabla realizada con información de (Jacobs et al., 2006)

<b>Tabla 3.2. Clasificación Fisiopatológica de las CC</b>
1. CC con aumento del flujo sanguíneo pulmonar (defecto septal sin obstrucción pulmonar y shunt de izquierda a derecha)
2. CC con disminución del flujo pulmonar (defectos del tabique con obstrucción pulmonar y shunt de derecha a izquierda)
3. Enfermedad coronaria con obstrucción de la progresión sanguínea y sin defectos del tabique (sin shunt)
4. CC grave e incompatible con la circulación sanguínea posnatal
5. CC silenciosa hasta la edad adulta.

Fuente: tabla obtenida con información de (Thiene & Frescura, 2010)

## **Corazones univentriculares**

Ya desde 1699 Chimenau describía una anomalía cardíaca compuesta por dos aurículas, pero un solo ventrículo; en la actualidad la nomenclatura y la clasificación del corazón univentricular sigue siendo un debate, pues debido a la heterogeneidad morfológica de la entidad clínica donde se presenta un ventrículo solitario es verdaderamente raro, usualmente se presenta un “segundo ventrículo” hipoplásico y rudimentario, pero que fisiológicamente no es funcional (Flaxman, 1939; Yurekli et al., 2012). A pesar de la controversia se propuso ha propuesto un concepto de “corazón univentricular” (Tchervenkov et al., 2000), que se caracteriza por carecer de dos ventrículos bien desarrollados, y que incluye una amplia gama de malformaciones cardíacas congénitas donde las aurículas se encuentran relacionadas total o casi totalmente con una única cámara funcionalmente ventricular. (Jacobs & Anderson, 2006).

Las CC con fisiología univentricular son: Atresia Tricuspídea (AT), Atresia Pulmonar (AP) con Septum integro, Canal AV desbalanceado, Anomalía de Ebstein, Doble Salida del Ventrículo Derecho (DVSVD), Trasposición de Grandes Arterias (TGA), Ventrículo Derecho Hipoplásico (VDH), Ventrículo Izquierdo Hipoplásico (SVIH), Doble Entrada del Ventrículo Derecho, Doble Entrada del Ventrículo Izquierdo. Un corazón univentricular puede tener dos tipos de conexiones:

1. Conexión de doble entrada: la presencia de una sola válvula AV común o dos válvulas separadas que drenan predominantemente en un ventrículo.
2. Conexión ausente: una de las válvulas AV está atrésica o ausente. Esto conduce a la formación de dos ventrículos diferentes, uno es pequeño e hipoplásico y el otro es de buen tamaño. Este último puede tener patrón morfológico izquierdo o derecho o, en raras ocasiones, indeterminado (Frescura & Thiene, 2014).

## **Morfología del ventrículo sistémico**

En condiciones normales, el ventrículo derecho e izquierdo tienen propiedades particularmente especiales que les permiten cumplir con la contracción y bombeo del flujo sanguíneo; particularmente la morfología nos permite definir las características del ventrículo sistémico en los pacientes con CC, sin embargo, su diagnóstico no siempre es fácil de realizar, ya que en ocasiones algunas estructuras anatómicas pueden estar ausentes en el ventrículo dominante. El ventrículo está formado por tres componentes o porciones: la porción de entrada, la porción trabeculada y la porción de salida. Tanto la porción de entrada como la de salida son consideradas elementos anatómicos necesarios para definir el ventrículo como tal. Si falta una de estas porciones, el ventrículo se definirá como rudimentario; si carecen las dos porciones, no se considerará como ventrículo sino como bolsa trabeculada; y si el ventrículo tiene todas las porciones, pero no están bien desarrolladas (de tamaño pequeño) se denominará ventrículo hipoplásico (Sano et al., 1988).

## **Ventrículo con morfología derecha**

La válvula morfológicamente tricúspide, que se encuentra sólo en el Ventrículo Morfológicamente Derecho (VMD), está unida por su aparato de cuerdas tendinosas al septum, casi siempre está sostenida por un infundíbulo muscular completo. La porción apical o muscular de este ventrículo tiene trabeculaciones gruesas y abundantes, así como una banda moderadora; en la parte septal se localiza la trabécula septomarginal o banda septal, estructura en forma de Y, con ramas anterior (en relación con la válvula pulmonar), y posterior (en relación con la válvula tricúspide), que abrazan la cresta supraventricular. Un

indicador útil para localizar el VMD es la estructura muscular en forma de elipse, que se forma por la unión de las trabéculas septoparietales, la cresta supraventricular, la trabécula septomarginal y la banda moderadora. Finalmente, la porción de salida conecta con la válvula pulmonar la cual carece de un anillo valvular. (Anderson et al., 2011)

### **Ventrículo con morfología izquierda**

La válvula mitral del Ventrículo Morfológicamente Izquierdo (VMI), contrario al VMD, carece de inserciones septales y tiene una continuidad fibrosa entre sus valvas. En la porción media (muscular) hacia el ápex cardíaco muestra trabeculaciones finas, delgadas y entrecruzadas. La válvula aórtica normalmente se encuentra en la porción de salida, la cual tiene una forma alargada. En el VMI es usual la presentación como levocardia, levoápex, así como la presencia de síndrome de asplenia. (Tretter & Redington, 2018)

Como ya mencionamos, no todos los ventrículos poseen componentes de entrada y salida. Debido a que el componente trabecular o muscular es la más constante de las partes ventriculares, se utiliza principalmente como método morfológico, cuyas características son las que mejor nos permiten distinguir los ventrículos entre sí. Estas características también sirven para distinguir los ventrículos incluso cuando cada componente apical existe de forma aislada. Así, en corazones que tienen un remanente ventricular, como en el Síndrome de Ventrículo Izquierdo hipoplásico, basándose en el tipo de trabeculaciones apicales es factible identificar la morfología del ventrículo (Anderson & Cook, 2004). La supervivencia está claramente relacionada con la morfología del ventrículo sistémico, ya que hasta el 85% de aquellos que tienen una morfología de ventrículo izquierdo pueden llegar a la vida adulta, a comparación del 65% de quienes tienen una morfología derecha (d'Udekem et al., 2012).

### **Ventrículo de morfología indeterminada**

Los Ventrículos únicos con una Morfología Indeterminada (MI) son extremadamente raros, y como su nombre lo dice poseen características anatómicas que no permiten clasificarlos en derecho o izquierdo, esto se debe a que poseen trabeculaciones finas y gruesas al mismo tiempo, dificultando su diagnóstico bajo el método morfológico (Anderson & Cook, 2004).

## Diagnóstico

Cuando no existe un diagnóstico prenatal o in útero de una CC, la sospecha ocurre desde el nacimiento, los signos clínicos en el recién nacido, particularmente la cianosis hace preocuparse al médico de alguna anomalía cardíaca, y lo obliga a realizar una minuciosa exploración clínica, evaluando la semiología cardíaca (percusión, palpación y auscultación), sin embargo estos hallazgos son poco precisos para diagnosticar una CC en específico, pero marcan una pauta para iniciar el abordaje diagnóstico. De manera rutinaria en los pacientes con sospecha de CC los estudios comúnmente usados son la radiografía de tórax, el electrocardiograma y el ecocardiograma, así como el cateterismo cardíaco, el cual nos permitirá conocer las anomalías estructurales a detalle, para planear el mejor abordaje terapéutico que recibirá el paciente y con ello llevarlo a una mejor calidad de vida. (Hofbeck et al., 2017)

## Evaluación clínica

Siempre se debe de llevar a cabo una exploración física completa, incluso en aquellos casos que cuenten con diagnóstico prenatal, con el fin de detectar de forma cuidadosa posibles problemas médicos adicionales o secundarios, en la tabla x se resume los hallazgos que pueden presentarse en la semiología cardíaca de las CC.

<b>Tabla 4. Semiología en las CC de fisiología univentricular</b>	
Inspección	<p><b>Cianosis</b> (valorar piel, mucosas y lechos ungueales). La cianosis clínicamente evidente no suele ser visible hasta que hay &gt;3g/dl de Hb desaturada en el sistema arterial. Por lo tanto el grado de cianosis visible depende tanto de la intensidad de la hipoxemia como de la concentración de hemoglobina (a mayor Hb se apreciará más la cianosis).</p> <p>Se debe tomar en cuenta que la acrocianosis (coloración azulada únicamente de las manos y pies) es un dato normal en el neonato en las primeras horas de vida.</p> <p>Con frecuencia la cianosis en el neonato se debe a causas pulmonares por un cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar. La enfermedad pulmonar primaria puede producir grados variables de hipoxemia que en el neonato se manifiesta como cianosis.</p>
Palpación	<p><b>Temperatura</b> y <b>llenado capilar</b> de la región distal de las extremidades.</p> <p><b>Pulsos distales.</b> Comparar pulsos de todas las extremidades. La disminución o ausencia de pulsos distales es muy sugerente de una obstrucción del arco aórtico.</p> <p>Palpación del <b>precordio</b>. La presencia de un <b>frémito precordial</b> suele indicar una obstrucción del flujo de salida pulmonar o aórtico de carácter al menos moderado.</p>

	Un <b>precordio hiperdinámico</b> sugiere la existencia de un cortocircuito izquierda-derecha significativo.
Auscultación	<p><b>Frecuencia cardiaca.</b> Se debe observar la regularidad y/o variabilidad.</p> <p><b>Ruidos cardiacos.</b> Particularmente el <b>2º ruido</b> proporciona datos útiles para el diagnóstico definitivo. El desdoblamiento del <b>2º ruido</b> cardíaco es un marcador de la existencia de dos valvas semilunares, pero es difícil estar seguro de que existe este por ser tan rápida la frecuencia cardiaca de los neonatos.</p> <p>El <b>ruido de galope</b> de cualquier tipo no es frecuente y sugiere la posibilidad de un cortocircuito de izquierda a derecha importante o de una disfunción miocárdica.</p> <p>Los <b>clics de eyección</b> indican una estenosis de la válvula pulmonar o aórtica.</p> <p><b>Soplos.</b> Cuando se explora a un neonato, los soplos cardiacos son relativamente frecuentes (prevalencia &lt;1% a &gt;50% dependiendo del estudio).</p> <p>Los soplos que se auscultan en los primeros días de vida con frecuencia se asocian a una cardiopatía estructural de algún tipo, por lo que se presentan con otros síntomas agregados.</p> <p>Los <b>soplos sistólicos</b> generalmente se deben a una estenosis de las valvas semilunares o del tracto de salida, una insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares o un cortocircuito a través de un defecto de tabique.</p> <p>Los <b>soplos diastólicos</b> siempre indican patología cardiovascular.</p>
Fuente: Tabla extraída de (Gutiérrez, 2019)	

Otros datos clínicos que pueden encontrarse en la exploración clínica de un paciente con sospecha de CC son:

- Insuficiencia cardiaca congestiva. Los signos y síntomas se producen cuando el corazón no es capaz de satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos. Los hallazgos clínicos se deben a mecanismos homeostáticos que intentan compensar este desequilibrio.

Inicialmente hay taquicardia y taquipnea. Posteriormente se agrega aumento del esfuerzo respiratorio, estertores roncós, hepatomegalia y llenado capilar retardado. A diferencia de los adultos, el edema es poco frecuente. También se presenta diaforesis, dificultad para la alimentación y retraso del crecimiento. El tratamiento urgente del estado de choque debe preceder al diagnóstico anatómico definitivo. Los signos de bajo gasto cardíaco deben alertar siempre al médico sobre la posibilidad de una cardiopatía congénita.

Es esencial una búsqueda minuciosa de otras malformaciones, ya que la cardiopatía congénita se acompaña de al menos una malformación no cardiaca en el 25% de los casos.

Respecto a la presión arterial, es necesario la toma de TA en ambos brazos y piernas. Una tensión arterial sistólica  $>10\text{mmHg}$  más elevada en los miembros superiores que en los miembros inferiores es anormal y diagnóstica de una malformación del arco aórtico (coartación de la aorta, hipoplasia del arco aórtico o interrupción del arco aórtico).

Así mismo realizar un screening de saturación con oxímetro de pulso, es parte de la exploración física en estos pacientes, la cual consiste en realizar la medición preductal (mano derecha) de la saturación de oxígeno y en uno de los pies para la postductal. No se recomienda que se realice el screening en las primeras 24 horas de vida, por lo que se sugiere se realice previo egreso; si se realiza en las primeras 48 horas de vida se pueden presentar resultados falsos positivos secundarios a los cambios transicionales de la circulación. El screening es positivo cuando:

- La saturación de oxígeno es  $<90\%$ .
- Cuando la saturación de oxígeno es  $<95\%$  en ambas extremidades en 3 mediciones, cada una con 1 hora de diferencia.
- Cuando existe una diferencia en la saturación de oxígeno entre la preductal y postductal  $>3\%$  en 3 mediciones, cada una con 1 hora de diferencia. (Gutiérrez, 2019)

### **Radiografía de tórax**

Se debe realizar de ser posible una radiografía AP y lateral. Hay que tomar en cuenta que en los recién nacidos el tamaño del corazón puede ser difícil de determinar debido a la superposición del timo.

La radiografía de tórax nos puede dar información útil respecto a:

- El tamaño del corazón.
- Determinar el situs visceral y cardíaco (la dextrocardia y el situs inversus con frecuencia se acompañan de cardiopatía congénita).
- Localización del arco aórtico (derecho o izquierdo). Un arco aórtico situado a la derecha se asocia a cardiopatías congénitas en  $>90\%$  de los pacientes.
- Flujo sanguíneo pulmonar. Los campos pulmonares oscuros o poco perfundidos sugieren una disminución del flujo sanguíneo pulmonar, mientras que los campos pulmonares con opacidad difusa representan un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o una hipertensión significativa en la aurícula izquierda (Khairy et al., 2007).

Para evaluar la presencia de cardiomegalia la radiografía de tórax deberá tomarse en posición posteroanterior considerándose cardiomegalia un índice cardiorácico mayor de 0.65.

- Las formas “típicas” de la silueta cardíaca sugestiva de cardiopatía congénita son:
- Imagen en “zapato sueco” a Tetralogía de Fallot.
- Imagen de “huevo y pedículo estrecho” a Transposición de grandes arterias.
- Imagen de “muñeco de nieve” a Conexión anómala de venas pulmonares al sistema supracardiaco (Gutiérrez, 2019).

## **Electrocardiograma**

Refleja las relaciones hemodinámicas que existían in utero. Por lo tanto, el ECG normal destaca por el predominio del ventrículo derecho. Puesto que muchas formas de cardiopatía congénita tienen mínimos efectos hemodinámicos prenatales, el ECG frecuentemente es “normal para la edad” a pesar de la existencia de una patología estructural grave subyacente. A lo largo del período neonatal, el ECG evoluciona debido a los cambios fisiológicos esperables y a los cambios resultantes del tamaño y grosor de las cavidades.

Cuando se interpreta un ECG se deben realizar las siguientes determinaciones.

- Frecuencia y ritmo.
- Eje P, QRS y T.
- Intervalos de conducción intracardiaca.
- Signos de agrandamiento o hipertrofia de las cavidades.
- Signos de enfermedad pericárdica, isquemia, infarto o alteraciones de los electrolitos.
- Si el patrón del ECG coincide con el cuadro clínico (Hofbeck et al., 2017).

## **Ecocardiograma**

Esta indicado cuando se sospecha cardiopatía congénita, en presencia de choque sin respuesta a la administración de volumen, cianosis persistente, prueba de hiperoxia fallida, síntomas respiratorios de origen desconocido o edema pulmonar. También en presencia de cuadro clínico sugestivo de cardiopatía congénita, ECG sugestivo de cardiopatía congénita y malformaciones asociadas a cardiopatías (Hofbeck et al., 2017).

## **Otros estudios de imagen.**

Se pueden realizar otros estudios complementarios para definir la morfología cardiaca.

La Tomografía computarizada cardiaca es útil tanto para evaluar estructuras cardiacas como extracardiacas, aspectos funcionales como la fracción de eyección y volúmenes ventriculares derecho e izquierdo, así como arterias coronarias y seguimiento tras intervenciones.

La Resonancia magnética cardiaca permite un amplio campo de visión y una excelente resolución espacial de las imágenes, lo que contribuye a proporcionar información anatómica muy detallada.

Con ambas pueden realizarse evaluación de estructuras vasculares extracardiacas, que permiten en algunos casos evitar el cateterismo con fines diagnósticos (Anderson & Cook, 2004).

## **Fisiología univentricular**

La función cardiaca esta peculiarmente modificada en los pacientes que cumplen con las características de corazón univentricular, teniendo una “fisiología univentricular”, la cual está presente desde el nacimiento y persiste hasta lograr la reparación biventricular, cuyo objetivo de esta reparación es lograr la separación completa de las circulaciones sistémica y pulmonar, mediante una cirugía de Fontan; sin embargo en pacientes que tienen “corazones no separables”, por detalles en la anatomía cardiaca y que son manejados paliativamente, culminan con “circulación de Fontan”; de tal forma la fisiología univentricular es un estado inevitable en el paciente con CC, ya sea de forma temporal o definitiva (Grattan & Mertens, 2016).

### **Fisiología al nacimiento**

Los cambios que se presentan en esta fisiología, desde el nacimiento, se deben a la mezcla de los retornos venosos pulmonares y sistémicos en las cámaras auricular y ventricular, pero las cantidades relativas de cada uno varían sustancialmente dependiendo de la anatomía subyacente (Schwartz et al., 2003). La fisiología univentricular depende de determinantes claves como:

- La obstrucción del flujo en la entrada, salida y/o a través del septum atrial
- Del retorno venoso pulmonar y sistémico
- Las resistencias vasculares pulmonares, y la regurgitación de la válvula AV

Por lo tanto, describiremos dos tipos de fisiopatología en los corazones univentriculares.

### **Obstrucción al flujo sistémico**

La obstrucción sistémica está presente en múltiples variaciones anatómicas, incluido el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, atresia tricuspídea con conexiones ventrículo-arteriales discordantes y variantes del ventrículo izquierdo de doble entrada. La fisiología encontrada con la obstrucción sistémica también se aplica a los recién nacidos con estenosis aórtica crítica, coartación grave de la aorta o interrupción del arco aórtico. Las características importantes de estas lesiones incluyen la mezcla completa de los retornos venosos sistémicos y pulmonares, con el flujo de salida ventricular dirigido principalmente a los pulmones.

Cuando la obstrucción sistémica es grave, el flujo sanguíneo sistémico se deriva con un shunt de derecha a izquierda y, por tanto, depende de un conducto arterial no restrictivo. Con un conducto no restrictivo, el flujo sistémico por sí mismo depende de la salida del ventrículo funcionalmente único, junto con las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. La obstrucción grave del flujo sistémico de salida es pobremente tolerada, lo que da lugar a síntomas de shock concomitantes con el cierre del conducto arterial (Nelson et al., 2004).

Además, por la dificultad de vaciamiento hacia la circulación sistémica, hay una marcada hipertrofia del ventrículo. La hipertrofia ventricular es un factor de riesgo importante en los enfermos candidatos a la CF, ya que disminuye la distensibilidad del ventrículo, generando altas presiones de llenado ventricular que hacen impracticable la fisiología de Fontan (Jolley et al., 2015).

### **Obstrucción al flujo pulmonar**

La obstrucción del flujo de sangre a los pulmones ocurre en CC como AT, AP y anomalía de Ebstein. Las características anatómicas destacadas incluyen una mezcla completa de los retornos venosos sistémicos y pulmonares con el flujo de salida ventricular dirigido predominantemente a la aorta. El flujo restringido de sangre a los pulmones impone un shunt intracardiaco de derecha a izquierda, generalmente a nivel auricular, y hace que la sangre desoxigenada llegue a la circulación sistémica, por tanto, el hallazgo clínico es la cianosis.

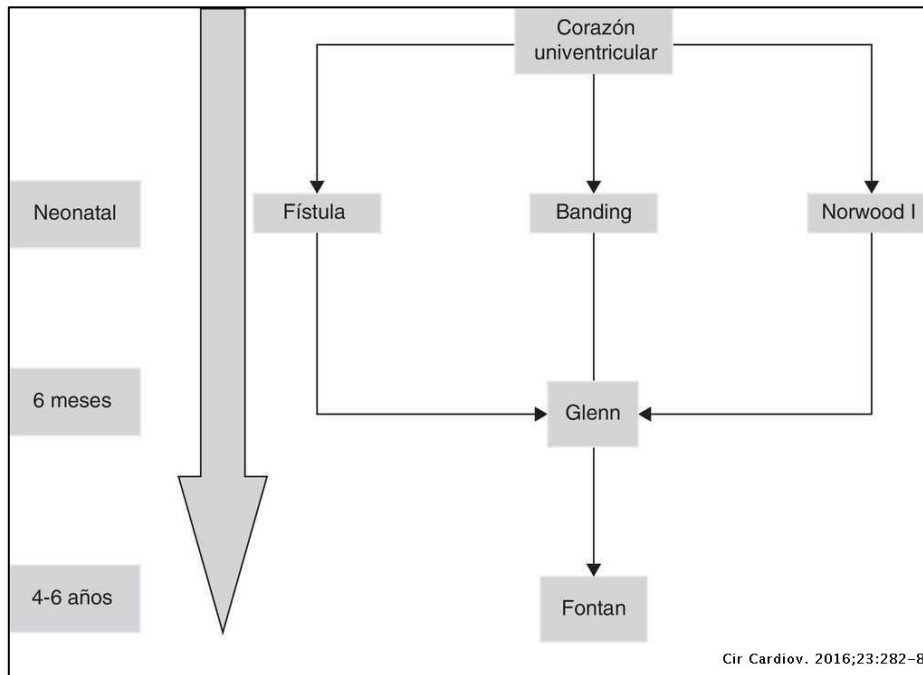
Las consecuencias clínicas de la obstrucción del flujo sanguíneo al pulmón son variables y dependen de la gravedad de la lesión. La obstrucción leve puede permitir que presiones excesivas del gasto cardíaco total vayan a la circulación pulmonar, a veces esto condiciona el gasto cardíaco sistémico. Los sujetos con este tipo de anatomía desarrollan una cianosis mínima y, a menudo, tienen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que el manejo está dirigido a limitar, en lugar de aumentar, el flujo sanguíneo pulmonar.

En el otro extremo del espectro se encuentran aquellos con obstrucción severa o incluso atresia de la vía pulmonar. Estos pacientes están profundamente cianóticos a menos que se establezca rápidamente una fuente alternativa de flujo a los pulmones. Estas lesiones requieren la permeabilidad del conducto para mantener el flujo pulmonar y, por lo tanto, se denominan malformaciones dependientes del conducto (Mueller et al., 2019).

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con CC de fisiología univentricular se realiza en 3 etapas, estos procedimientos comienzan en la vida neonatal y pueden culminar hasta la vida adulta. Ver **Figura 2**.

**Figura 2. Etapas de la paliación univentricular**



Fuente: Extraído de (Sarria García et al., 2016)

Los pacientes con aumento del flujo sanguíneo pulmonar deben ser manejados con cerclaje de la arteria pulmonar, manteniendo saturación por encima del 75% y presión de la arteria pulmonar equivalente a un tercio de la presión sistémica. Por otro lado, los pacientes que cursan con flujo sanguíneo pulmonar disminuido se manejan con fístula sistémico-pulmonar de tipo Blalock Taussig modificada. (Hines, 2019; Malcic et al., 1992)

Cuando el caso se presenta con coartación de aorta o hipoplasia del arco aórtico, la recomendación es realizar la corrección con un procedimiento de Norwood (Norwood, 1989), para realizar una conexión aortopulmonar y/o reconstrucción del arco aórtico; en ocasiones, acompañado de ampliación del foramen bulboventricular y/o corrección de coartación de aorta, con base en las características anatómicas del caso, y también

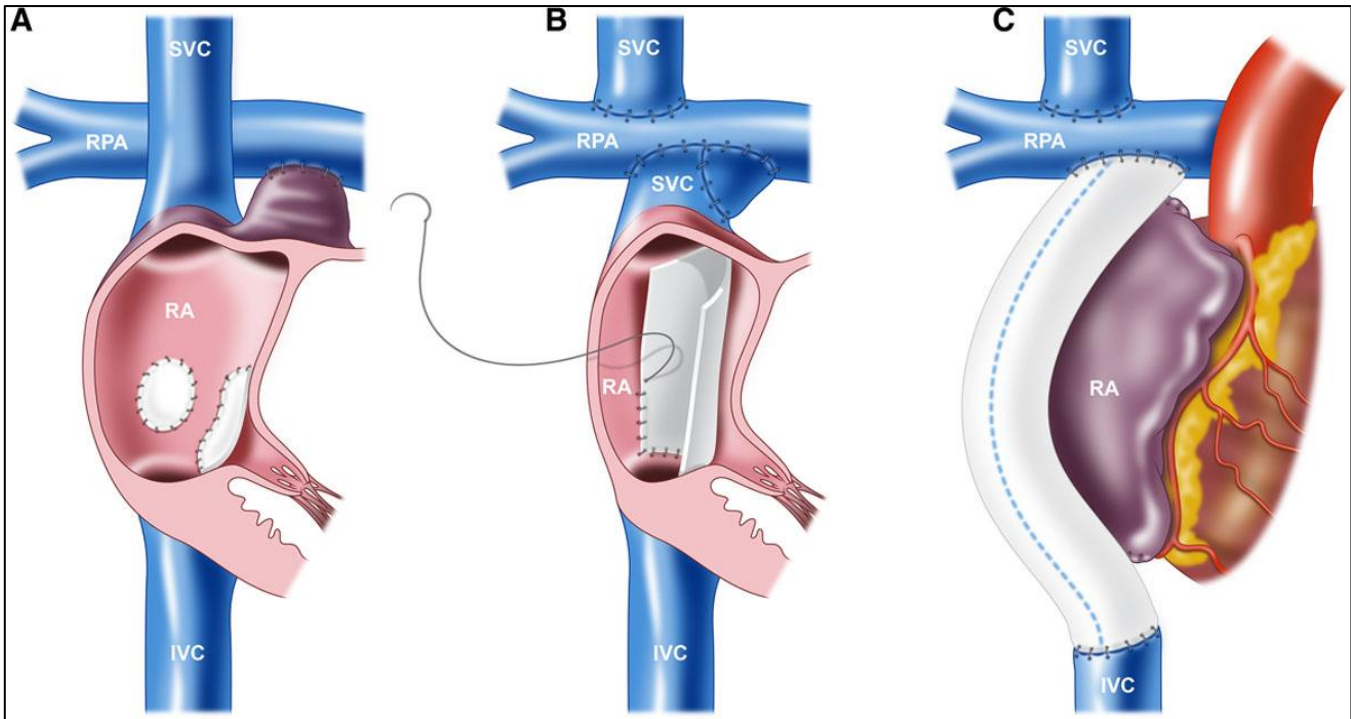
acompañado de fístula sistémico-pulmonar, para asegurar el flujo sanguíneo pulmonar. En esta forma, el neonato está en capacidad de crecer y ganar peso para posteriormente ser llevado a un segundo paso quirúrgico (Barron, 2013; Norwood, 1989).

Luego de la etapa neonatal, al disminuir las presiones pulmonares, el paciente con anatomía favorable es llevado a cirugía de Glenn sin circulación extracorpórea, este procedimiento es una alternativa para oxigenar la sangre procedente del territorio de la vena cava superior, al anastomosar la misma a la arteria pulmonar derecha, desinsertando esta última del tronco pulmonar común (Sharma, 2018).

Entre los 3 y 6 meses de edad, se requiere de la evaluación ecocardiográfica y angiográfica, para caracterizar la anatomía y los factores de riesgo y así planear adecuadamente el procedimiento quirúrgico. Las características de alto riesgo son: presión media de arteria pulmonar mayor de 18 mmHg, resistencia pulmonar mayor de 3 unidades Wood, índices anatómicos como el de Nakata menor de 200 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, presión de fin de diástole mayor de 14 mmHg, función ventricular disminuida y alteración de la función de las válvulas AV (Graham & Johns, 1992). Después de la cirugía de Glenn después de una nueva evaluación ecocardiográfica, angiográfica y clínica, se determina el momento adecuado para llevar el paciente a cirugía y completar la derivación cavopulmonar total con la CF.

En la figura 3 se ilustran diferentes técnicas quirúrgicas para realizar la CF, este puede ser intracardiaco (túnel lateral, anastomosis cavoatriopulmonar modificada, túnel atriopulmonar fenestrado o no fenestrado) o extracardiaco, que es el método de elección actual (Gatzoulis et al., 2000).

**Figura 3. Técnicas de la Cirugía de Fontan**



Técnicas del procedimiento de Fontan. A) Conexión atriopulmonar B) Conexión cavopulmonar total con túnel lateral C) Fontan extracardiaco. SVC: Vena Cava Superior. RPA: Arteria Pulmonar Derecha. RA: Aurícula derecha. Obtenido de (Jack Rychik et al., 2019)

### **Cirugía de Fontan**

Por primera vez el Dr. Rodbard realizó en 1948, en perros, una anastomosis de la orejuela derecha a la Arteria Pulmonar (AP) ligándola proximalmente. En 1968 el Dr. Francis Fontan realiza en Burdeos, en un paciente con atresia tricúspide, una operación para que la aurícula derecha (AD) funcione como un ventrículo; la operación consistía en anastomosar la rama pulmonar derecha (RPD) con la orejuela derecha (ligando la RPD proximal), se implantaba un homoinjertovalvulado a nivel de ésta anastomosis funcionando como válvula de salida atrial y se implantaba una válvula en la unión de la vena cava inferior (VCI) con la AD, cerrándose finalmente la Comunicación Interauricular (CIA) (Allen et al., 2017; Dabal et al., 2014; Fontan, 1990). Posteriormente aparece el concepto de Hemi-Fontan pensando en evitar los problemas postoperatorios de la conexión total, desarrollándose diversas técnicas: desde la utilización de la aurícula en la conexión VCS-AP hasta lo que hoy conocemos como el Glenn bidireccional. En los años 80, los estudios realizados por el grupo de Great Ormond Street, en Londres, a cargo del Dr. Leval, postularon que la creación de un sistema de flujo

laminar produciría una mejora hemodinámica en el sistema y diseñaron la conexión cavo pulmonar total (CCPT), que consistía en la realización de dos anastomosis cavo-pulmonares (inferior y superior) con la creación de un túnel lateral a la AD para derivar la sangre de la VCI a la AP. Al mismo tiempo, en el hospital de Niños de Boston, el Dr. Aldo Castañeda propone una anastomosis cavo pulmonar total similar, pero con una fenestración. Esta fenestración logra bajar la morbi-mortalidad post-operatoria, al bajar la presión venosa y mejorar la precarga izquierda aunque a expensas de una leve desaturación sistémica. En 1990, el Dr. Carlo Marcelletti, propone un conducto extra-cardíaco que evita la dilatación de la AD y previene las taquiarritmias auriculares, la cirugía obtiene tan buenos resultados que Mavrodís en Cincinatti, propone la reconversión a esta técnica de los pacientes a los que se les hizo previamente un Fontan clásico. (Atz et al., 2015)

Hoy, la CF se usa para paliar a pacientes con una amplia variedad de lesiones de “fisiología univentricular”. Mientras la mortalidad postoperatoria temprana es baja en la era moderna, las complicaciones a largo plazo de esta circulación única son cada vez mayores, por lo que la mortalidad tardía posterior a la cirugía de Fontan no ha mejorado significativamente en las últimas décadas, y la morbilidad relacionada, como la EPP y las arritmias se vuelven problemáticas a medida que los pacientes envejecen (Brida et al., 2018). Aunque la CF se describe típicamente como la parte final de la etapa de paliación de la fisiología univentricular, en una revisión reciente de un solo centro quirúrgico, sugirió que más de la mitad de los pacientes de Fontan requerirán reintervención a los 20 años. Sin embargo, esa cohorte fue limitada por ser una muestra pequeña y una alta proporción de sujetos con la cirugía de Fontan clásico (Dabal et al., 2014).

## **Indicaciones de la cirugía de Fontan**

Durante el crecimiento del niño ocurre un cambio de porcentaje en los volúmenes sanguíneos aportados por el hemicuerpo superior y el hemicuerpo inferior, siendo este último mayor luego de los cinco años. Por este motivo, pacientes a quienes se les ha realizado una cirugía de Glenn bidireccional luego de esta edad comienzan a presentar aumento importante de la cianosis o deterioro de la clase funcional, pues el flujo del hemicuerpo superior no es suficiente para mantener el flujo pulmonar adecuado.

En el recién nacido la cava superior aporta el 49% del gasto cardíaco. A los 2,5 años aumenta al 55%, pero luego va disminuyendo con los años, por lo que desde los 6,6 años solamente aporta el 35% del gasto. (Donofrio et al., 2014) La cirugía inicial generalmente es un Glenn bidireccional, y cuando el paciente se vuelve sintomático o severamente cianótico, requiere de otro procedimiento tipo Fontan, como lo describimos previamente.

La CF se realiza alrededor de los cuatro años, cuando el paciente alcanza los 15 y 20 kilogramos de peso y presenta condiciones hemodinámicas adecuadas (Davies & Pizarro, 2015). Desde hace algunos años existen criterios, denominados de Choussat, que son los requisitos mínimos para que esta cirugía sea realizada sin mayor riesgo, el cual aumenta en la medida en que estos criterios se modifican, pero hasta el momento han sido aplicados con resultados adecuados (Stern, 2010).

Los criterios de Choussat son (Choussat A, 1978):

1. Ideal edad mayor de tres años. Puede bajar a uno o dos años con mayor riesgo.
2. Resistencias pulmonares menores de 2 unidades Woods nunca más de 4 unidades Woods.
3. Presión de arteria pulmonar media menor de 15 mmHg. En casos extremos menor de 25 mmHg.
4. Fracción de eyección mayor del 45% y, en algunos casos, no menor del 35%.
5. Presión de fin de diástole del VI menor de 10 mmHg y no mayor de 15 mmHg.
6. Mínima insuficiencia mitral o insuficiencia mitral importante que requiere reparo simultáneo.
7. Adecuado diámetro de ramas pulmonares (índice de McGoon) $>1,8$

### **La paradoja de Fontan, una fisiología imperfecta**

Está claro que después de la CF existirán modificaciones en la fisiología univentricular, estos cambios son significativos; y aunque originalmente uno de los objetivos de la cirugía era eliminar el problema de la cianosis, la derivación del retorno venoso sistémico directamente a la circulación pulmonar logra este objetivo; sin embargo, Fontan y Baudet en su descripción original advirtió "este procedimiento no es una corrección anatómica, como la creación de

un ventrículo derecho, sino un procedimiento que procura la restauración fisiológica del flujo sanguíneo pulmonar, con la eliminación de la mezcla del flujo sanguíneo derecho e izquierdo"(Dabal et al., 2014).

La ausencia de una función ventricular adecuada después de la operación de Fontan conduce a un estado de bajo gasto cardíaco en comparación con el normal. Existe una variación en la capacidad para suministrar una cantidad normal de volumen sanguíneo a través del lecho pulmonar, por lo que el llenado ventricular disminuye y el volumen sistólico es menor. Por tanto, se considera que el estado de los pacientes con CF es una depleción crónica del volumen ventricular. También hay una incapacidad para aumentar adecuadamente el volumen sistólico durante los períodos de mayor demanda, por ejemplo, durante el ejercicio. La CF en sí puede resultar en una alteración cronotrópica debido a la manipulación del tejido auricular, probablemente por la interrupción en la irrigación arterial del nódulo sinusal o una cicatrización anómala de este. La alteración de la cronotropía limita aún más el gasto cardíaco y la respuesta adecuada a la demanda. En general, las resistencias vasculares y la poscarga ventricular aumentan después de la CF porque la sangre debe atravesar la circulación sistémica (venosa y arterial), el sistema de Fontan y el sistema venoso pulmonar antes de regresar al ventrículo. Existe una elevada resistencia vascular periférica, en particular asociada a una disfunción endotelial. Además, hay una mayor resistencia vascular mesentérica en respuesta a un bajo gasto cardíaco como un intento compensatorio de desviar el flujo sanguíneo de los órganos no vitales (Rodefeld et al., 2019).

Algunas causas inherentes a la etiología de enfermedad pueden estar implicadas en el desarrollo de las FF, estas son una serie de factores intrínsecos que con el tiempo pueden llevar a claudicar el éxito de la cirugía. Particularmente en un aparente intento natural de compensar el flujo sanguíneo pulmonar, el desarrollo de una colateralización aortopulmonar es común en estos pacientes; creando desafíos adicionales de sobrecarga de volumen ventricular. La hipertensión venosa crónica y el gasto cardíaco bajo promueven un estado proinflamatorio, aumentando el riesgo de tromboembolismo y el desarrollo de marcadas anomalías del sistema linfático (Gewillig et al., 2010).

Todos estos factores tienen el potencial de alterar la perfusión de los órganos diana y deteriorar la funcionalidad. (Rychik, 2016).

## **Fallas del sistema de Fontan**

Con las modificaciones realizadas a la circulación pulmonar y sistémica, como se ha descrito anteriormente, y al pasó de los años después de la CF se desarrollan Fallas en la fisiología de Fontan, las cuales condicionan la calidad de vida de los pacientes; estas complicaciones son:

- Enteropatía perdedora de proteínas (EPP): la exposición crónica de la presión venosa en la vena cava inferior genera una congestión de la circulación esplácnica intestinal, creando en la microvasculatura de las vellosidades una fuga capilar progresiva que favorece la pérdida de proteínas, una de ellas que es elemental para el diagnóstico la Alfa 1 Antitripsina (exclusivamente encontrada en sangre periférica) que puede documentarse en heces. La consecuencia de la EPP es la pérdida de la presión oncótica y la fuga de líquido al espacio intersticial como peritoneo, con una consecuente disminución del volumen intravascular que es condicionante de la disminución de la precarga (Al Balushi & Mackie, 2019).

- Falla cardiaca: La distribución de las cargas hemodinámicas a un solo ventrículo termina por generar una disfunción por mecanismo sistólico y diastólico. Forma parte de la historia natural esperada de este tipo de enfermedades (Menachem et al., 2020).

- Bronquitis plástica: De la misma forma que la hipertensión del sistema venoso periférico es una consecuencia de la presión media pulmonar, el drenaje linfático se ve alterado y dicha congestión favorece la modificación de la arquitectura del arbol bronquial haciéndolo rígido y creando una ocupación alveolar de hialina. El diagnóstico se realiza con Resonancia Magnética en protocolo T2 pesado o con la evidencia de cilindros en la broncoscopia (Grutter et al., 2012).

- Arritmias: Por diversos mecanismos pueden generarse las alteraciones eléctricas, por una parte por el tipo de CC condicionante de la fisiología univentricular, ya que algunas de ellas se acompañan de alteraciones del sistema de conducción; otro factor condicionante es la dilatación consecuente del ventrículo sistémico (por la distribución hemodinámica) o por la estimulación auricular a través de la ventana. Puede variar desde las bradiarritmias (bloqueos) o taquiarritmias (taquicardias supraventriculares), mismas que generan un efecto de disincronía ventricular que progresa de forma viciosa la falla ventricular (Pundi et al., 2017).

•Enfermedad renal crónica (ERC): Son factores determinantes la hipoperfusión generalizada por mecanismo prerrenal secundario a las complicaciones de la EPP y la falla cardiaca e intrarrenal por medicamentos como diuréticos de asa que forman parte del tratamiento permanente de estos pacientes. En etapas terminales es frecuente la sinergia de fallas conocidas como síndromes hepatorrenales o cardiorrenales (Khuong et al., 2020).

### Manejo en pacientes con Falla de Fontan

La American Heart Association (AHA) hace una declaración científica en 2019 y resume los conocimientos actuales sobre la circulación de Fontan y sus consecuencias. Un conjunto de herramientas de vigilancia de pruebas propuesto proporciona recomendaciones para una variedad de enfoques aceptables para la atención de seguimiento para el paciente con circulación de Fontan. (Jack Rychik et al., 2019) Como se muestran en la **tabla 5**.

<b>Tabla 5. Pruebas de vigilancia y seguimiento cardiovascular.</b>			
Prueba	Niño	Adolescente	Adulto
Visita ambulatoria, incluido un examen físico	Cada 6 a 12 meses	Cada 6 a 12 meses	Cada 6 a 12 meses
Electrocardiograma	Cada 6 a 12 meses	Cada 6 a 12 meses	Cada 6 a 12 meses
Ecocardiograma	Anual	Anual	Anual
Monitorización Holter de 24 horas	Cada 2 a 3 años	Cada 1 a 2 años	Cada 1 a 2 años
Prueba de esfuerzo con ejercicio	Cada 2 a 3 años*	Cada 1 a 3 años	Cada 1 a 2 años
BNP o NT-proBNP en suero	Una vez en la niñez	Cada 1 a 3 años	Cada 1 a 2 años
Resonancia Magnética Cardiaca	Una vez cada 3 años	Cada 2 a 3 años	Cada 2 a 3 años

Angiografía CT	Según este clínicamente indicado	Según este clínicamente indicado	Según este clínicamente indicado
Cateterismo cardíaco	Según este clínicamente indicado	Una vez cada 10 años	Una vez cada 10 años
<p>*En los niños pequeños que no pueden participar en una prueba de esfuerzo completa (bicicleta o cinta) con evaluación metabólica, la prueba puede incluir una caminata de 6 minutos para evaluar la distancia, la duración y las medidas de saturación de oxígeno de la capacidad de ejercicio. Fuente: Tabla extraída de (J. Rychik et al., 2019)</p>			

# **CAPÍTULO II**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de las cardiopatías congénitas en México es aproximadamente de 6 a 8 por 1.000 recién nacidos. Si extrapolamos este valor a la tasa estimada de natalidad nacional mexicana (2,000,000 nacimientos anuales), se infiere que existirán 12,000 o 16,000 recién nacidos con cardiopatía congénita por año en nuestro país. La supervivencia global de recién nacidos con la cardiopatía congénita se reporta a más del 85%, sin embargo, en corazón univentricular esta desciende a 36% a 45 años secundaria a las complicaciones. En 2019 se actualizaron las guías de recomendación para el seguimiento de los pacientes reparados con cirugía de Fontan, en la que los nuevos blancos terapéuticos inciden en la detección oportuna de complicaciones esperadas y la manipulación a través de cateterismo intervencionista. Se sabe que existe un mayor riesgo de desarrollar FF (PLE, BP, Arritmias, FC) tempranas del sistema de Fontan en algunas variedades morfológicas, más que en otras; sin embargo, las cifras estimables en población mexicana se desconocen.

Es necesario que estos pacientes cuenten con un adecuado enlace desde su detección temprana en primer nivel de atención médica hasta el manejo por los pediatras y cardiólogos pediatras. Es importante que ambos centros médicos tengan presente el riesgo de desarrollar las fallas del sistema de Fontan para iniciar un diagnóstico y manejo temprano de dicha patología. Los resultados derivados de este protocolo permitirán conocer la actual realidad del manejo clínico que reciben los pacientes reparados con cirugía de Fontan, la supervivencia y las estadísticas sobre la prevalencia de las variaciones morfológicas en la fisiología univentricular. Así, con la información recabada se podrá priorizar la atención, mejorar los protocolos y el seguimiento en los pacientes con diagnóstico de corazón univentricular, así como detectar tempranamente las FF (PLE, BP, FC, ERC y arritmia), de acuerdo con la variedad morfológica, y aquellos con mayor riesgo de presentarlas, para que sean focalizados e inicien un plan de tratamiento tempranamente.

Por las características que presentan las instituciones donde actualmente realizo el protocolo de investigación, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Centro Médico Nacional Siglo XXI, sobre la atención de pacientes con cardiopatía de fisiología univentricular, son unidades de alta especialidad que pueden responder las cuestiones sobre el estatus de los pacientes reparados con cirugía de Fontan.

Por eso para fines metodológicos de la realización de este estudio se planteó la siguiente pregunta de investigación: “En pacientes con Fisiología Univentricular reparada con CF ¿Cuál será el riesgo de la variedad morfológica del Ventrículo Sistémico (Derecho, Izquierdo o Indeterminado) para el desarrollo de complicaciones del sistema de Fontan (EPP, FC, Arritmia, BP y ERC)?”.

De acuerdo con el acrónimo “PICO” de la pregunta de investigación, se determinaron los siguientes puntos:

- Población: CC con fisiología univentricular (AT, AP con septum integro, DSVD, Anomalía de Ebstein, Canal AV desbalanceado, SVIH, VDH, TGA, Doble Entrada del Ventrículo Derecho, Doble Entrada del Ventrículo Izquierdo.) reparado con CF.
- Intervención: Determinar el riesgo
- Comparador: Variedades morfológicas de la CC (Ventrículo morfológicamente Derecho, Izquierdo o Indeterminado)
- Desenlaces: Desarrollo de las FF (EPP, BP, FC, ERC y arritmia), y supervivencia a 12 y 60 meses.

# **CAPÍTULO IV**

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales**

Determinar el riesgo condiciona la morfología de la CC univentricular (Derecho, izquierdo o indeterminado) para el desarrollo de complicaciones del sistema de Fontan (FF), en pacientes con CC y fisiología univentricular reparada con CF del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS y el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Objetivos Específicos**

- Calcular en pacientes con CC reparada con CF la supervivencia general según la presentación de las FF (EPP, BP, FC, ERC y arritmia) a 12 y 60 meses.
- Estimar la Incidencia Acumulada (IA) y Densidad de Incidencia (TI) de cada una de las complicaciones.
- Calcular el riesgo relativo, mediante el Hazard Ratio, que condiciona la presentación de cada una de las morfologías del ventrículo sistémico (VMD, VMI, MI) para la presentación de la variable de desenlace.

# **CAPÍTULO V**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un diseño de estudio para contestar la pregunta de investigación, y se propuso un estudio de cohorte con fines de pronóstico, el cual tuvo las siguientes características:

1. Por el número de mediciones: Longitudinal, cohorte.
2. Por la intención del observador: Observacional
3. Por la relación causal: de la causa al efecto.
4. Por el tipo de análisis: Analítico pronóstico
5. Por recolección de datos: retroactivo.

Con relación a la ubicación Espacio – Temporal, este estudio es multicéntrico y fue en pacientes mayores de 4 años con fisiología univentricular y que hayan sido reparados con cirugía de Fontan del 2000 al 2021 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (Instituto Nacional de Salud) y la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social), en los departamentos de Cardiología Pediátrica, ambos centros médicos en la Ciudad de México.

Para la sección de muestra de la cohorte, se consideraron los siguientes puntos:

- Población general: pacientes con Cardiopatía Congénita con fisiología univentricular reparados con cirugía de Fontan.
- Población accesible: Paciente con CC reparados Cirugía de Fontan del servicio de Cardiopatías Congénitas de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Hospital Infantil de México Federico Gómez del departamento de Cardiología pediátrica.
- Sujetos de Investigación: aquellos que cumplieron los criterios de selección.

Para la selección de los pacientes se determinaron criterios que nos permitieran realizar un adecuado tamizaje para establecer la cohorte.

Los criterios de inclusión que se consideraron fueron:

- Pacientes de ambos sexos atendidos en el servicio de Cardiología pediátrica con cirugía de Fontan antes de los 18 años, seguidos en la consulta externa.
- Documento de sesión médico-quirúrgica con las variables de interés.

- Pacientes que sobrevivieron a la cirugía de Fontan.
- Pacientes que fueron diagnosticadas las fallas por médico especialista.

Los criterios de exclusión se enlistan enseguida:

- Sujetos con desmantelamiento del sistema de Fontan.
- Desarrollo de neoplasia que requirieron tratamiento con drogas cardiotóxicas, hepatotóxicas o nefrotóxicas.
- Pacientes trasplantados de corazón.
- Pacientes con CC y Cirugía de Fontan con enfermedades autoinmunes.
- Pacientes que por causa agregada tenían lesión pulmonar, cardíaca, hepática o esplénica renal.

Finalmente, los criterios de eliminación de sujetos de nuestra cohorte fueron:

- o Perdida del seguimiento por cambio de adscripción a otro hospital o sistema de salud.
- o Causas de muerte no atribuibles al sistema de Fontan.
- o Que hubieran recibido trasplante de cualquier órgano.

Para el tipo de muestreo se realizó un muestro no aleatorio de casos consecutivos, de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de selección, que se especificaron anteriormente. En la **figura 4** se muestra el diseño de cómo se realizó. Previamente en el protocolo de investigación presentado describimos las características de este estudio, tales comprenden:

### **1. Características de la cohorte:**

Pacientes con CC y fisiología univentricular reparadas con cirugía de Fontan, con los criterios descritos previamente.

### **2. Tiempo 0:**

Se consideró como tiempo inicial al momento del egreso de la hospitalización en la cual el paciente fue sometido al procedimiento cirugía de Fontan.

### **3. Variables de exposición:**

Las variables morfológicas que condiciona al ventrículo sistémico de las CC univentriculares y el desarrollo de fallas fueron:

- Derecha. Se consideró como Ventrículo Morfológicamente Derecho aquel cuyo septum interventricular está adherido en su parte media y superior a un músculo

papilar, con una banda moderadora y trabeculaciones gruesas y abundantes, que van de la porción media del septum hacia el ápex (segmento muscular). Normalmente la válvula tricúspide ocupa una posición más cercana al ápex (segmento de entrada) en relación con la posición de la válvula mitral y, generalmente, se conecta con la arteria pulmonar, trabécula septomartinalis, infundíbulo de la pulmonar (segmento de salida). En la vista externa es de forma triangular.

- Izquierda. Un ventrículo morfológicamente Izquierdo aquel que contiene la válvula mitral, en el segmento de entrada, y la válvula aórtica en el segmento de salida, ambos de continuidad fibrosa. El septum interventricular no tiene músculos papilares y, de su parte media hacia el ápex cardíaco, muestra trabeculaciones finas. En la parte superior es liso. La forma es alargada y estrecha.
- Indeterminada. Consideramos a un ventrículo con morfología indeterminada aquel que no cuente con ninguna característica anatómica en concreto, que lo diferencie de las otras variaciones del ventrículo sistémico.

#### **4. Seguimiento:**

El seguimiento de la cohorte se garantizó mediante la información proporcionada en el expediente clínico y las clínicas de ambos centros de estudio, con un seguimiento a 12 y 60 meses.

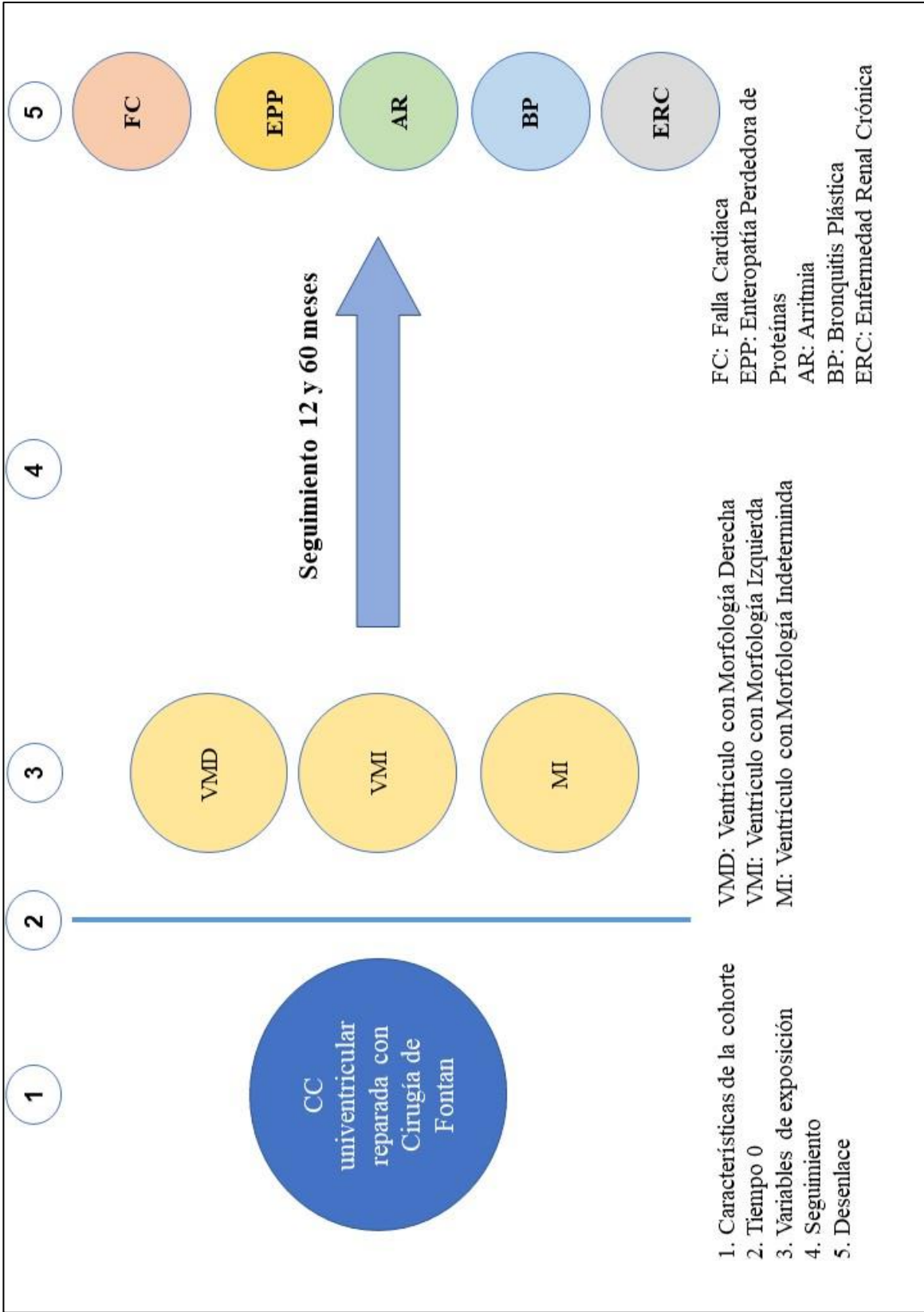
#### **5. Desenlace:**

Se determinaron dos desenlaces:

- a) Supervivencia: se consideraron como muerte cualquier causa relacionada directa o indirectamente al procedimiento cavopulmonar (CF) o las complicaciones presentadas.
- b) Fallas del sistema de Fontan: presencia de EPP, BP, Falla Cardíaca y arritmias.

No se calculó tamaño de muestra debido a que todos los pacientes incluidos en el periodo del 2000 hasta los que fueran intervenidos con CF durante el 2021 serán incluidos.

Figura 4. Diseño de muestreo



\*

Fuente: diagrama elaborado por el tesista.

En la Tabla 6 se enlistan las definiciones, el tipo y unidad de medición de las variables de este estudio, tal como se presentó en el protocolo previo.

<b>Tabla 6. Variables</b>				
<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
Sexo	La referida en el expediente.	Condición orgánica que se registra al nacimiento, de acuerdo con los caracteres sexuales.	Cualitativa	Femenino Masculino
Edad	La fecha de nacimiento registrada en el expediente hasta el día que se realice el análisis.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo, contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años
Edad al momento de la cirugía	La registrada en expediente y corroborada por la sustracción de la fecha de nacimiento el día que la cirugía fue realizada.	Tiempo que ha vivido una persona al momento de la realización del evento de la cirugía de Fontan.	Cuantitativa	Años
Cardiopatía Congénita (CC)	De la nota de Sesión médico-quirúrgica se obtendrá la cardiopatía con fisiología univentricular que fue motivo del procedimiento.	Alteraciones estructurales y funcionamiento del corazón debido a un desarrollo anormal de éste antes del nacimiento.	Cualitativa	Presente Ausente
Isomorfismo	La referida en la nota de Sesión médica-quirúrgica diagnosticado por el centro médico tratante.	Fracaso en la diferenciación de los órganos derechos e izquierdos. (Asplenia, Poliasplenia)	Cualitativa	Presente o Ausente
<b>Variables Independientes</b>				
Ventrículo Morfológicamente Derecho	El referido en la sesión médica quirúrgica en el expediente, que se haya diagnosticado por ecocardiografía o cateterismo cardiaco	Ventrículo donde la porción apical de este tiene una musculatura trabecular gruesa y abundante.	Cualitativa	Presente o Ausente
Ventrículo Morfológicamente Izquierdo		Ventrículo cuya porción muscular es lisa, delgada o fina y entrecruzada.	Cualitativa	Presente o Ausente

Ventrículo Morfológicamente Indeterminado	previo a la cirugía paliativa.	Ventrículo que no cumple con ninguna característica concreta para definir su morfología.	Cualitativa	Presente o Ausente
<b>Variable dependiente</b>				
Supervivencia	Estado de vida o muerte después de realizar la cirugía de Fontan en distintos periodos de tiempo.	Tasa de supervivencia es la proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado: la curva de supervivencia es un resumen de las tasas de supervivencia en el tiempo.	Cuantitativa	Porcentaje de supervivencia a los 12 y 60 meses.
Fallas del sistema de Fontan (FF)	Referidos en el expediente: EPP, ERC, FC, BP, Arritmia.	Efecto derivado por la circulación de Fontan en órgano blanco	Cualitativa	Presentes Ausentes
Enteropatía perdedora de proteínas (EPP)	Hipoalbuminemia (<3g/dL) y evaluación confirmatoria por el médico tratante.	Alteración hepática secundaria generalmente a la sobrecarga de volumen y presión en la unidad funcional, lo que condiciona alteración en la síntesis de proteínas y la excreción en heces secundaria a la congestión intestinal	Cualitativa	Presente Ausente
Arritmia	Se documentaron con Holter, prueba de esfuerzo y según la evaluación por el servicio de electrofisiología, siendo los más frecuentes el bloqueo atrioventricular o taquicardias de QRS estrecho.	Alteraciones en la conducción cardiaca y que se manifiestan con un disincronía o repercusión en el gasto cardiaco.	Cualitativa	Presente Ausente

Bronquitis plástica (BP)	Resonancia magnética con T2 pesado, broncoscopía o evidencia de cilindros hialinos en la vía bronquial.	Congestión hialina y modificación de la estructura bronquial secundaria a sobrecarga linfática condicionada por sistema venoso	Cualitativa	Presente Ausente
Falla Cardíaca (FC)	Resonancia magnética con Fracción de expulsión del ventrículo único menor de 50%, ecocardiograma con fracción de expulsión menor de 50%. Strain>10.	Disminución en la capacidad contráctil del ventrículo sistémico y manifestado con datos de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Presente Ausente
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Escala KDOQI de la tasa de filtrado glomerular menor de 60mL/min/m	Disminución de la tasa de filtrado glomerular secundaria a causas pre, intra o posrenales.	Cualitativa	Presente Ausente
Fuente: tabla elaborada por el tesista.				

Debido a la naturaleza del estudio y por las probabilidades de sesgos de seguimiento, se consideró realizar imputación de los datos faltantes o ausentes para los siguientes escenarios:

- Los pacientes históricos que tuvieron más de un año de no ser vistos en la consulta: fueron revisados en el sistema electrónico en caso de que sigan vigentes en otras clínicas y se consideraron vivos, en caso de que no se encuentren activos se buscaron en archivo como defunciones, en tal caso fueron considerados como muertos, aquellos que no contaron con ninguna forma de asegurar ambos casos fueron clasificados como censuras.
- Para la funcionalidad del sistema de Fontan, en caso de no contar con información suficiente para corroborar la información sobre las complicaciones, se tomaron como información válida los datos proporcionados por el expediente clínico físico o electrónico de los servicios de gastroenterología, neumología y nefrología.

Las fuentes de información para la realización de esta tesis, se extrajo información de los siguientes documentos, respetando la privacidad y confidencialidad de cada paciente de la cohorte:

- Expediente físico: se obtuvieron datos relacionados con aspectos demográficos, características basales de las cardiopatías y las fallas del sistema de Fontan.
- Expediente electrónico: información sobre la sobrevivencia de los sujetos de investigación y de las variables de exposición.
- Nota de Sesión médico quirúrgica.

Para el análisis de la Estadística Descriptiva, se realizaron pruebas de normalidad para establecer la distribución paramétrica o no paramétrica de los datos.

En el caso de las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. En las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rangos intercuantiles)

Se utilizó como medida demográfica para expresar los desenlaces como incidencia de acumulada (casos/pacientes expuestos) y densidad de incidencia (casos/tiempo persona).

Mientras que, para los cálculos de Estadística Inferencial, se realizaron dos grupos de comparación entre quienes presentaron y no las variables de desenlace (FF), y la sobrevivencia, a partir de aquí se propone:

- a) Análisis bivariado, en variables cualitativas se empleará prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher; en variables cuantitativas con prueba de T o U de Mann Whitney.
- b) Se utilizó como unidad de riesgo el Hazard Ratio (HR) o tasa de Riesgo.
- c) Ajuste de confusión: se realizó un análisis de regresión logística para ajustar la independencia de las variables independientes, empleando como criterios de ingreso el valor de  $p < 0.1$  o que cuenten con plausibilidad biológica.
- d) Para el análisis de supervivencia se emplearon curvas de supervivencia con Kaplan Meier y la diferencia estadística fue demostrada con prueba de Log-Rank.
- e) Fue utilizado el programa estadístico de SPSS versión 20 para MAC.

Respecto a la logística para la realización de este estudio se realizó un muestreo no aleatorizado por conveniencia de cumplimiento de criterios de selección. Siguiendo el siguiente plan de trabajo:

1. Se revisaron todos los censos del servicio de Cardiología Pediátrica para obtener los datos de identificación de los pacientes candidatos y con criterios de elegibilidad de ingreso a la cohorte de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI y el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Se solicitaron las fuentes primarias de información (expediente físico o electrónico) al archivo clínico de cada unidad médica.
3. Se realizó un análisis intermedio sobre la calidad de la información antes de ser llenada una base de datos.
4. Los pacientes con datos ausentes fueron revisados sistemáticamente de acuerdo con el seguimiento de las consultas de la consulta externa y se complementó la información con estudios de actualización.
5. Se integró una base de datos que posteriormente fue analizada.

# **CAPÍTULO VI**

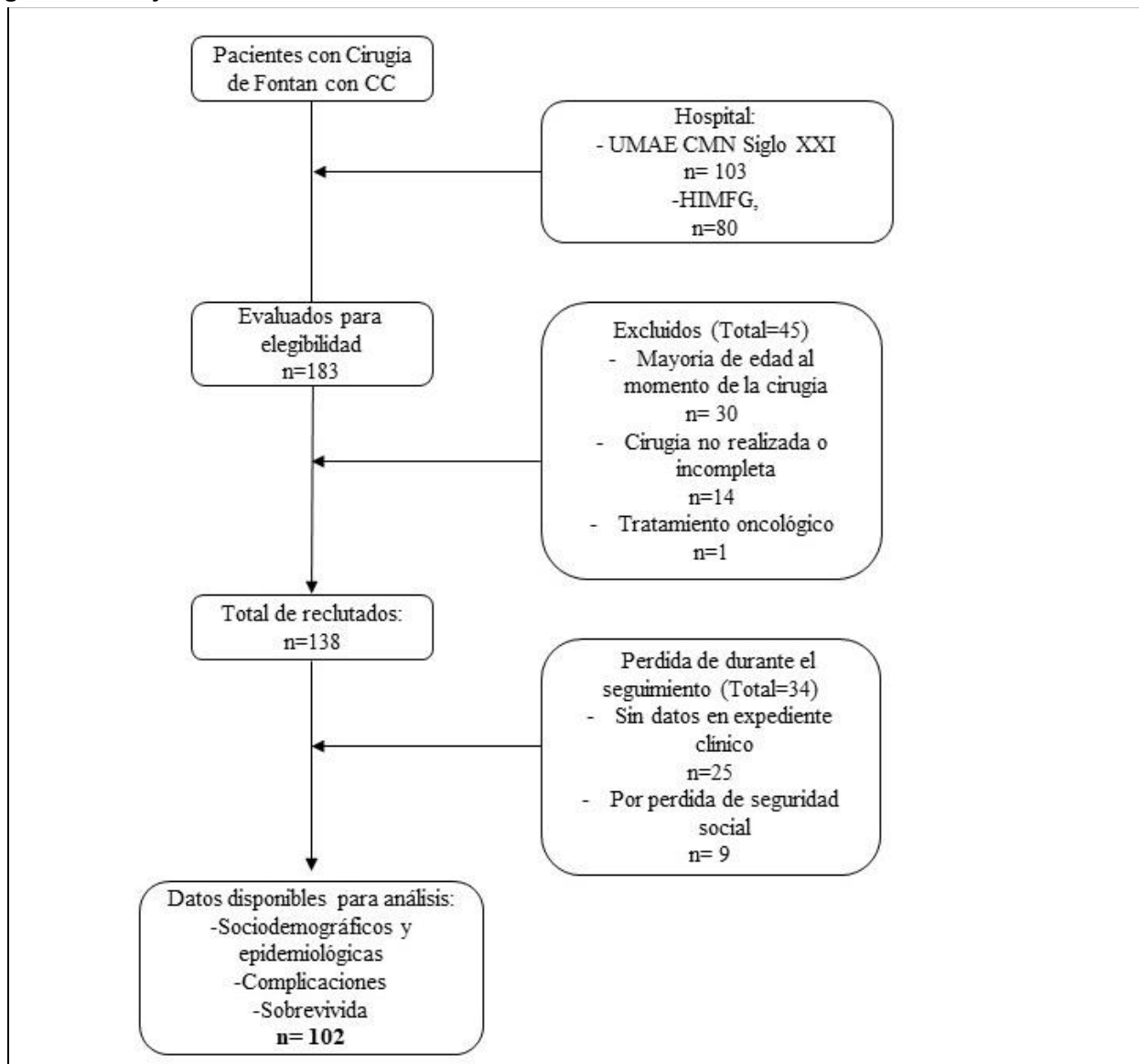
## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

### Descripción general

En este estudio se identificaron 183 pacientes programados para cirugía de Fontan en ambos centros hospitalarios, 45 fueron excluidos por cumplir criterios exclusión y 24 por pérdida de seguimiento, finalmente fueron incluidos 102 pacientes, de los cuales 67 pertenecen al Hospital Infantil de México Federico Gómez, y 35 de la UMAE Hospital de Cardiología de CMN Siglo XXI. Ver **figura 5**.

**Figura 5. Cribaje de la Cohorte**



Fuente: diagrama elaborado por el tesista, basado en las guías STROBE (von Elm et al., 2007)

La cardiopatía más frecuente fue AT con 41 pacientes (40.2%), y el sexo masculino con 63 pacientes (61.1%). Un total de 44 pacientes (43.1%) desarrollaron al menos una FF, de los cuales 3 sujetos (2.9%) presentaron más de una FF, mientras que 58 (56.8%) estuvieron libres de tener alguna FF. Se registraron 18 defunciones en el total de la cohorte.

### **Análisis comparativo entre ambos centros médicos**

Al realizar un análisis comparativo entre las características de cada unidad médica donde se realizó este estudio, el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y la UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI), se identificó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) respecto a la frecuencia de las CC con fisiología univentricular, para ambos centros hospitalarios la AT fue la CC más frecuente; mientras que en HIMFG se diagnosticaron más pacientes con Canal AV, y en CMNSXXI se reportaron más sujetos con el diagnóstico de SVIH ( $n=7$ , 20%) y AP ( $n=8$ , 22.9%). Ver **tabla 7**.

Respecto a la mortalidad, esta fue mayor en los pacientes operados con CF en HIMFG con 16 defunciones (23.9%), versus el CMNSXXI con dos defunciones (5.70%), lo cual fue estadísticamente significativa ( $p=0.02$ )

Según la morfología del ventrículo sistémico en los centros hospitalarios el VMI fue más frecuente (CMNSXXI= 82.9% y HIMFG= 64.2%), en el HIMFG se diagnosticaron 21 (31.3%) pacientes con VMD, valor estadísticamente significativo ( $p=0.009$ ) a diferencia de los reclutados en CMNSXXI ( $n= 2$ , 5.70%).

Respecto al desarrollo de las FF, la EPP fue más frecuente en los pacientes de CMNSXXI ( $n=5$ , 14.3%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.01$ ); de la misma manera que la ERC, con 4 sujetos (11.40%) y un valor de  $p=0.02$ , a comparación con el HIMFG ( $n=1$ , 1.5%).

**Tabla 7. Análisis comparativo entre ambos centros médicos de la cohorte.**

		CMNSXXI		HIMFG		Valor de p
		n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	Masculino	20	57.10%	43	64.20%	0.4
	Femenino	15	42.90%	24	35.80%	
<b>Diagnóstico</b>	Atresia Tricuspeida	13	37.10%	28	41.80%	0.0001
	Atresia Pulmonar	8	22.90%	1	1.50%	
	DVSVD	3	8.60%	4	6.00%	
	Canal AV	3	8.60%	23	34.30%	
	Anomalía de Ebstein	0	0.00%	2	3.00%	
	SVIH	7	20.00%	2	3.00%	
	TGA	1	2.90%	0	0.00%	
	VDH	0	0.00%	7	10.40%	
<b>Defunción</b>	No	33	94.30%	51	76.10%	0.02
	Sí	2	5.70%	16	23.90%	
<b>Morfología del Ventrículo Sistémico</b>	Izquierdo	29	82.90%	43	64.20%	0.009
	Derecho	2	5.70%	21	31.30%	
	Indeterminado	4	11.40%	3	4.50%	
<b>EPP</b>	No	30	85.70%	58	86.60%	0.01
	Si	5	14.30%	9	13.40%	
<b>Arritmia</b>	No	32	91.40%	62	92.50%	0.8
	Si	3	8.60%	5	7.50%	
<b>FC</b>	No	31	88.60%	55	82.10%	0.3
	Si	4	11.40%	12	17.90%	
<b>ERC</b>	No	31	88.60%	66	98.50%	0.02
	Si	4	11.40%	1	1.50%	
<b>BP</b>	No	32	91.40%	66	98.50%	0.08
	Si	3	8.60%	1	1.50%	
<b>Isomorfismo</b>	Asplenia	0	0.00%	7	10.40%	0.07
	Poliasplenia	2	5.70%	1	1.50%	
	Normal	33	94.30%	59	88.10%	

DVSVD: Doble Via de Salida del Ventrículo Derecho, SVIH: Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico, TGA: Transposición de Grandes Arterias, VDH: Ventrículo Derecho Hipoplásico, FC: Falla Cardíaca. ERC: Enfermedad Renal Crónica, BP: Bronquitis Plástica. EPP. Enteropatía Perdedora de Proteínas. CMNSXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI, HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Fuente: Tabla elaborada por el tesista.

## **Medidas epidemiológicas de las fallas del sistema de Fontan**

Respecto a las fallas del sistema de Fontan (Ver tabla 8):

- FC: se presentó en 16 casos condicionando una Incidencia Acumulada (IA) de 15.69 casos por cada 100 pacientes y con una Tasa de Incidencia (TI) de 3.54 pacientes cada 100 meses. FC tuvo una letalidad general del 37.5 por cada 100 sujetos, y la VMD fue la más letal con 42.86 muertes por cada 100.
- EPP: la segunda más frecuente, se desarrolló en 14 sujetos con una IA de 13.33 casos por cada 100 pacientes y velocidad de presentación (TI) de 3.10 casos por cada 100 meses. En este grupo de pacientes la tasa de letalidad fue mayor para quienes tenían un VMI (18.8 muertes por cada 100 pacientes).
- Arritmia: fueron 8 sujetos que presentaron trastornos del ritmo, incluyendo quienes desarrollaron disfunción ventricular y bloqueo AV, la IA fue de 7.84 por cada 100 pacientes, y una TI de 1.77 por cada 100 meses, la letalidad para aquellos sujetos con un VMD fue la más alta con 66.67 muertes por cada 100 sujetos con la FF.
- ERC: 5 pacientes tuvieron la falla, con una TI de 0.88 pacientes por cada 100 meses, y una IA de 4.90 por cada 100 pacientes; no se registraron defunciones asociadas.
- BP: se reportó en 4 sujetos, y ninguno de ellos falleció, la IA fue de 3.92 por cada 100 pacientes y un TI de 177 por cada 100 meses.

**Tabla 8. Analisis epidemiológico de las fallas del sistema de Fontan según la morfología del ventrículo sistémico**

	<b>Total</b>	<b>Muertes</b>	<b>Incidencia acumulada x100 pacientes</b>	<b>Densidad de incidencia x100 meses</b>	<b>Letalidad</b>
<b>Arritmias</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>7.84</b>	<b>1.77</b>	<b>37.50</b>
Derecho	3	2	2.94	0.66	66.67
Indeterminado	0	0	0.00	0.00	0.00
Izquierdo	5	1	4.90	1.11	20.00
<b>Bronquitis plástica</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>3.92</b>	<b>0.88</b>	<b>0.00</b>
Derecho	0	0	0.00	0.00	0.00
Indeterminado	1	0	0.98	0.22	0.00
Izquierdo	3	0	2.94	0.66	0.00
<b>EPP</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>13.73</b>	<b>3.10</b>	<b>14.29</b>
Derecho	2	0	1.96	0.44	0.00
Indeterminado	1	0	0.98	0.22	0.00
Izquierdo	11	2	10.78	2.43	18.18
<b>ERC</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>4.90</b>	<b>1.11</b>	<b>0.00</b>
Derecho	1	0	0.98	0.22	0.00
Indeterminado	2	0	1.96	0.44	0.00
Izquierdo	2	0	1.96	0.44	0.00
<b>Falla cardíaca</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>15.69</b>	<b>3.54</b>	<b>37.50</b>
Derecho	7	3	6.86	1.55	42.86
Indeterminado	0	0	0.00	0.00	0.00
Izquierdo	9	3	8.82	1.99	33.33

EPP: Enteropatía Perdedora de Proteínas, ERC: Enfermedad Renal Crónica

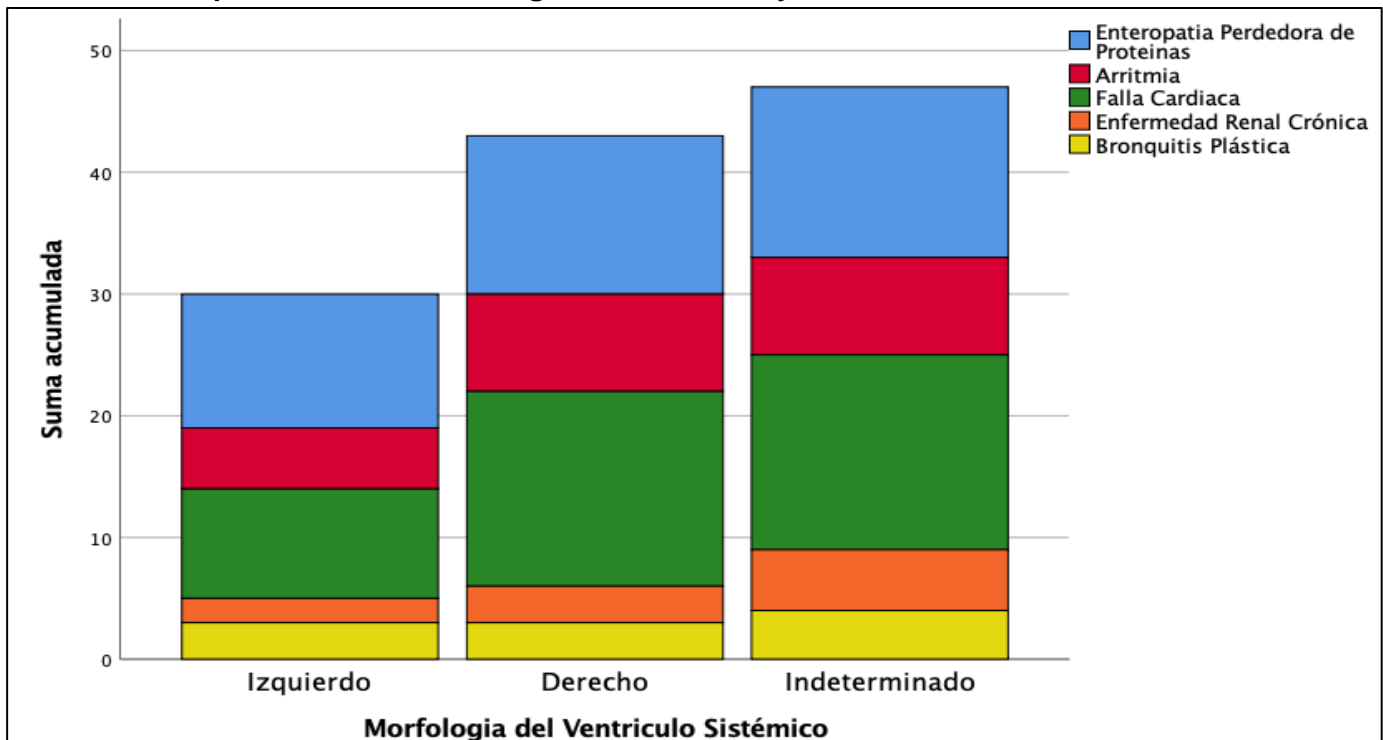
Fuente: Tabla elaborada por el tesista.

## Medidas epidemiológicas de acuerdo con el ventrículo sistémico y las fallas del sistema de Fontan.

En la grafica 2 se explica la relación entre las FF y la morfología del ventrículo; a continuación, se describe detalladamente las características de estos grupos de pacientes:

- Izquierdo: Fue la morfología con mayor frecuencia en esta cohorte con (n=72, 75.4%), con una mortalidad del 61.1%, Respecto a la presencia de un VMI y el desarrollo de FF: dos pacientes presentaron doble FF (EPP Y BP), 9 pacientes únicamente con EPP; 9 con FC, 5 con arritmias, 2 tenían algún grado de ERC y un solo sujeto con BP.
- Derecho: El 22.5% del total de la cohorte tenía un VMD (n= 23), de los cuales se reportó una mortalidad del 38.9% con 7 pacientes fallecidos. Con esta morfología un total de 13 pacientes tenían alguna FF: 7 pacientes tuvieron FC; 3 pacientes presentaron arritmia; 2 tuvieron EPP; y un sujeto con ERC.
- Indeterminado: Un total de 7 pacientes con MI fueron integrados en la cohorte. En este grupo un paciente tuvo doble FF (EPP y BP) con un ventrículo de MI, mientras que 2 sujetos fueron reportados con ERC. Ninguno de los pacientes con esta morfología falleció.

Gráfica 2. Comparación de la morfología del ventrículo y las FF



Fuente: Gráfica elaborada por el tesista.

## Riesgo de presentar fallas del sistema de Fontan

En esta cohorte analizamos el Hazard Ratio (HR) asociando el VMI, y el riesgo de presentar alguna de las siguientes fallas: EPP (HR=1.2 [IC= 0.2- 5.2]) , FC (HR= 6.2 [IC= 2.3-8-0]), ERC (HR=21 [IC=12.0-35.0]) y BP (HR=24[IC=15-50]) .Ver **tabla 9**.

**Tabla 9. Riesgo de presentar FF comparada con el VMI**

Variable	HR	IC 95%
VMD	0.8	03.-2.1
MI	1.7	0.4-6.0
EPP	1.2	0.2-5.2
Arritmia	0.1	0.03-0.05
FC	6.2	2.3-8.0
ERC	21	12.0-35.0
BP	24	15-50

VMD: Ventrículo morfológicamente Derecho. VMI. Ventrículo Morfológicamente Izquierdo. MI: Ventrículo de morfología indeterminada. EPP: Enteropatía Perdedora De Proteínas. FC: Falla Cardiaca. ERC. Enfermedad Renal Crónica, BP: Bronquitis Plástica.

Fuente: Tabla elaborada por el tesista.

## Mortalidad y supervivencia

### Mortalidad

En este estudio hubo un total de 18 defunciones (17.64%), al comparar los sobrevivientes el sexo femenino se asoció con mayor mortalidad al haber 11 de defunciones (61.1%, p=002); según la morfología del ventrículo sistémico, los que más fallecieron fueron los que tenían un VMI ( n=11, 61.1%); mientras que 6 pacientes murieron teniendo FC (33.3%), así como dos sujetos con isomorfismo asplenia (11.10%). En la **tabla 10** se describen detalladamente el análisis comparativo de la cohorte.

**Tabla 10. Análisis comparativo de la mortalidad de acuerdo con las características de la cohorte.**

	Defunción				valor de p
	No		Sí		
	n=84	%	n=18	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	56	66.70%	7	38.90%	<b>0.02</b>
Femenino	28	33.30%	11	61.10%	
<b>Morfología</b>					
Izquierdo	61	72.60%	11	61.10%	0.1
Derecho	16	19.00%	7	38.90%	
Indeterminado	7	8.30%	0	0.00%	
<b>Fallas del sistema de Fontan</b>					
Enteropatía Perdedora de Proteínas	12	14.30%	2	11.10%	0.7
Arritmia	5	6.00%	3	16.70%	0.1
Falla Cardíaca	10	11.90%	6	33.30%	<b>0.02</b>
Enfermedad Renal Crónica	5	6.00%	0	0.00%	0.2
Bronquitis Plástica	4	4.80%	0	0.00%	0.3
<b>Isomorfismo</b>					
Asplenia	5	6.00%	2	11.10%	0.5
Poliesplenia	3	3.60%	0	0.00%	
Situs solitus	76	90.50%	16	88.90%	

**Prueba de X2**

Fuente: Tabla elaborada por el tesista

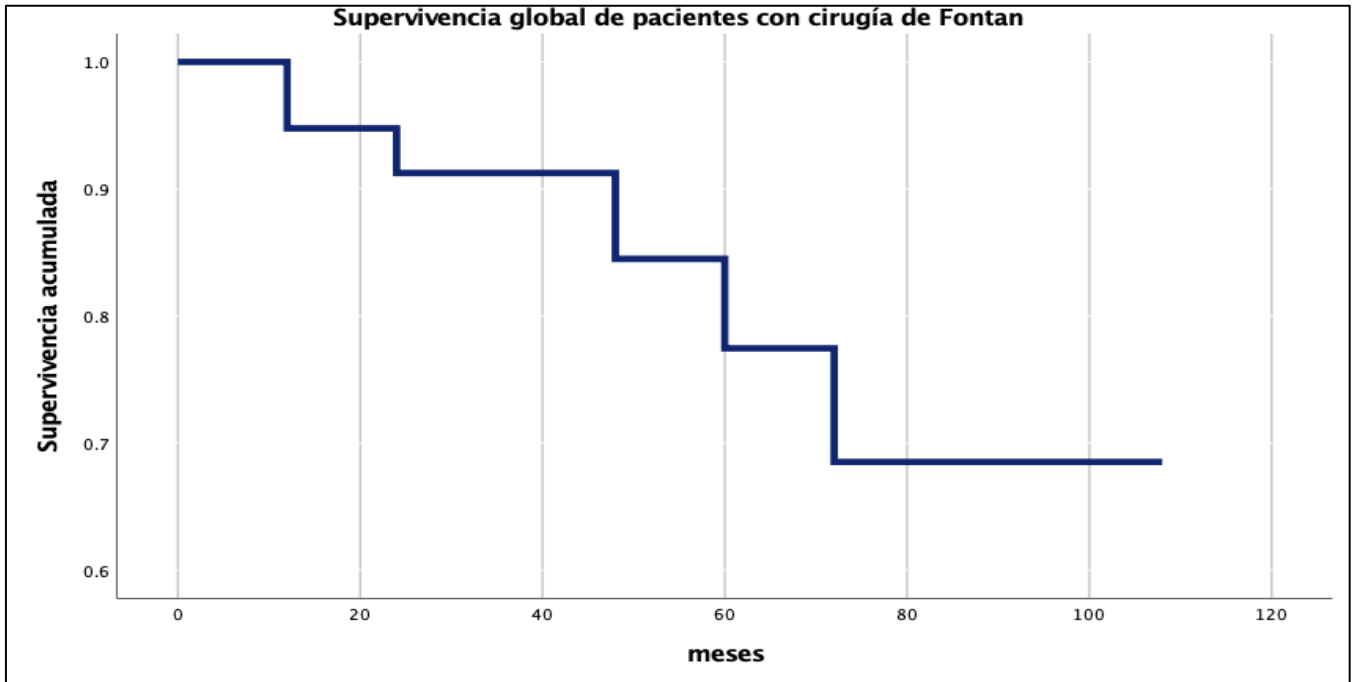
**Supervivencia global**

En este estudio se reportó la supervivencia general de todos los pacientes a 12 y 60 meses, con el 91% y 79%, respectivamente. En un seguimiento a 100 meses el 70% estaría libre de muerte. En la **gráfica 3** se observa la supervivencia de acuerdo con la curva de Kaplan Meier.

**Probabilidad de presentar Falla del sistema de Fontan**

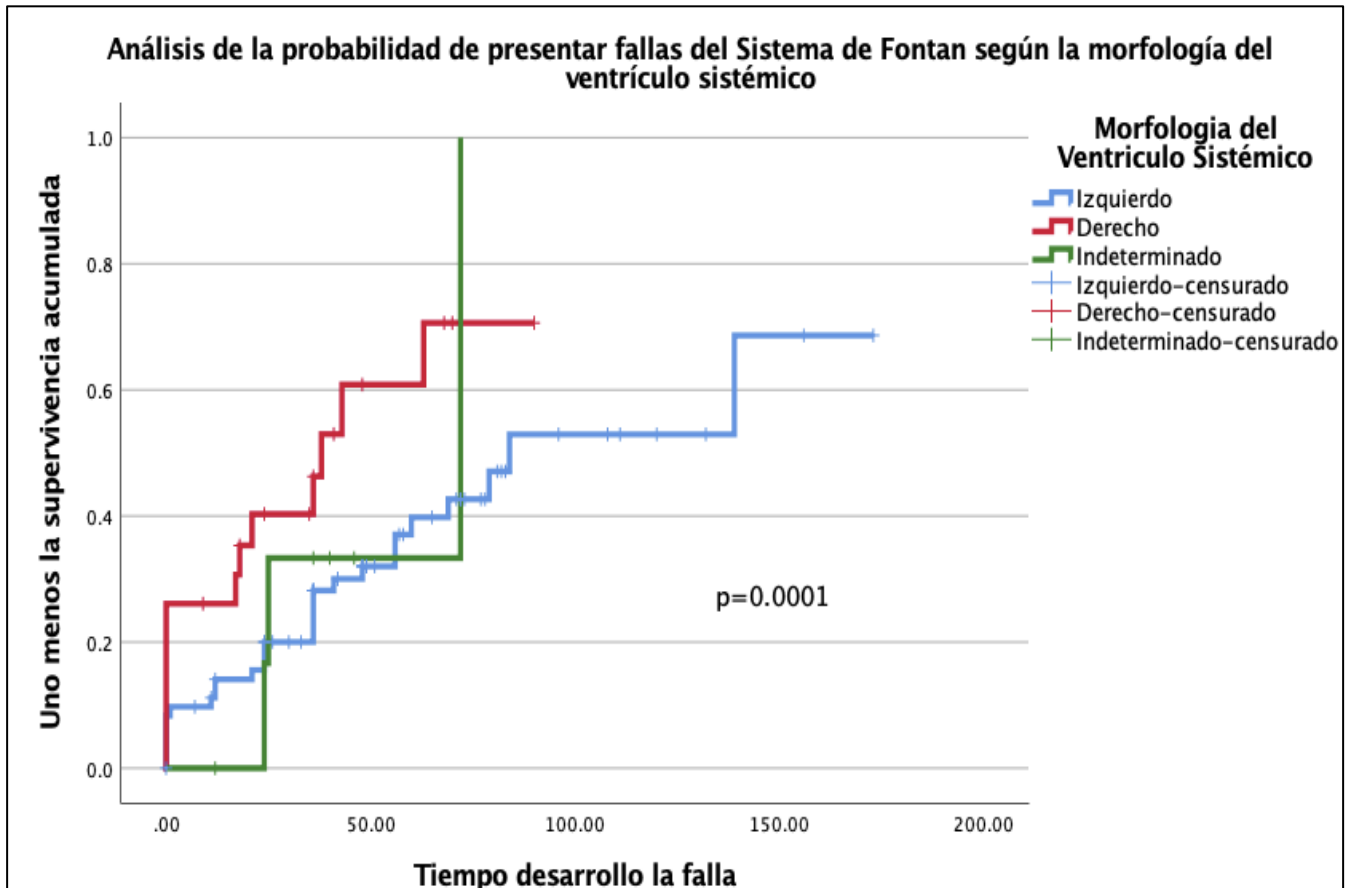
En un análisis de probabilidad de estar libre de presentar FF según la morfología del ventrículo sistémico (gráfica 4), los sujetos con VMI tienen una probabilidad del 70% de presentar FF a 175 meses, con VMD fue del 70% a 90 meses, y con una MI la probabilidad de desarrollar una FF es del 100% a 75 meses.

Gráfica 3. Supervivencia Global



Fuente: Gráfica elaborada por el tesista.

Gráfica 4. Probabilidad de presentar FF según la morfología del ventrículo

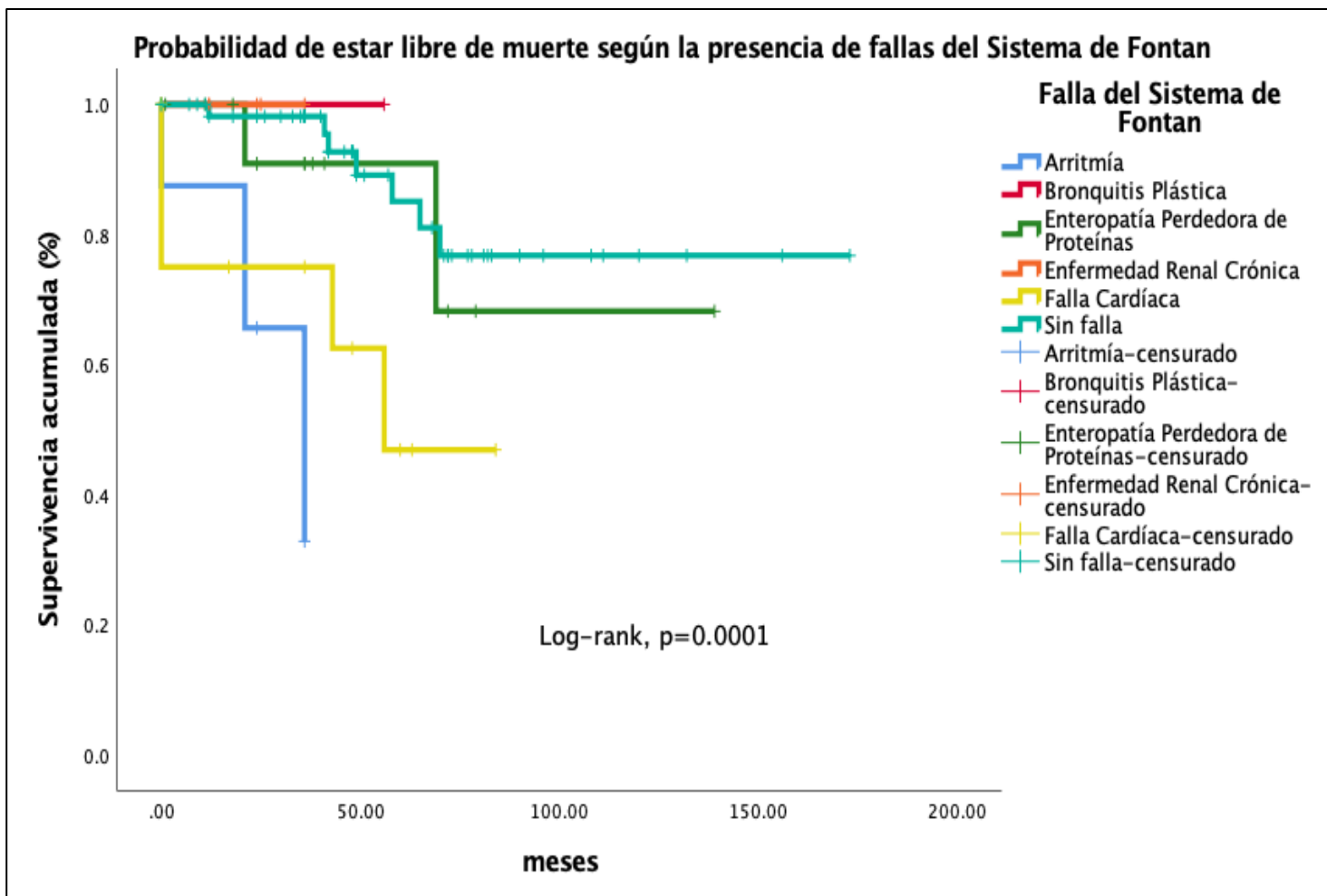


Fuente: Gráfica elaborada por el tesista.

### Supervivencia en relación con las Fallas del sistema de Fontan

La supervivencia según la curva de Kaplan-Meier (**Gráfica 5**) en presencia de los sujetos que desarrollan Arritmia fue del 35% estar libre de muerte a 40 meses, respecto a la BP fue del 100% a 60 meses, con FC fue del 50% a 80 meses, mientras que quienes presentan EPP es del 70% a 140 meses; en comparación para los sujetos que no desarrollaron FF con el 80% de estar libre muerte a 175 meses.

Gráfica 5. Probabilidad de estar libre de muerte según la FF

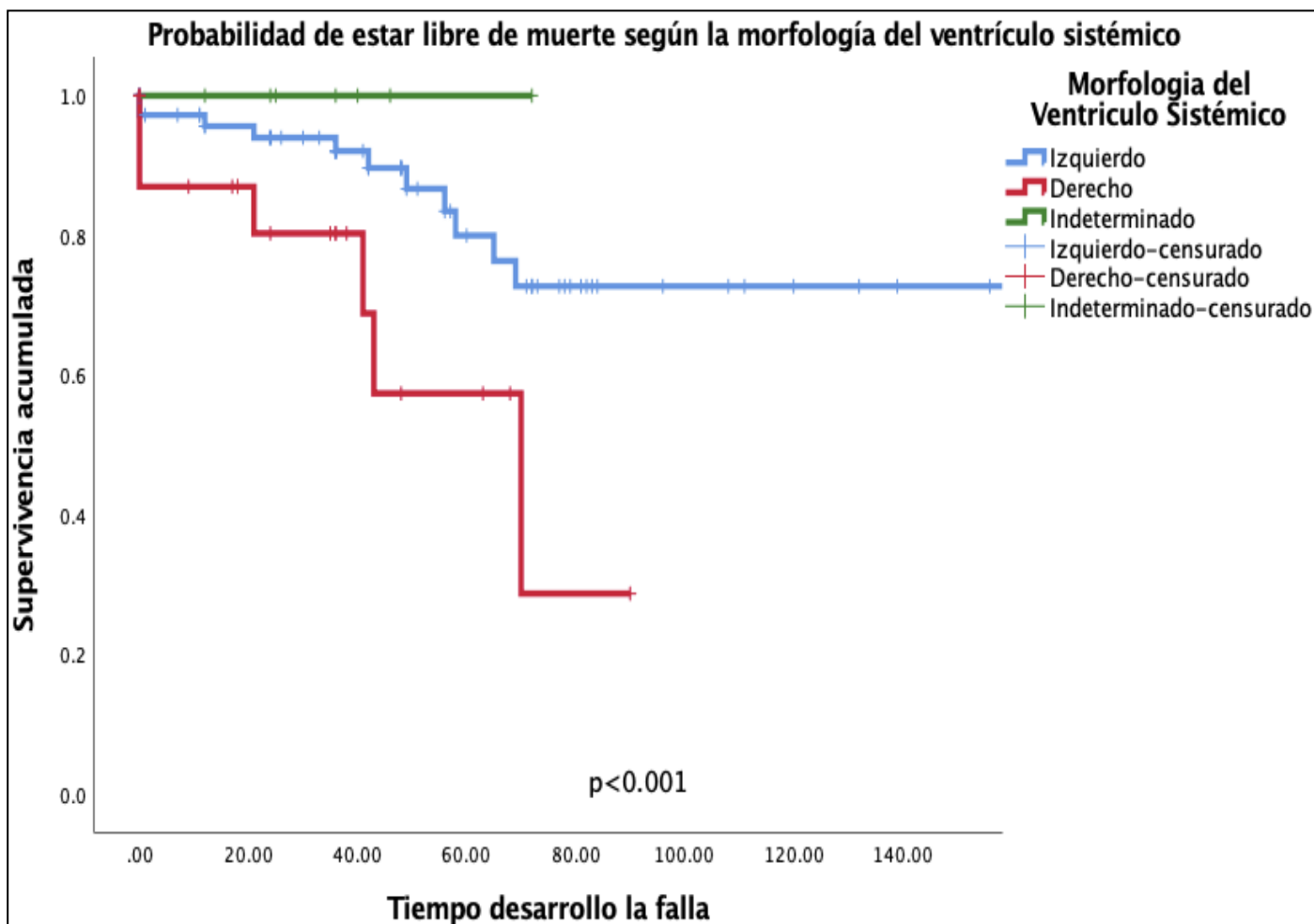


Fuente: Gráfica elaborada por el tesista.

## Supervivencia en relación con la morfología del ventrículo

La probabilidad para estar libre de muerte de acuerdo con la morfología del ventrículo sistémico (supervivencia) se muestra en la gráfica 6, donde el 75% de los sujetos con VMI tuvieron una supervivencia hasta 140 meses, mientras que los pacientes con VMD fue del 30% a 95 meses, y el 100% de quienes tenían un MI a 70 meses estuvieron libres de muerte.

Gráfica 6. Probabilidad de estar libre de muerte según la morfología del ventrículo



Fuente: Gráfica elaborada por el tesista.

**CAPÍTULO VII**  
**DISCUSIÓN DE LOS**  
**RESULTADOS**

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este trabajo se comprobó la hipótesis alterna sobre las diferencias en cuanto a supervivencia, y el desarrollo de FF según la morfología del ventrículo sistémico (VMD, VMI y VI) en pacientes con CF. En 2017, un artículo reportó un análisis demográfico de la clínica de cardiopatías congénitas de la UMAE Hospital de Cardiología de CMNSXXI, (Márquez-González et al., 2018) hasta ese momento se habrían intervenido 46 sujetos con CF; mientras que para 2012 en el HIMFG se operaron a 53 niños con CF (Bolio-Cerdán, 2013), en esta última cohorte, la CC más frecuente fue la AT con el 39.4%, valor muy similar al reportado en el nuestra cohorte, donde el 40.1% de nuestros pacientes con CF se diagnosticaron con AT.

La morfología del ventrículo sistémico tiene un papel importante para desencadenar eventos protectores o de riesgo para muerte, dos cohortes recientemente descritas (d'Udekem et al., 2012; Erikssen et al., 2018), asociaron al VMD como factor de riesgo para muerte (HR: 2.2;  $p = 0.001$ ); sin embargo los resultados calculados en nuestra cohorte difieren con los anteriores, pues los pacientes con VMD tuvieron menor riesgo de muerte (HR= 0.8, IC 95%= 0.3-2.1), y se consideró como factor protector; esta diferencia en el HR puede deberse al tamaño de muestra. Como se ha descrito el VMD no tiene las características para poder sustituir la fisiología biventricular del corazón, y por tanto realiza la función de ambos ventrículos en uno solo. En la fisiología cardiaca normal, el VMI es considerado el ventrículo que lleva la circulación sistémica, la disposición de la banda miocárdica de forma longitudinal permite realizar una mejor contracción y relación para enviar el flujo sanguíneo a la circulación sistémica, en contraste con el VMD cuya banda miocárdica lo hace de forma longitudinal, favoreciendo la disfunción ventricular y la hipertrofia del VMD después de la CF.

De acuerdo con los resultados reportados en este estudio los pacientes con MI tienen el 100% de probabilidad de desarrollar alguna FF a los 75 meses, por tanto, este grupo de pacientes son los primeros en desencadenar FF a comparación de los VMD y VMI. La morfología del MI, que previamente describimos, son consecuencia de las modificaciones realizadas por la fisiología de Fontan. Generalmente, cuando se diagnostica un ventrículo con MI, ya sea por ecocardiografía o cateterismo cardiaco, previo a la CF, estos ventrículos ya tienen algún daño

estructural que no permite diferenciarlos, por tanto, los pacientes con MI precipitan tempranamente el desarrollo de FF; a pesar de ello en este estudio el 100% de los pacientes con MI estuvieron libres de muerte hasta los 70 meses

Los pacientes con CC tiene particularmente riesgo de desarrollar FC, y se relaciona especialmente con la complejidad de la CC, la mortalidad reportada en la literatura es del en pacientes con CF. Aun cuando básicamente todos los pacientes con CF tienen algún grado de FC desde el primer día después de la cirugía, con el tiempo la disfunción del ventrículo sistémico se exagera, llevando a que los síntomas y signos de la FC sean la principal causa de ingreso hospitalaria y un fuerte predictor de morbilidad en pacientes con CF. Hemodinámica estos pacientes se caracterizan por elevación de la presión venosa sistémica, hipoxia y gasto cardíaco reducido. Esto puede deberse a un aumento de la precarga cardíaca y la resistencia arterial sistémica. La resistencia arterial sistémica en pacientes adultos con CF se asocia con un aumento de la actividad del nervio simpático y disfunción endotelial (Sieweke et al., 2019). En este estudio la FC fue la FF más frecuente (n=16), y con la mayor mortalidad del total de la cohorte (33%), valor estadísticamente significativo (p=0.02), y además el 50% de los pacientes de este grupo sobrevivieron a 80 meses, resultados similares a los reportados por un estudio reciente donde el 45% de los pacientes estuvieron libres de muerte con un seguimiento de 28 años (Poh et al., 2017). De acuerdo a la morfología de este ventrículo y la presencia de la FC, la letalidad del VMD (42.86%) fue mayor respecto al VMI, sin embargo, la FC tuvo mayor IA en pacientes con VMI (8.82 casos por cada 100 pacientes).

Los trastornos del ritmo (arritmias) son un espectro de alteraciones en la conducción eléctrica del corazón, este fenómeno se debe, en primera instancia, a las anomalías estructurales propias de cada CC implicadas en el espectro de la fisiología univentricular, aunado a las constantes dilataciones de ventrículo sistémico y al estímulo en la aurícula provocado por la ventana de la CF. En una cohorte de 321 pacientes adultos, aquellos con reparaciones auriculopulmonares previas, que recibieron diuréticos y además desarrollaron taquicardia auricular, tuvieron un aumento en la mortalidad mayor al 40% a 6 años, y con ello la necesidad de trasplante (Diller et al., 2010). Pacientes con CF con taquicardia auricular tienen más probabilidades de desarrollar un trombo auricular derecho, progresar a FC, disfunción ventricular y requerir hospitalización. Pundi y cols. reportó en un estudio que el 70% de los

pacientes con CF estarían libres de arritmia 10 años (Pundi et al., 2017); comparable con los resultados de este estudio donde el 35% de la población estuvo libre falla a los 40 meses, siendo la principal FF que se precipita después de la CF, incluso por encima de la FC.

La EPP es consecuencia del aumento de presión en diferentes sitios, como los lechos espláncnicos hepáticos y la red mesentérica, favoreciendo la fuga de proteínas hacia la luz intestinal. Generalmente los pacientes que la presentan se acompañan de otras complicaciones como desnutrición, infecciones recurrentes y fuga capilar al espacio intersticial Según el informe de la Clínica Mayo, respecto a la EPP, reportó una supervivencia del 88% a 5 años después del diagnóstico y del 72% a los 10 años(John et al., 2014), mientras Mitchel documentó una incidencia de EPP del 5 al 12% en los pacientes con CF (Mitchell et al., 2006). Aunque la morbilidad de la enfermedad ha disminuido, la mortalidad sigue siendo alta (Jack Rychik et al., 2019). Durante el seguimiento se diagnosticaron 15 pacientes en esta cohorte y la supervivencia fue del 70% a 140 meses. No descartamos el sesgo de mala clasificación, ya que como se ha comentado previamente, el estándar de oro para esta falla es la alfa 1 antitripsina en heces durante 24 horas, la cual es una prueba diagnóstica de difícil acceso en nuestras unidades médicas por su alto costo.

La BP se presenta con frecuencia de 1 a 4% y su mecanismo etiológico se relaciona con el mismo de la PLE, además de que el flujo linfático también se encuentra incrementado(Grutter et al., 2012). Davies y Backer, reportaron cohortes de pacientes que desarrollaron BP, con apenas 2 y 1 sujetos respectivamente (Backer et al., 2013; Davies et al., 2012), y ninguna defunción relacionada con dicha falla; de manera similar en nuestra población solo dos (1.96%) pacientes presentaron la falla y ninguno se asoció a muerte.

En este estudio reportamos la presencia de 3 pacientes que desarrollaron dos FF simultáneamente, la EPP y BP; esta característica, esta estrechamente relacionada con la fisiopatología de ambas fallas, como lo hemos descrito previamente.

Respecto a la ERC, su diagnóstico puede estar sesgado por el origen de la falla, ya que algunos fármacos, particularmente los diuréticos de asa, pueden precipitar el desarrollo de la esta antes de la cirugía, y sobreestimar el diagnóstico de esta por un origen prerrenal; sin embargo en nuestra población identificamos a 5 (4.9%) pacientes con algún estadio de ERC, resultados muy similares a los de una cohorte de E.U. de pacientes jóvenes con CF donde se observó que el 10% de ellos tenían una disminución en la tasa de filtrado glomerular (<90

mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), con una mediana de seguimiento de 13 años después de la CF (Sharma et al., 2016) .

La CF es un procedimiento meramente paliativo, cuyo objetivo principal es disminuir la grave cianosis en pacientes con corazones univentriculares, cuando este sistema de Fontan comienza a disfuncional y a causar alteraciones multiorgánicas como las que se describieron previamente (EPP, ERC, BP, FC y arritmias), la necesidad de realizar un trasplante cardiaco (TC) se convierte en la única y última etapa de tratamiento para estos pacientes. En un meta análisis publicado por Tabarsi and cols. reportó una supervivencia a 1 año del 80% y del 71% a 5 años (Tabarsi et al., 2017), en pacientes con CF que recibieron TC, estos resultados son similares con los publicados por “The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)” (Rossano et al., 2019) la cual registró una sobrevida postrasplante en pacientes sometidos CF del 77% y 67% a un año y 5 años respectivamente. Si contrastamos los resultados de estos estudios con los encontrados en este trabajo donde el 91% con pacientes con CF sobrevivieron sin trasplante a un año y 69% a 5 años. La utilidad del TC es revertir las FF, especialmente la BP, EPP y la ERC. (Hernandez et al., 2020).

El HIMFG es el único hospital en México que realiza trasplante cardiaco a niños, en este centro se han realizado 36 trasplantes, de los cuales 11(30.55%) con CC y 25 con miocardiopatía(69.4%). La supervivencia de los pacientes que recibieron TC con CC a 1 año fue del 100% a un año y 90% a 5 años (n=3).

# **CAPÍTULO VIII**

## **LIMITACIONES**

## LIMITACIONES

En este trabajo, los sesgos que fueron identificados son:

- Ajuste de variables de confusión: el cálculo de resultados no fue ajustados por edad ni sexo.
- Métodos utilizados para la evaluación de la exposición. Para el diagnóstico de las FF, particularmente la EPP y BP no se utilizó los estándares de oro, esto porque en las unidades médicas donde se realizó este protocolo no se cuenta con el presupuesto ni el material necesario para llevarlos a cabo. En este rubro también se incluyeron el diagnóstico del VMD, VMI y MI, ya que pudo haber sido un sesgo del observador dado la susceptibilidad de criterio diagnóstico y pericia del médico tratante.
- Selección de pacientes. Los pacientes fueron localizados a partir de las bases de datos y censos hospitalarios, sin embargo, no se descarta que se hayan excluido algunos pacientes para ser incluidos por omisión del investigador.
- Datos faltantes. Al realizar la revisión de los expedientes electrónicos y físicos no se localizaron datos precisos, como la fecha del diagnóstico de las FF o la causa de defunción precisa de los pacientes.
- Pérdida de seguimiento. Algunos pacientes fueron perdidos en el seguimiento, ya sea por defunción, pérdida de seguimiento al alcanzar la mayoría de edad (el HIMFG atiende pacientes hasta los 18 años), o pérdida de seguridad social (CMNSCXXI), e inclusive algunos pacientes dejaron de asistir a su seguimiento por causas desconocidas o no reportadas a las sedes hospitalarias.

# **CAPÍTULOS IX**

# **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

La AT tricúspidea es la CC con fisiología univentricular más común en esta población. La mortalidad general de pacientes con CF fue del 17.64%, y una supervivencia del 91% a 12 meses y del 79% a 60 meses. Los que tuvieron un MI precipitan el desarrollo de al menos una FF en comparación con las otras variaciones morfológicas, sin embargo, esto no condiciona la supervivencia, pues el 100% estuvo libre muerte a 75 meses, ni la mortalidad, en tanto, los VMI tienen una mayor mortalidad, pero un mayor tiempo para el desarrollo de las FF.

La arritmia tiene un inicio temprano de presentación, seguido de la FC, así, los trastornos de ritmo repercuten directamente en la función cardíaca y condicionan una mayor mortalidad en la población de este estudio.

Generalmente, los pacientes que no culminan con alguna FF tienen una mejor sobrevida, esta es del 80% a 175 meses, y con ello una menor mortalidad.

Un diagnóstico temprano al identificar la morfología del ventrículo sistémico y la búsqueda intencionada de fallas en el manejo de estos pacientes podrían ayudar a mejorar la sobrevida global y disminuir la necesidad de trasplante cardíaco.

# **CAPÍTULO X**

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

- Al Balushi, A., & Mackie, A. S. (2019, Dec). Protein-Losing Enteropathy Following Fontan Palliation. *Can J Cardiol*, 35(12), 1857-1860. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.07.625>
- Allen, K. Y., Downing, T. E., Glatz, A. C., Rogers, L. S., Ravishankar, C., Rychik, J., Fuller, S., Montenegro, L. M., Steven, J. M., Spray, T. L., Nicolson, S. C., Gaynor, J. W., & Goldberg, D. J. (2017, Jun 1). Effect of Fontan-Associated Morbidities on Survival With Intact Fontan Circulation. *Am J Cardiol*, 119(11), 1866-1871. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.004>
- Anderson, R. H., & Cook, A. C. (2004, Feb). Morphology of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young*, 14 Suppl 1, 3-12. <https://doi.org/10.1017/s1047951104006237>
- Anderson, R. H., Mohun, T. J., & Moorman, A. F. (2011, Dec). What is a ventricle? *Cardiol Young*, 21 Suppl 2, 14-22. <https://doi.org/10.1017/s1047951111001387>
- Atz, A. M., Zak, V., Mahony, L., Uzark, K., Shrader, P., Gallagher, D., Paridon, S. M., Williams, R. V., Breitbart, R. E., Colan, S. D., Kaltman, J. R., Margossian, R., Pasquali, S. K., Allen, K., Lai, W. W., Korsin, R., Marino, B. S., Mirarchi, N., McCrindle, B. W., & Pediatric Heart Network, I. (2015, Jan-Feb). Survival data and predictors of functional outcome an average of 15 years after the Fontan procedure: the pediatric heart network Fontan cohort. *Congenit Heart Dis*, 10(1), E30-42. <https://doi.org/10.1111/chd.12193>
- Backer, C. L., Russell, H. M., Pahl, E., Monge, M. C., Gambetta, K., Kindel, S. J., Gossett, J. G., Hardy, C., Costello, J. M., & Deal, B. J. (2013, Oct). Heart transplantation for the failing Fontan. *Ann Thorac Surg*, 96(4), 1413-1419. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.087>
- Barron, D. J. (2013). The Norwood procedure: in favor of the RV-PA conduit. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 16(1), 52-58. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2013.01.002>
- Blue, G. M., Kirk, E. P., Sholler, G. F., Harvey, R. P., & Winlaw, D. S. (2012, Aug 6). Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust*, 197(3), 155-159. <https://doi.org/10.5694/mja12.10811>

- Bolio-Cerdán, A., Ruiz-González, Sergio, Romero-Cárdenas, Patricia, Hernández-Morales, Guadalupe, & Villasís-Keever, Miguel Ángel. (2013). Pronóstico de niños cardiopatas sometidos a cirugía de Fontan: experiencia de treinta años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70, 151-158.
- Brida, M., Diller, G. P., & Gatzoulis, M. A. (2018, Jan 30). Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management. *Circulation*, 137(5), 508-518. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031544>
- Calderon-Colmenero, J. (2019). La regionalización de la atención de cardiopatías congénitas: una meta pendiente. *Arch Cardiol Mex*, 89(2), 150-159. <https://doi.org/10.24875/ACM.M19000031> (Regionalization of congenital heart disease care: a pending goal.)
- Choussat A, F. F., Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. (1978). Selection criteria for Fontan's procedure. *Pediatric Cardiology*, 559-566.
- Crawford, C. A., Vujakovich, C. E., Elmore, L., Fleming, E., Landis, B. J., Spoonamore, K. G., & Ware, S. M. (2020, Feb). Adolescents with congenital heart defects: a patient and parental perspective of genetic information and genetic risk. *Cardiol Young*, 30(2), 219-226. <https://doi.org/10.1017/s1047951119002646>
- d'Udekem, Y., Xu, M. Y., Galati, J. C., Lu, S., Iyengar, A. J., Konstantinov, I. E., Wheaton, G. R., Ramsay, J. M., Grigg, L. E., Millar, J., Cheung, M. M., & Brizard, C. P. (2012, Mar 27). Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance. *J Am Coll Cardiol*, 59(13), 1178-1185. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.049>
- Dabal, R. J., Kirklin, J. K., Kukreja, M., Brown, R. N., Cleveland, D. C., Eddins, M. C., & Lau, Y. (2014, Dec). The modern Fontan operation shows no increase in mortality out to 20 years: a new paradigm. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(6), 2517-2523 e2511. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.075>
- Davies, R. R., & Pizarro, C. (2015). Decision-Making for Surgery in the Management of Patients with Univentricular Heart. *Front Pediatr*, 3, 61. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00061>

- Davies, R. R., Sorabella, R. A., Yang, J., Mosca, R. S., Chen, J. M., & Quaegebeur, J. M. (2012, May). Outcomes after transplantation for "failed" Fontan: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *143*(5), 1183-1192 e1184. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.12.039>
- Diller, G. P., Giardini, A., Dimopoulos, K., Gargiulo, G., Müller, J., Derrick, G., Giannakoulas, G., Khambadkone, S., Lammers, A. E., Picchio, F. M., Gatzoulis, M. A., & Hager, A. (2010, Dec). Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*, *31*(24), 3073-3083. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq356>
- Donofrio, M. T., Moon-Grady, A. J., Hornberger, L. K., Copel, J. A., Sklansky, M. S., Abuhamad, A., Cuneo, B. F., Huhta, J. C., Jonas, R. A., Krishnan, A., Lacey, S., Lee, W., Michelfelder, E. C., Sr., Rempel, G. R., Silverman, N. H., Spray, T. L., Strasburger, J. F., Tworetzky, W., & Rychik, J. (2014, May 27). Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *129*(21), 2183-2242. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d>
- Escobar, S. T. (2008). [Surgical relevance of some aspects of heart's embriology]. *An R Acad Nac Med (Madr)*, *125*(2), 229-246; discussion 246-228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18924352> (Importancia quiruirgica de algunos aspectos de la embriologia del corazon.)
- Flaxman, N. (1939). PEACOCK AND CONGENITAL HEART DISEASE: Thomas Bevill Peacock (1812-1882). *Bulletin of the History of Medicine*, *7*(9), 1061-1103. <http://www.jstor.org/stable/44442717>
- Fontan, F. (1990, Mar). Transplantation of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *99*(3), 387-395.
- Frescura, C., & Thiene, G. (2014). The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr*, *2*, 62. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00062>
- Gatzoulis, M. A., Munk, M. D., Williams, W. G., & Webb, G. D. (2000, Jan). Definitive palliation with cavopulmonary or aortopulmonary shunts for adults with single ventricle physiology. *Heart*, *83*(1), 51-57. <https://doi.org/10.1136/heart.83.1.51>

- Gewillig, M., & Brown, S. C. (2016, Jul 15). The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*, *102*(14), 1081-1086. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307467>
- Gewillig, M., Brown, S. C., Heying, R., Eyskens, B., Ganame, J., Boshoff, D. E., Budts, W., & Gorenflo, M. (2010, Feb). Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, *10*(2), 262-265. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.218586>
- Gittenberger-de Groot, A. C., Bartelings, M. M., Poelmann, R. E., Haak, M. C., & Jongbloed, M. R. (2013, Oct). Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med*, *18*(5), 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.04.008>
- Gordon Betts, K. A. Y., James A. Wise, Eddie Johnson, Brandon Poe, Dean H. Kruse, Oksana Korol, Jody E. Johnson, Mark Womble, Peter DeSaix. (2013). Development of the Heart. In *Anatomy and Physiology*. OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/19-5-development-of-the-heart>
- Graham, T. P., Jr., & Johns, J. A. (1992, Aug). Pre-operative assessment of ventricular function in patients considered for Fontan procedure. *Herz*, *17*(4), 213-219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1398431>
- Grattan, M., & Mertens, L. (2016, Aug). Mechanics of the Functionally Univentricular Heart-How Little Do We Understand and Why Does It Matter? *Can J Cardiol*, *32*(8), 1033.e1011-1038. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.001>
- Grutter, G., Di Carlo, D., Gandolfo, F., Adorisio, R., Alfieri, S., Michielon, G., Carotti, A., & Pongiglione, G. (2012, Sep). Plastic bronchitis after extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg*, *94*(3), 860-864. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.043>
- Gutiérrez, H. M. G. y. L. Y. (2019). Libro de bolsillo Cardiopatías congénitas. In E. Prado (Ed.), *Libro de bolsillo Cardiopatías congénitas* (pp. 318). 24.
- Hernandez, G. A., Lemor, A., Clark, D., Blumer, V., Burstein, D., Byrne, R., Fowler, R., Frischhertz, B., Sandhaus, E., Schlendorf, K., Zalawadiya, S., Lindenfeld, J., & Menachem, J. N. (2020, Mar). Heart transplantation and in-hospital outcomes in adult congenital heart disease patients with Fontan: A decade nationwide analysis from 2004 to 2014. *J Card Surg*, *35*(3), 603-608. <https://doi.org/10.1111/jocs.14430>

- Hines, G. L. (2019, Sep/Oct). Blalock-Taussig Shunt at 75: A Landmark Operation and a Triumph of Diversity Over Prejudice. *Cardiol Rev*, 27(5), 219-221. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000256>
- Hofbeck, M., Deeg, K.-H., & Rupprecht, T. (2017). Functionally Univentricular Heart. In (pp. 203-221). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42919-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42919-9_16)
- Jacobs, J. P., Franklin, R. C., Jacobs, M. L., Colan, S. D., Tchervenkov, C. I., Maruszewski, B., Gaynor, J. W., Spray, T. L., Stellin, G., Aiello, V. D., Béland, M. J., Krogmann, O. N., Kurosawa, H., Weinberg, P. M., Elliott, M. J., Mavroudis, C., & Anderson, R. H. (2006, Feb). Classification of the functionally univentricular heart: unity from mapped codes. *Cardiol Young*, 16 Suppl 1, 9-21. <https://doi.org/10.1017/s1047951105002271>
- Jacobs, M. L., & Anderson, R. H. (2006, Feb). Nomenclature of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young*, 16 Suppl 1, 3-8. <https://doi.org/10.1017/S104795110500226X>
- Jenkins, K. J., Correa, A., Feinstein, J. A., Botto, L., Britt, A. E., Daniels, S. R., Elixson, M., Warnes, C. A., & Webb, C. L. (2007, Jun 12). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 115(23), 2995-3014. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.183216>
- John, A. S., Johnson, J. A., Khan, M., Driscoll, D. J., Warnes, C. A., & Cetta, F. (2014). Clinical Outcomes and Improved Survival in Patients With Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(1), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.025>
- Jolley, M., Colan, S. D., Rhodes, J., & DiNardo, J. (2015, Jul). Fontan physiology revisited. *Anesth Analg*, 121(1), 172-182. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000717>
- Khairy, P., Poirier, N., & Mercier, L. A. (2007, Feb 13). Univentricular heart. *Circulation*, 115(6), 800-812. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.592378>
- Khuong, J. N., Wilson, T. G., Grigg, L. E., Bullock, A., Celermajer, D., Disney, P., Wijesekera, V. A., Hornung, T., Zannino, D., Iyengar, A. J., & d'Udekem, Y. (2020,

May 1). Fontan-associated nephropathy: Predictors and outcomes. *Int J Cardiol*, 306, 73-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.014>

Kirk, E. P., Sunde, M., Costa, M. W., Rankin, S. A., Wolstein, O., Castro, M. L., Butler, T. L., Hyun, C., Guo, G., Otway, R., Mackay, J. P., Waddell, L. B., Cole, A. D., Hayward, C., Keogh, A., Macdonald, P., Griffiths, L., Fatkin, D., Sholler, G. F., Zorn, A. M., Feneley, M. P., Winlaw, D. S., & Harvey, R. P. (2007, Aug). Mutations in cardiac T-box factor gene TBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*, 81(2), 280-291. <https://doi.org/10.1086/519530>

Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jimenez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ni Ainle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., Righini, M., Torbicki, A., Van Belle, E., Zamorano, J. L., & Group, E. S. C. S. D. (2019, Aug 31). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Malcic, I., Sauer, U., Stern, H., Kellerer, M., Kühlein, B., Locher, D., Bühlmeier, K., & Sebenig, F. (1992, Sep). The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104(3), 743-747.

Marelli, A. J., Ionescu-Ittu, R., Mackie, A. S., Guo, L., Dendukuri, N., & Kaouache, M. (2014, Aug 26). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*, 130(9), 749-756. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396>

Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, López-Gallegos D, & C., C.-Z. (2015). Factores pronósticos de enteropatía perdedora de proteínas en una cohorte mexicana de pacientes con cardiopatía congénita, corregidas quirúrgicamente con cirugía de Fontan. *Rev. Mex. Cardiol*

Márquez-González, H., Yáñez-Gutiérrez, L., Rivera-May, J. L., López-Gallegos, D., & Almeida-Gutiérrez, E. (2018). Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. *Archivos de Cardiología de México*, 88(5), 360-368. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.09.003>

Menachem, J. N., Golbus, J. R., Molina, M., Mazurek, J. A., Hornsby, N., Atluri, P., Fuller, S., Birati, E. Y., Kim, Y. Y., Goldberg, L. R., & Wald, J. W. (2017, Sep). Successful

cardiac transplantation outcomes in patients with adult congenital heart disease. *Heart*, 103(18), 1449-1454. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310933>

Menachem, J. N., Schlendorf, K. H., Mazurek, J. A., Bichell, D. P., Brinkley, D. M., Frischhertz, B. P., Mettler, B. A., Shah, A. S., Zalawadiya, S., Book, W., & Lindenfeld, J. (2020, Feb). Advanced Heart Failure in Adults With Congenital Heart Disease. *JACC Heart Fail*, 8(2), 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.012>

Mitchell, M. E., Ittenbach, R. F., Gaynor, J. W., Wernovsky, G., Nicolson, S., & Spray, T. L. (2006). Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131(1), 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.08.047>

Moons, P., Bovijn, L., Budts, W., Belmans, A., & Gewillig, M. (2010, Nov 30). Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*, 122(22), 2264-2272. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343>

Mueller, M. F., Paul, A. C., Mann, V., Koerner, C. M., Valeske, K., Thul, J., Mazhari, N., Bauer, J., Schranz, D., & Akintuerk, H. (2019, Dec). Anesthesia for Pediatric Heart Transplantation: Are Patients With a Failing Hemi-Fontan- or Fontan-Physiology Different? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(4), 393-398. <https://doi.org/10.1177/1089253219870635>

Mullen, M., Zhang, A., Lui, G. K., Romfh, A. W., Rhee, J. W., & Wu, J. C. (2021). Race and Genetics in Congenital Heart Disease: Application of iPSCs, Omics, and Machine Learning Technologies. *Front Cardiovasc Med*, 8, 635280. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.635280>

Nelson, D. P., Schwartz, S. M., & Chang, A. C. (2004, Feb). Neonatal physiology of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young*, 14 Suppl 1, 52-60. <https://doi.org/10.1017/s1047951104006304>

Norwood, W. I. (1989, May). Hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Clin*, 7(2), 377-385.

Palacios-Macedo, A., Diliz-Nava, H., Tamariz-Cruz, O., Garcia-Benitez, L., Perez-Juarez, F., Araujo-Martinez, A., Mier-Martinez, M., Corona-Villalobos, C., Castanuela, V., March, A., Lopez-Terrazas, J., & Cabrera, A. G. (2019, Sep). Outcomes of the Non-fenestrated Fontan Procedure at High Altitude. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 10(5), 590-596. <https://doi.org/10.1177/2150135119862607>

- Poh, C. L., Zannino, D., Weintraub, R. G., Winlaw, D. S., Grigg, L. E., Cordina, R., Hornung, T., Bullock, A., Justo, R. N., Gentles, T. L., Verrall, C., du Plessis, K., Celermajer, D. S., & d'Udekem, Y. (2017, Mar 15). Three decades later: The fate of the population of patients who underwent the Atriopulmonary Fontan procedure. *Int J Cardiol*, *231*, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.057>
- Pundi, K. N., Pundi, K. N., Johnson, J. N., Dearani, J. A., Li, Z., Driscoll, D. J., Wackel, P. L., McLeod, C. J., Cetta, F., & Cannon, B. C. (2017, Jan). Sudden cardiac death and late arrhythmias after the Fontan operation. *Congenit Heart Dis*, *12*(1), 17-23. <https://doi.org/10.1111/chd.12401>
- Rodefeld, M. D., Marsden, A., Figliola, R., Jonas, T., Neary, M., & Giridharan, G. A. (2019, Dec). Cavopulmonary assist: Long-term reversal of the Fontan paradox. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *158*(6), 1627-1636. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.06.112>
- Rossano, J. W., Singh, T. P., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Jr., Hsich, E., Khush, K. K., Meiser, B., Potena, L., Toll, A. E., Sadavarte, A., Zuckermann, A., Stehlik, J., International Society for, H., & Lung, T. (2019, Oct). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*, *38*(10), 1028-1041. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.002>
- Rychik, J. (2016). The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, *19*(1), 37-43. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2015.11.006>
- Rychik, J., Atz, A. M., Celermajer, D. S., Deal, B. J., Gatzoulis, M. A., Gewillig, M. H., Hsia, T.-Y., Hsu, D. T., Kovacs, A. H., McCrindle, B. W., Newburger, J. W., Pike, N. A., Rodefeld, M., Rosenthal, D. N., Schumacher, K. R., Marino, B. S., Stout, K., Veldtman, G., Younoszai, A. K., & D'Udekem, Y. (2019). Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *140*(6). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000696>
- Rychik, J., Atz, A. M., Celermajer, D. S., Deal, B. J., Gatzoulis, M. A., Gewillig, M. H., Hsia, T. Y., Hsu, D. T., Kovacs, A. H., McCrindle, B. W., Newburger, J. W., Pike, N. A., Rodefeld, M., Rosenthal, D. N., Schumacher, K. R., Marino, B. S., Stout, K., Veldtman, G., Younoszai, A. K., d'Udekem, Y., American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the, Y., Council on, C., & Stroke, N. (2019, Jul 1).

Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, CIR0000000000000696. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000696>

Sano, T., Ogawa, M., Yabuuchi, H., Matsuda, H., Nakano, S., Shimazaki, Y., Taniguchi, K., Arisawa, J., Hirose, H., & Kawashima, Y. (1988, Jan). Quantitative cineangiographic analysis of ventricular volume and mass in patients with single ventricle: relation to ventricular morphologies. *Circulation*, 77(1), 62-69. <https://doi.org/10.1161/01.cir.77.1.62>

Sarria García, E., Ruiz Alonso, E., Castillo Martín, R., Picazo Angelín, B., Cuenca Peiró, V., Conejo Muñoz, L., & Zabala Argüelles, J. I. (2016). De la paliación neonatal al Fontan: el peaje de la cirugía del corazón univentricular. Análisis de resultados de las diferentes técnicas quirúrgicas [10.1016/j.circv.2016.09.002]. *Cirugía Cardiovascular*, 23(6), 282-288. <https://doi.org/10.1016/j.circv.2016.09.002>

Schleich, J. M., Abdulla, T., Summers, R., & Houyel, L. (2013, Nov). An overview of cardiac morphogenesis. *Arch Cardiovasc Dis*, 106(11), 612-623. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.07.001>

Schwartz, S. M., Dent, C. L., Musa, N. L., & Nelson, D. P. (2003, Jul). Single-ventricle physiology. *Crit Care Clin*, 19(3), 393-411. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(03\)00007-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(03)00007-1)

Sharma, R. (2018, Oct). The bidirectional Glenn shunt for univentricular hearts. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 34(4), 453-456. <https://doi.org/10.1007/s12055-018-0653-z>

Sharma, S., Ruebner, R. L., Furth, S. L., Dodds, K. M., Rychik, J., & Goldberg, D. J. (2016, Dec). Assessment of Kidney Function in Survivors Following Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis*, 11(6), 630-636. <https://doi.org/10.1111/chd.12358>

Sieweke, J. T., Haghikia, A., Riehle, C., Klages, C., Akin, M., Konig, T., Zwadlo, C., Treptau, J., Schafer, A., Bauersachs, J., & Westhoff-Bleck, M. (2019, May). Prediction of heart failure and death in an adult population of Fontan patients. *Cardiol Young*, 29(5), 602-609. <https://doi.org/10.1017/S1047951119000258>

Stern, H. J. (2010, Nov). Fontan "Ten Commandments" revisited and revised. *Pediatr Cardiol*, 31(8), 1131-1134. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9811-9>

- Tabarsi, N., Guan, M., Simmonds, J., Toma, M., Kiess, M., Tsang, V., Ruygrok, P., Konstantinov, I., Shi, W., & Grewal, J. (2017, Apr 15). Meta-Analysis of the Effectiveness of Heart Transplantation in Patients With a Failing Fontan. *Am J Cardiol*, 119(8), 1269-1274. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.001>
- Tchervenkov, C. I., Jacobs, M. L., & Tahta, S. A. (2000, Apr). Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*, 69(4 Suppl), S170-179. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01283-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01283-7)
- Thiene, G., & Frescura, C. (2010, Sep-Oct). Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*, 19(5), 259-274. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2010.02.006>
- Tretter, J. T., & Redington, A. N. (2018, Mar). The Forgotten Ventricle? The Left Ventricle in Right-Sided Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11(3), e007410. <https://doi.org/10.1161/circimaging.117.007410>
- Vazquez-Antona, C., Alva-Espinosa, C., Yanez-Gutierrez, L., & Marquez-Gonzalez, H. (2018). [Las cardiopatías congénitas en el 2018]. *Gac Med Mex*, 154(6), 698-711. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004659>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007, Oct 16). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*, 4(10), e296. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>
- Weisse, A. B. (2011). Cardiac surgery: a century of progress. *Tex Heart Inst J*, 38(5), 486-490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22163121>
- Yurekli, I., Kestelli, M., Akyuz, M., & Lafci, B. (2012, Aug). Rudimentary ventricle in univentricular physiology. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(2), 391; author reply 391. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs111>