

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Oportunidades en Hepatología


“El hígado en las cardiopatías congénitas”

Luis Téllez

Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá,
CIBERehd, Madrid

1991: Nacimiento

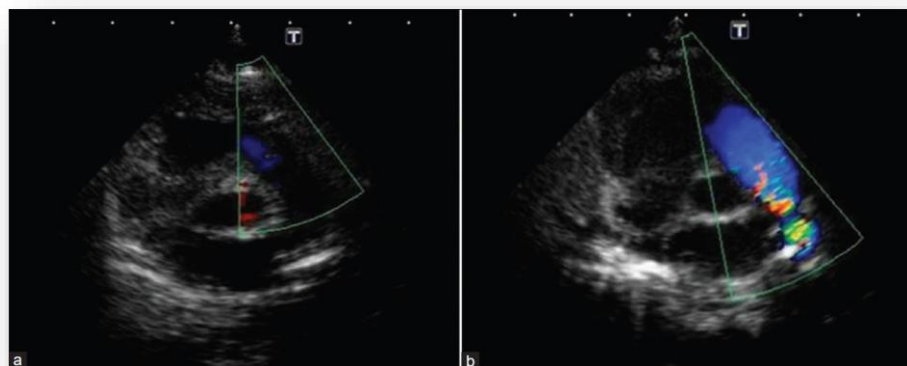


- 
- Cianosis intensa, hipoxemia y policitemia
 - Ingreso en UCI- neonatal
 - Empeoramiento tras los primeros días (cierre del *ductus arterioso*)

1991: Nacimiento

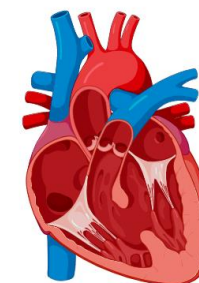


- Cianosis intensa, hipoxemia y policitemia
- Ingreso en UCI- neonatal
- Empeoramiento tras los primeros días (cierre del *ductus arterioso*)



“CORAZÓN UNIVENTRICULAR”

1. Atresia pulmonar
2. Comunicación interventricular
3. Comunicaciones aorto-pulmonares



CIANÓGENAS

FLUJO PULMONAR DISMINUIDO

Tetralogía de Fallot

Atresia tricuspídea

Atresia pulmonar con septo íntegro

Ventrículo único con estenosis pulmonar

FLUJO PULMONAR AUMENTADO

Corazón izquierdo hipoplásico

Drenaje pulmonar venoso anómalo

Trasposición de grandes vasos

Tronco arterial

Ventrículo único

Atresia tricuspídea

NO CIANÓGENAS

FLUJO PULMONAR AUMENTADO

Comunicación interauricular e interventricular

Comunicación interventricular múltiple

Defecto septo atrioventricular

Ductus persistente

Ventana aorto-pulmonar

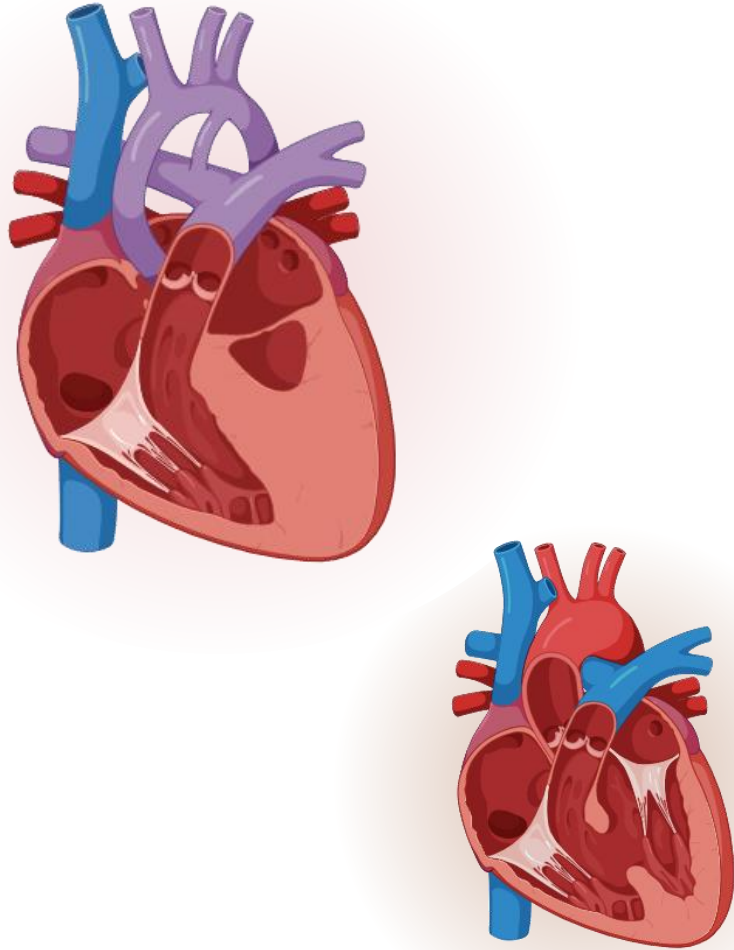
FLUJO PULMONAR NORMAL

1. Afectación del corazón izquierdo:

- Estenosis aórtica
- Coartación aórtica
- Estenosis e insuficiencia mitral
- Cor Inatriatum

2. Afectación del corazón derecho:

- **Estenosis pulmonar**
- **Enfermedad de Ebstein**



- Atresia tricuspídea
- Estenosis/ atresia pulmonar
- Doble salida del ventrículo derecho
- Doble entrada del corazón izquierdo
- Hipoplasia del corazón/ventrículo izquierdo
- Hipoplasia del corazón/ventrículo derecho
- +/- Trasposición de grandes arterias

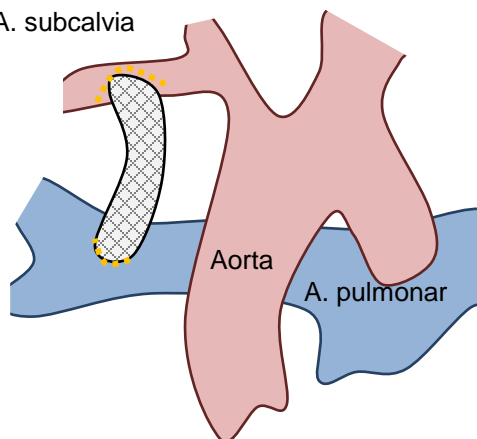
Intervenciones quirúrgicas

1

ESTADIO 1: Paliación neonatal

Mes +2 de vida (1991)

A. subcalvia

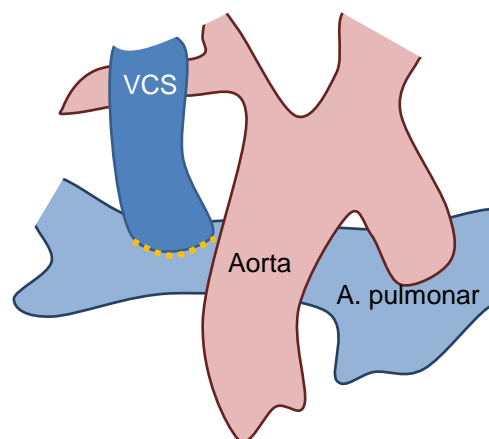


“Blalock-Taussing”

2

ESTADIO 2: Cirugía de Glenn

Año + 5 de vida (1996)

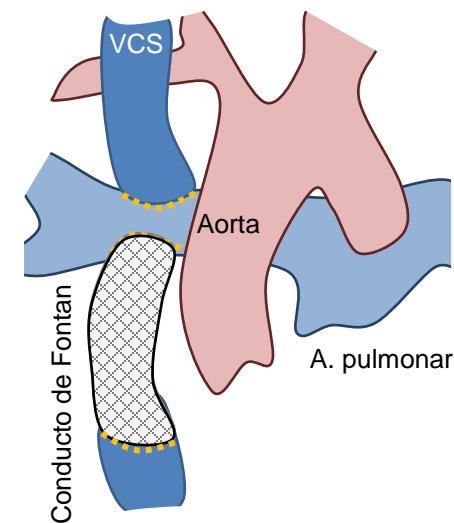


“Glenn bidireccional”

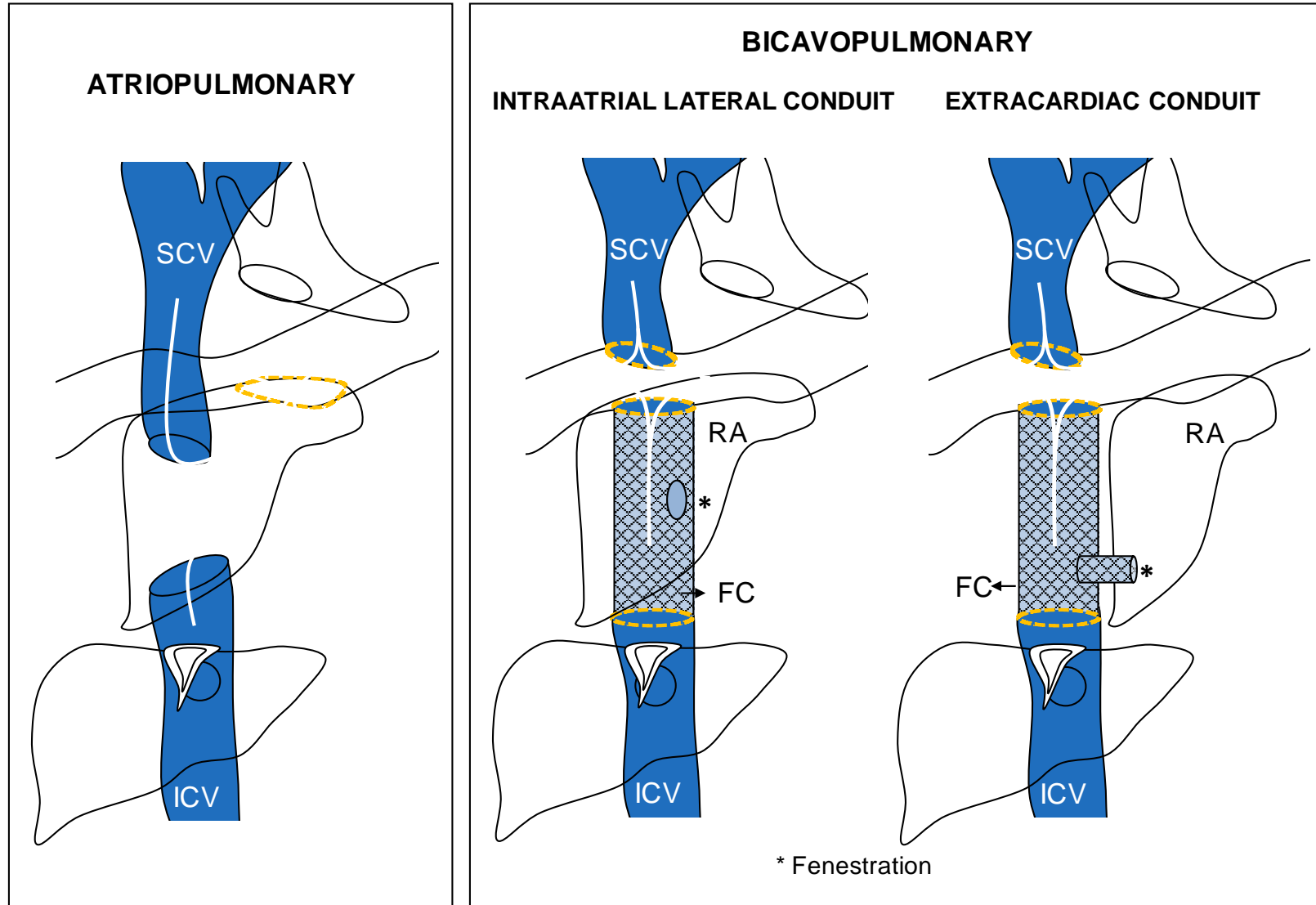
3

ESTADIO 3: Cirugía de Fontan

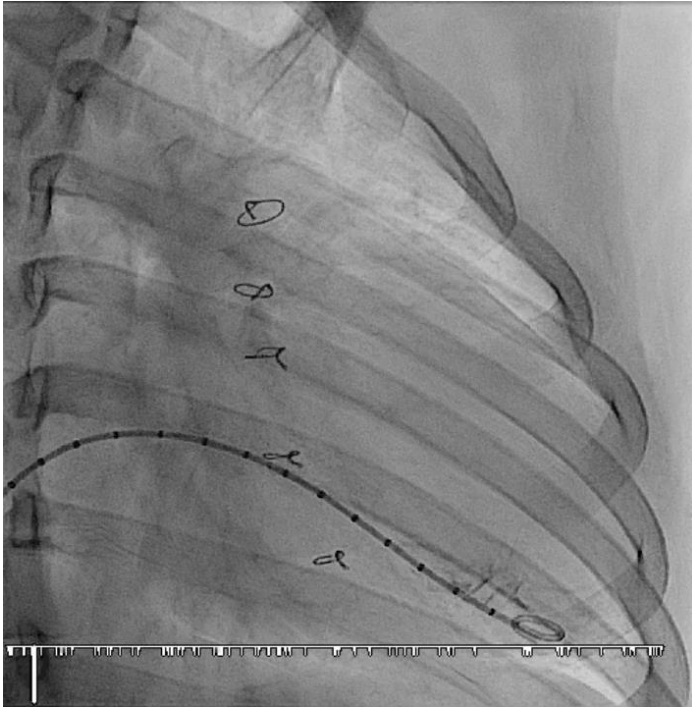
Año + 7 de vida (1998)



“Fontan extracardíaco”

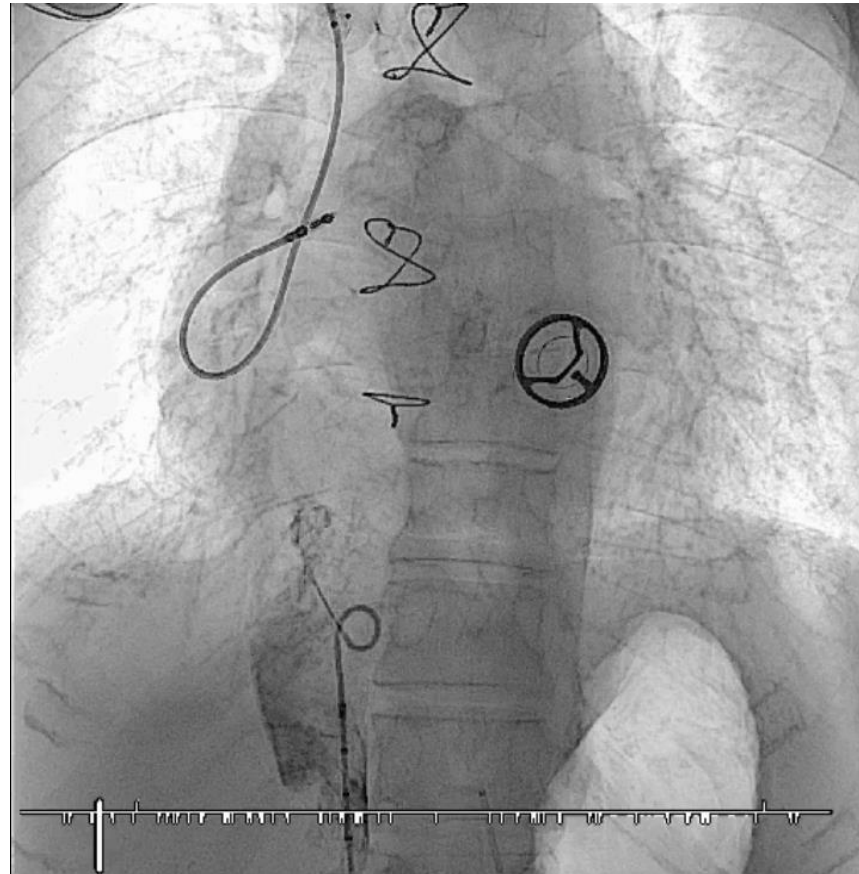


BIVENTRICULAR CIRCULATION

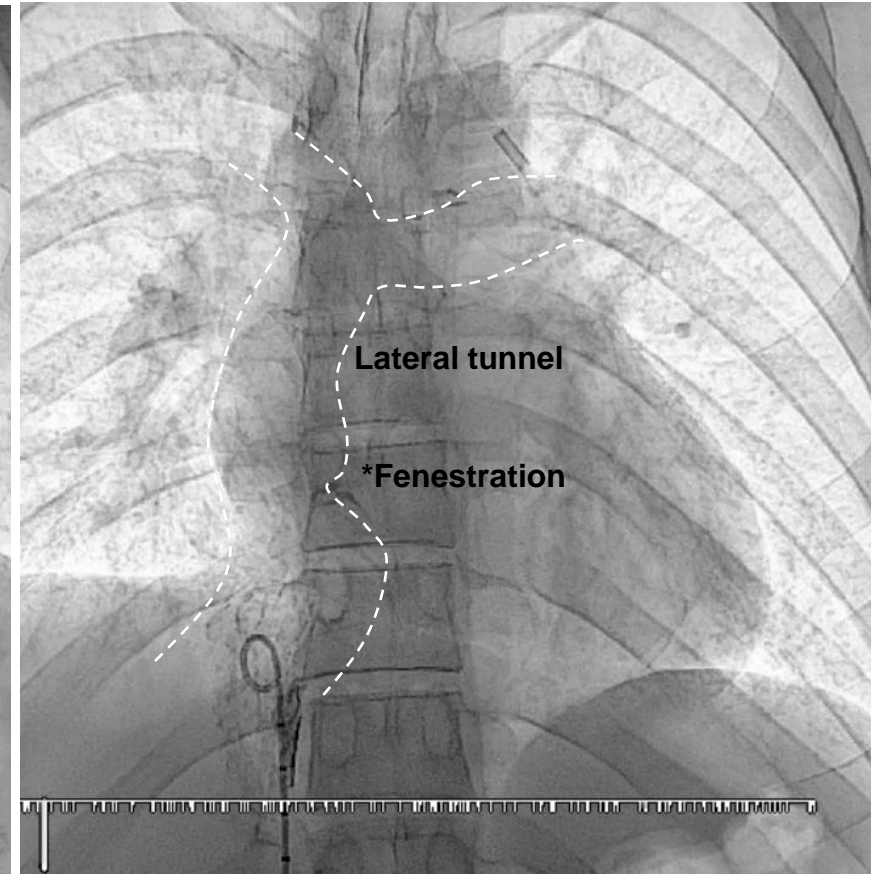


FONTAN CIRCULATION

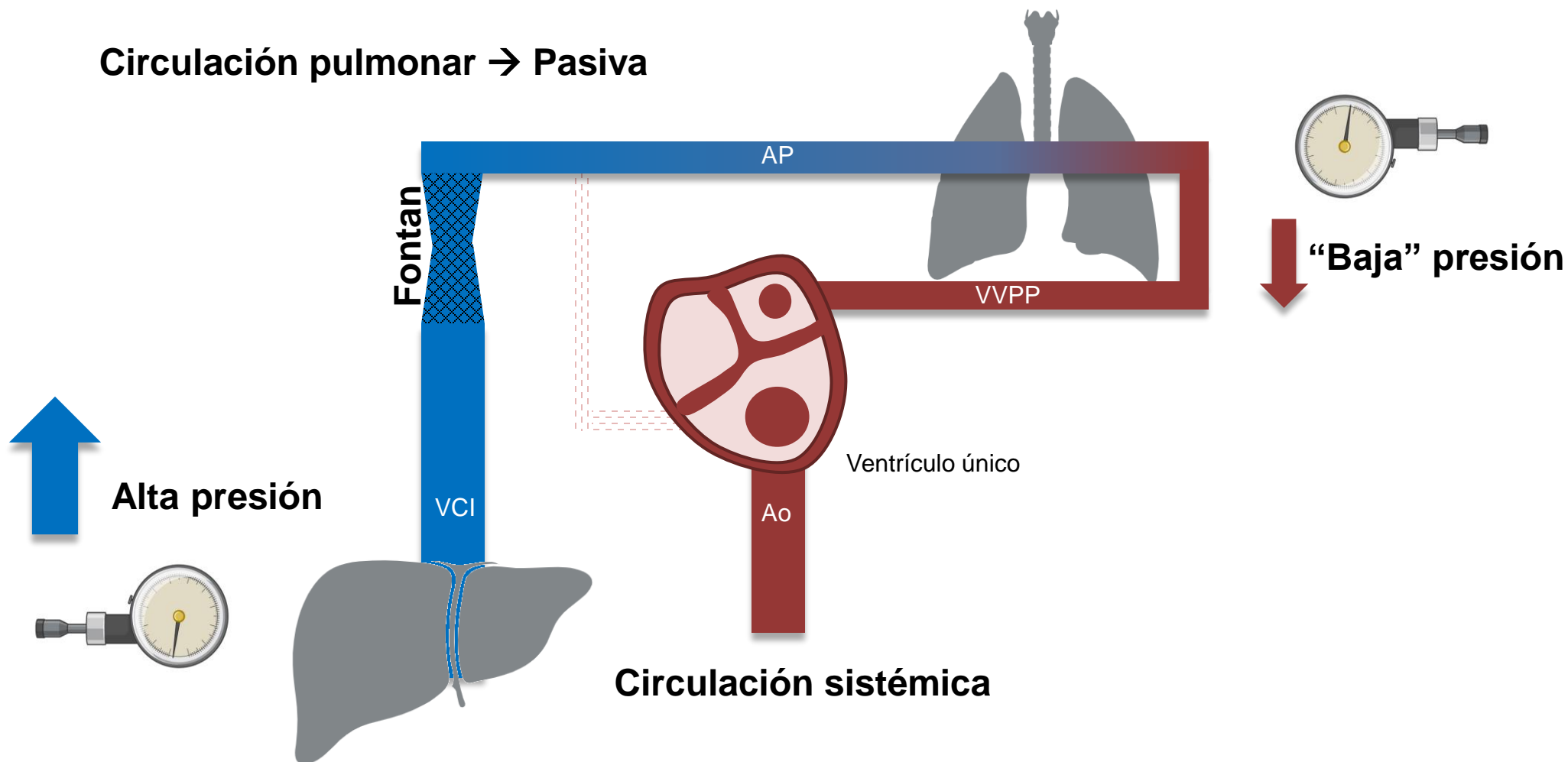
Atriopulmonary variant



Bicavopulmonary variant (Lateral tunnel with Fenestration)



Circulación pulmonar → Pasiva



Marzo 2017

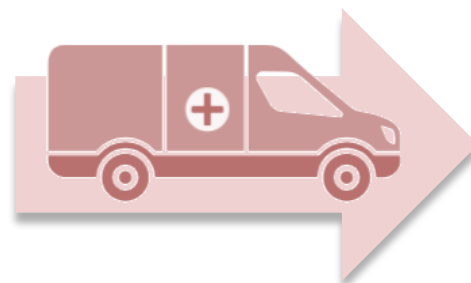


Hemorragia digestiva alta
(Varices esofágicas)

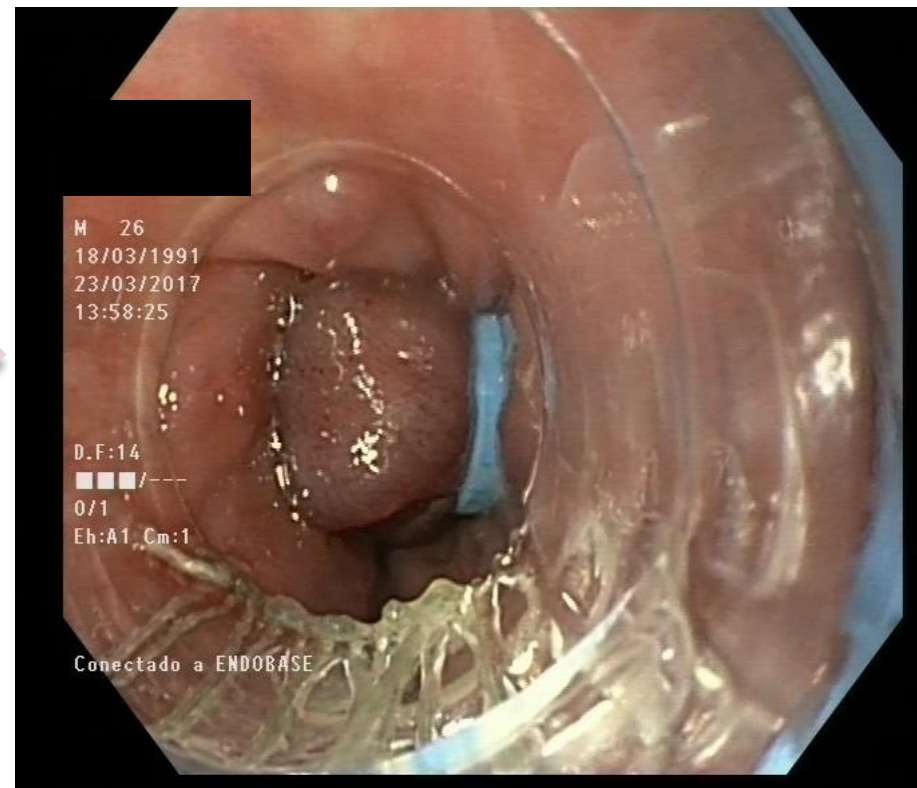
Marzo 2017



Hemorragia digestiva alta
(Varices esofágicas)



Traslado a
H. U. Ramón y Cajal



Ligadura con bandas elásticas
+ Somatostatina iv
+ Ceftriaxona iv

Marzo 2017

Análisis:

Función renal:	Crea. 1,0; Urea 31
Ionograma:	Na 136; K 4,2
Función hepática:	Bil. 1,57 ; AST 30; ALT 19; GGT 140 ; LDH 151; F.A. 140
Proteínas:	Albúmina 3,3 ; Prealbúmina 8; Proteína ligada al retinol <1,25.
Hemograma:	Hb 11,6; Plaquetas 69.500 ; Leucocitos 4470.
Hemostasia:	INR 1,28 (AP 64%)

Estudio etiológico de enfermedad hepática:

Hormonas tiroideas:	TSH: 1,0
Metabolismo del hierro:	Ferritina 66; IST 9%.
Metabolismo del cobre:	Ceruloplasmina 26,6.
Autoinmunidad:	ANA, ASMA, AntiLKM, AMA negativos. Inumoglobulinas, normales.
Serología VHC:	ELISA Negativo
Serología VHB:	AgHBs (-); AcHBs <100; AcHBc (-)
Serología VIH:	ELISA negativo.

Marzo 2017

Ecografía Doppler abdominal



- Bordes hepáticos **nodulares**
- Parénquima muy **irregular**
- **Ascitis moderada**
- **Circulación colateral** periesplénica y perihepática
- **Esplenomegalia**
- **Enlentecimiento de velocidad portal**
- Venas suprahepáticas dilatadas

Marzo 2017

Elastografía de transición (Fibroscan®)

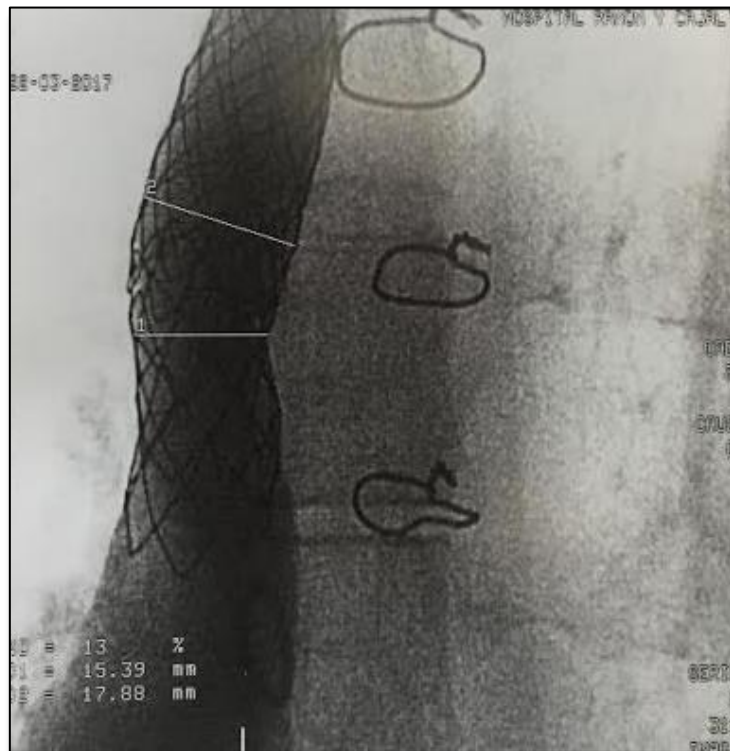


- Bordes hepáticos **nodulares**
- Parénquima muy **irregular**
- **Ascitis moderada**
- **Circulación colateral** periesplénica y perihepática
- **Esplenomegalia**
- **Enlentecimiento de velocidad portal**
- Venas suprahepáticas dilatadas

Rigidez hepática:
35,3 KPa (IQR/med 8%; IQR 5,6 Kpa)

Marzo 2017

Hemodinámica hepática/ sistémica



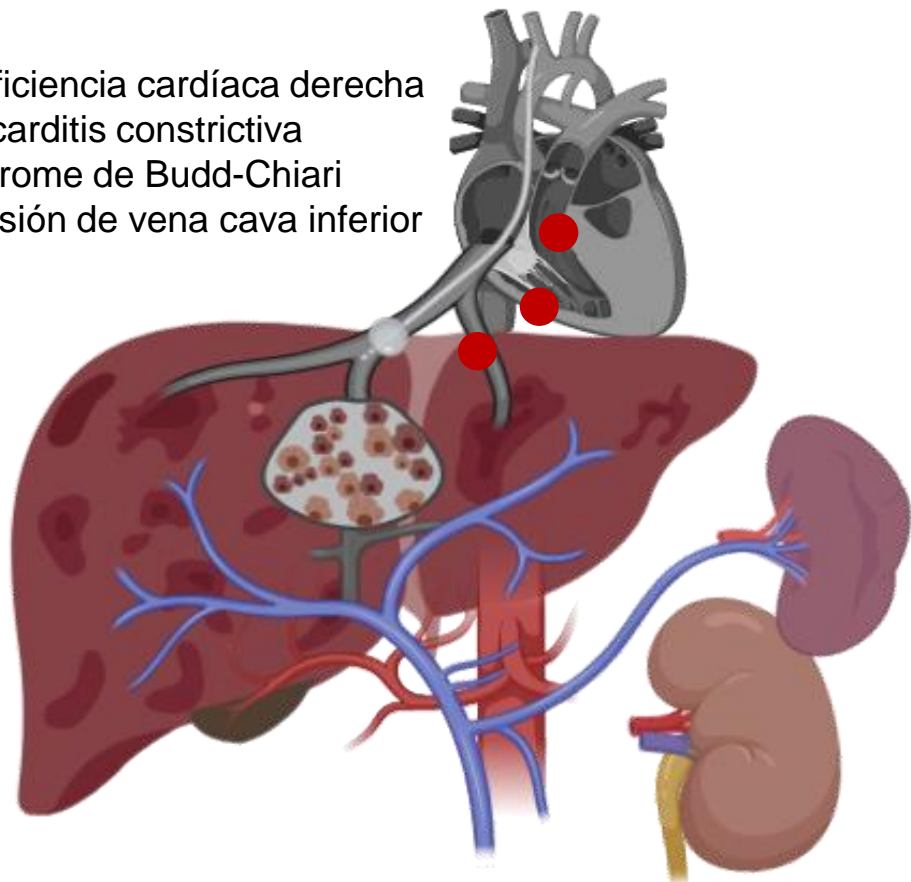
Estenosis del conducto de Fontan
Angioplastia con balón

Presión en circuito de Fontan: 17 mmHg
(hipertensión venosa)

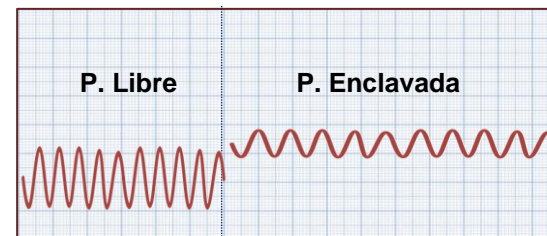
Presión suprahepática libre: 20 mmHg.
Presión suprahepática enclavada: 23 mmHg.

GPVH: 3 mmHg

Insuficiencia cardíaca derecha
Pericarditis constrictiva
Síndrome de Budd-Chiari
Oclusión de vena cava inferior

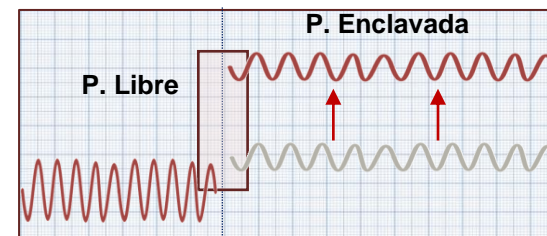


Hipertensión portal
Posthepática



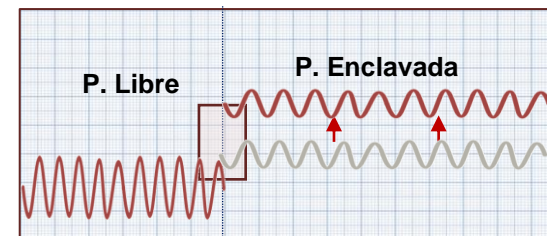
NORMAL

GPVH < 5 mmHg



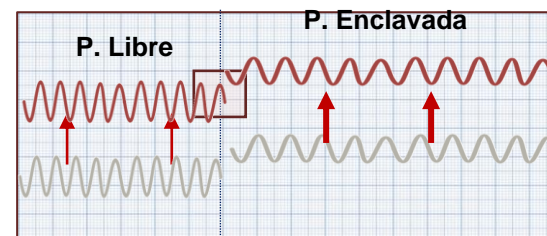
SINUSOIDAL

GPVH > 5 mmHg
HPCS si > 10 mmHg



PRESINUSOIDAL

GPVH < 10 mmHg
Comunicantes venosas

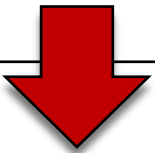


POSTHEPÁTICA

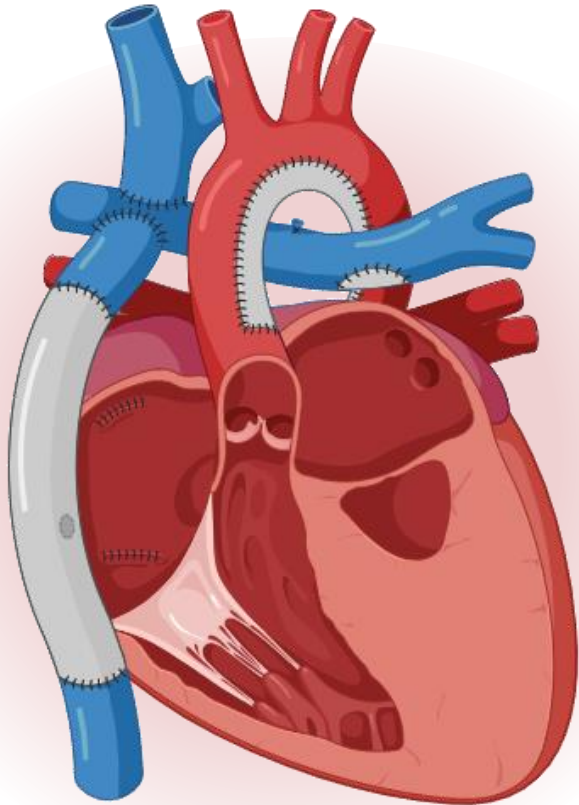
GPVH < 5 mmHg



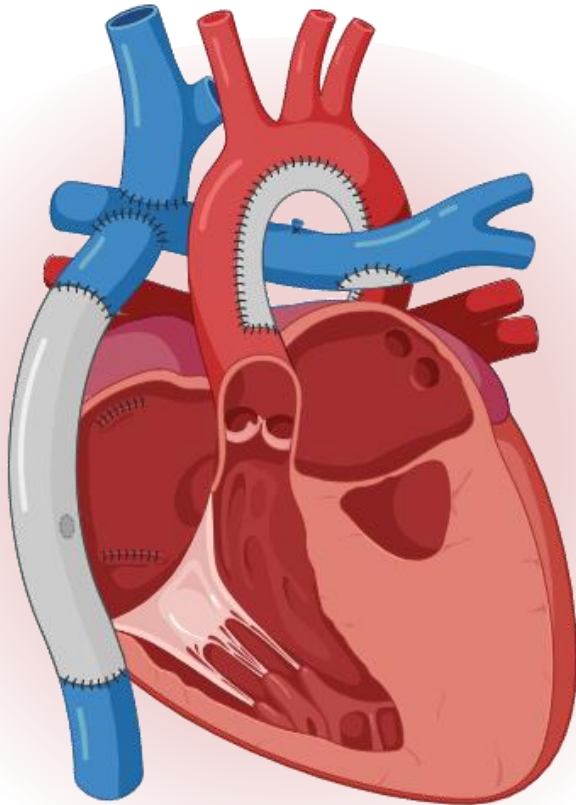
Clínica	Analítica	Ecografía	Elastografía	Hemodinámica
Ascitis Hemorragia por varices	Bil. 1,57 Alb. 3,3 Plaquetas 69500 INR 1,3 (AP 65%)	Bordes nodulares Parénquima heteogéneo Velocidad portal disminuida Esplenomegalia	35,3 KPa	Hipertensión portal postsinusoidal (GVPH 3 mmHg)



Enfermedad hepática avanzada descompensada
Child-Pugh B8
MELD 11



1. ¿Por qué se produce el daño hepático?
2. ¿Se puede predecir el daño hepático?
3. ¿Qué consecuencias tiene el daño hepático?

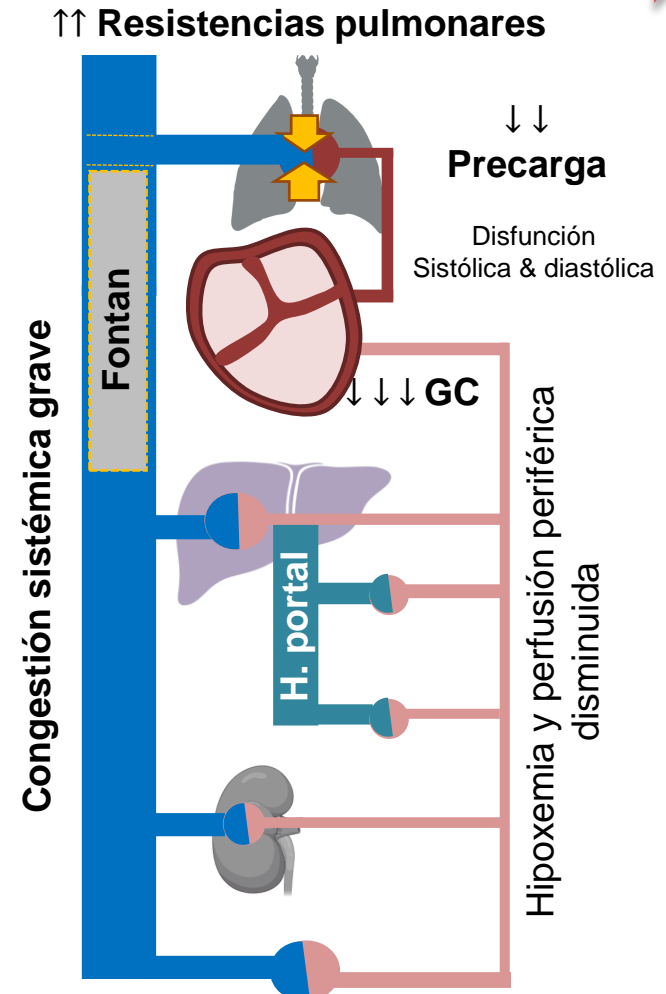
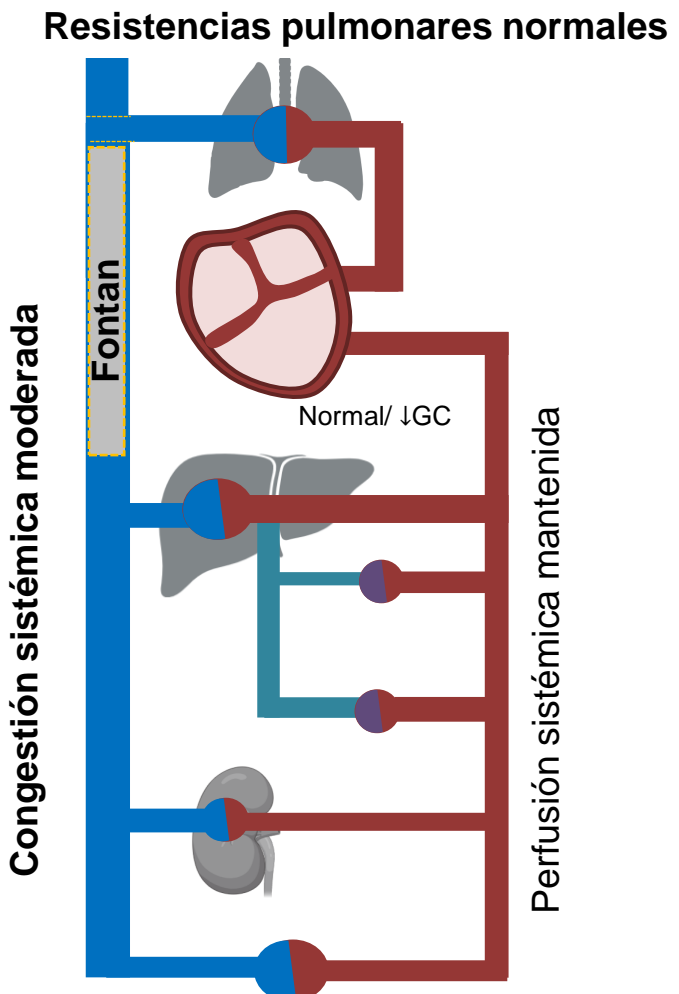
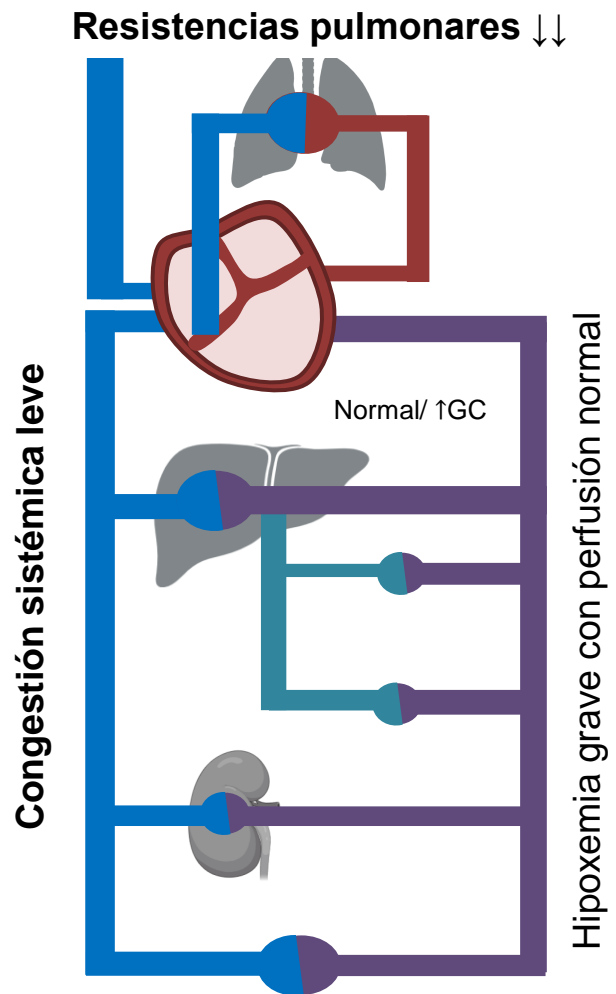


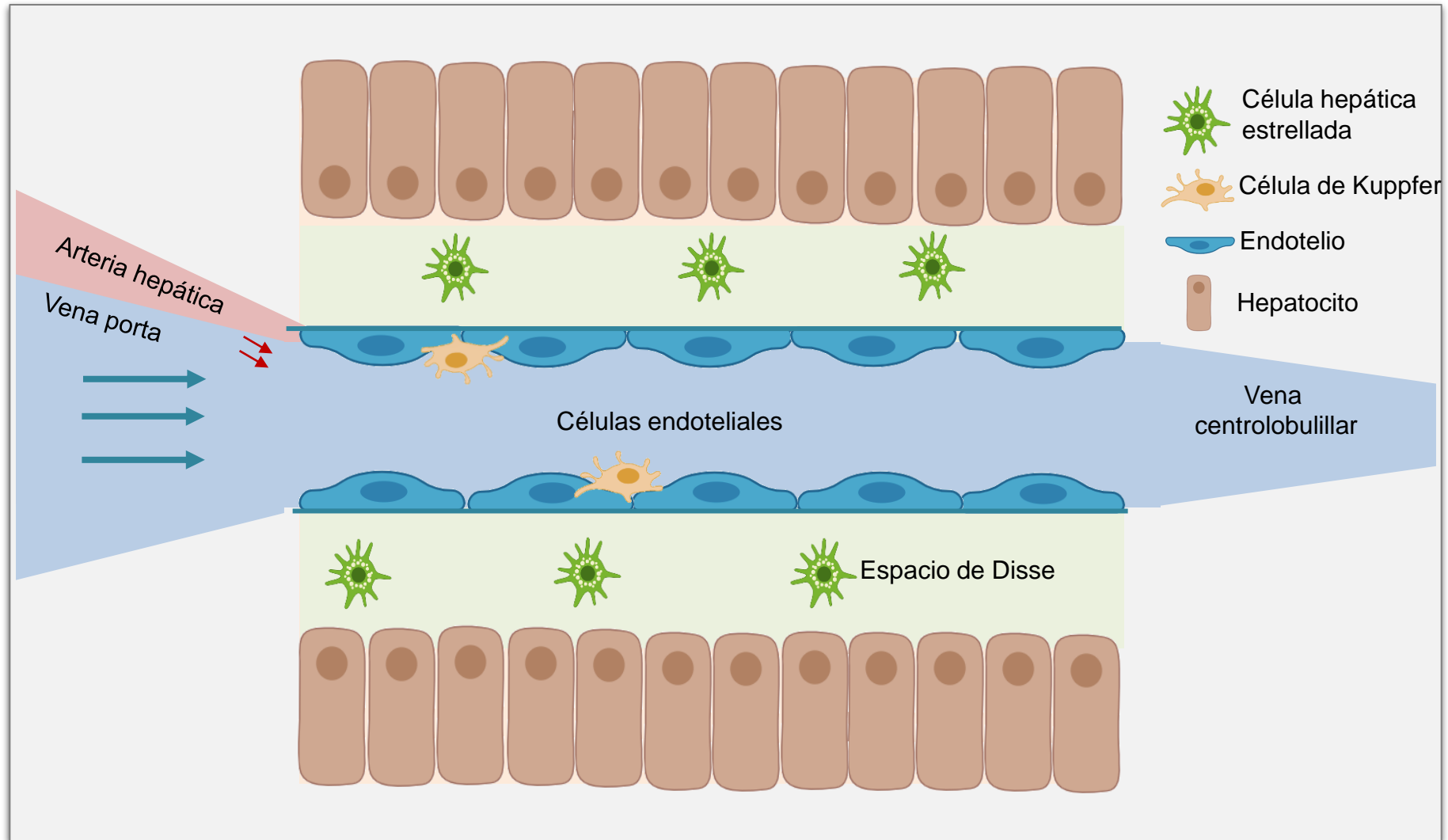
1. **¿Por qué se produce el daño hepático?**
2. ¿Se puede predecir el daño hepático?
3. ¿Qué consecuencias tiene el daño hepático?

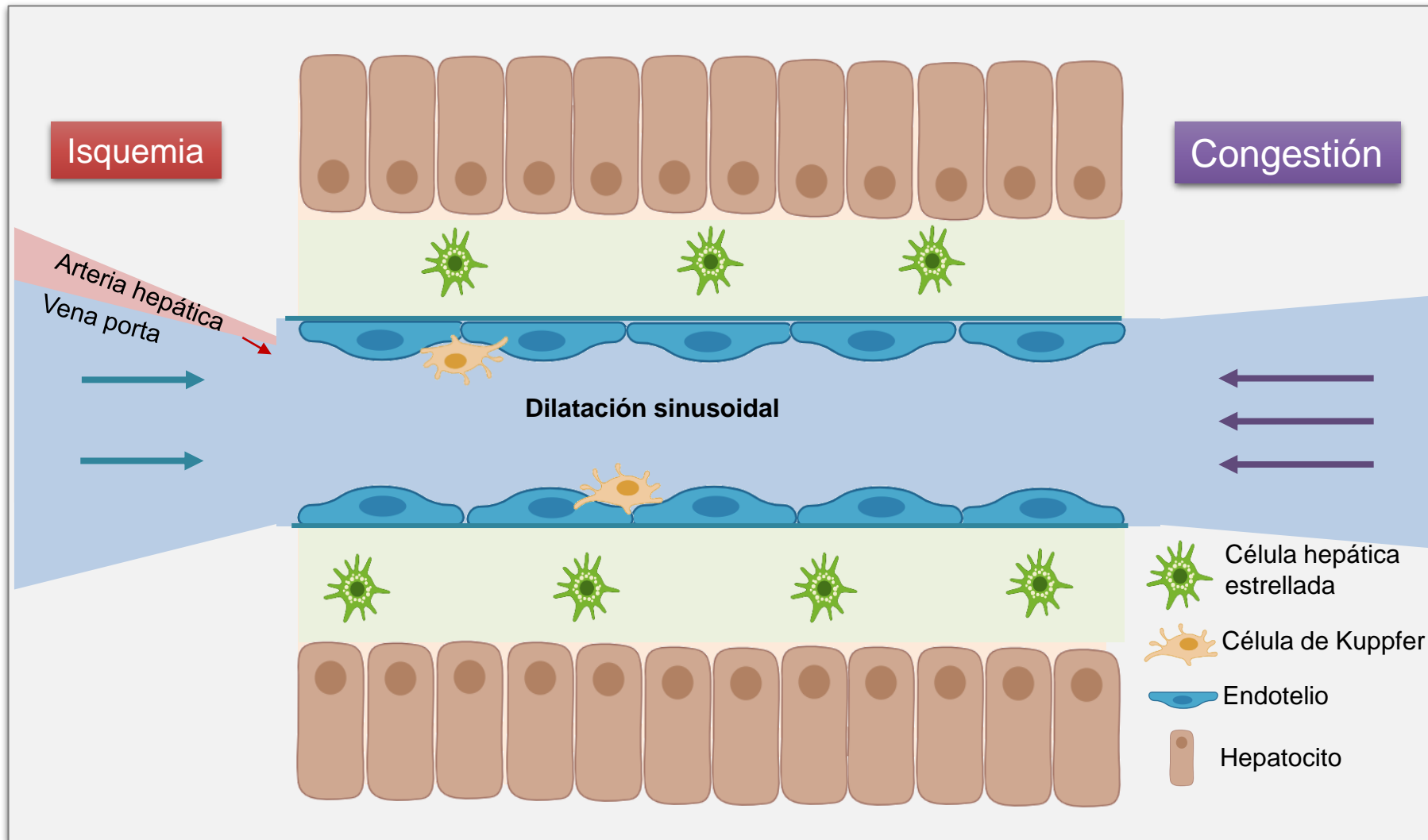
Circulación pre-Fontan

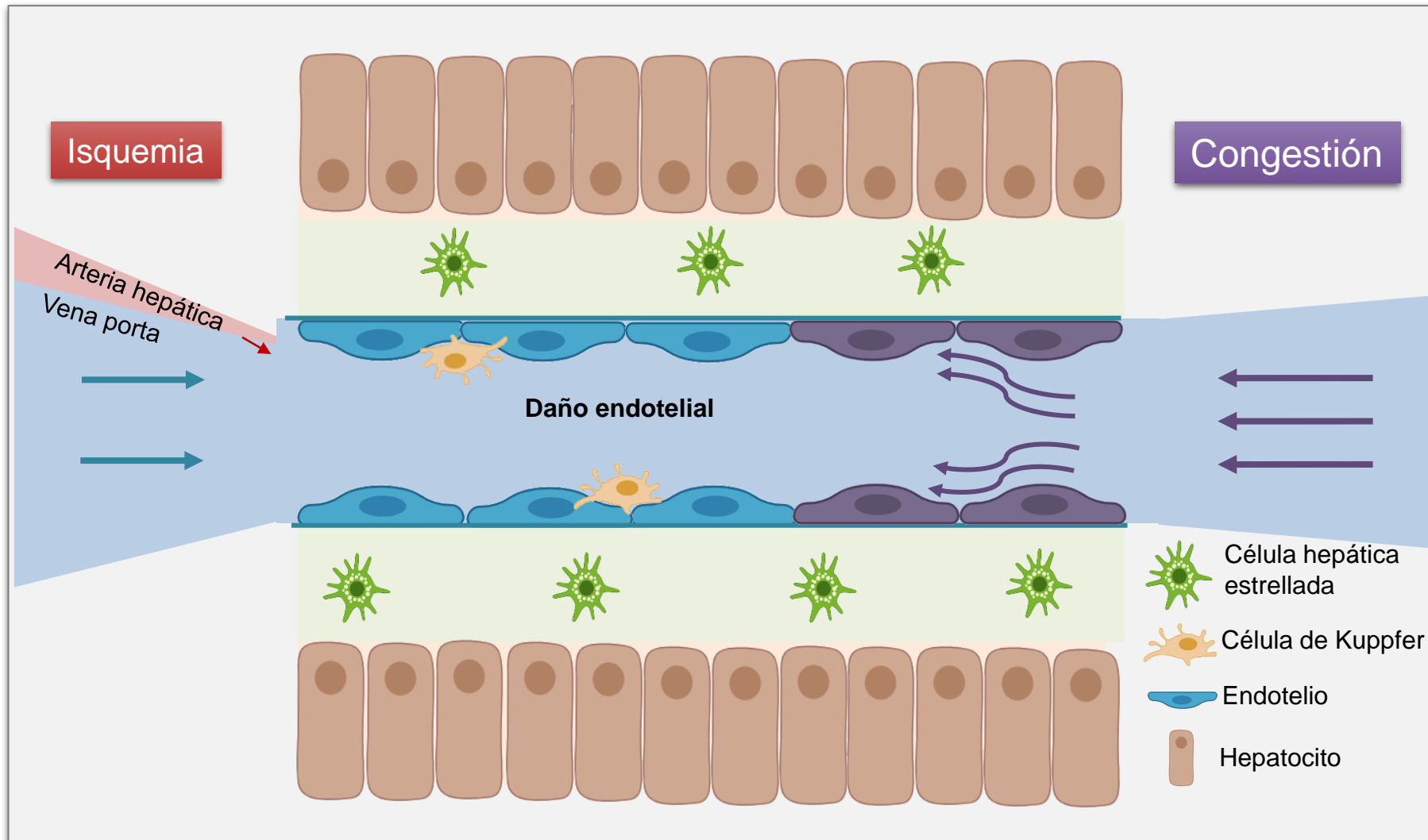
Fontan "funcionante"

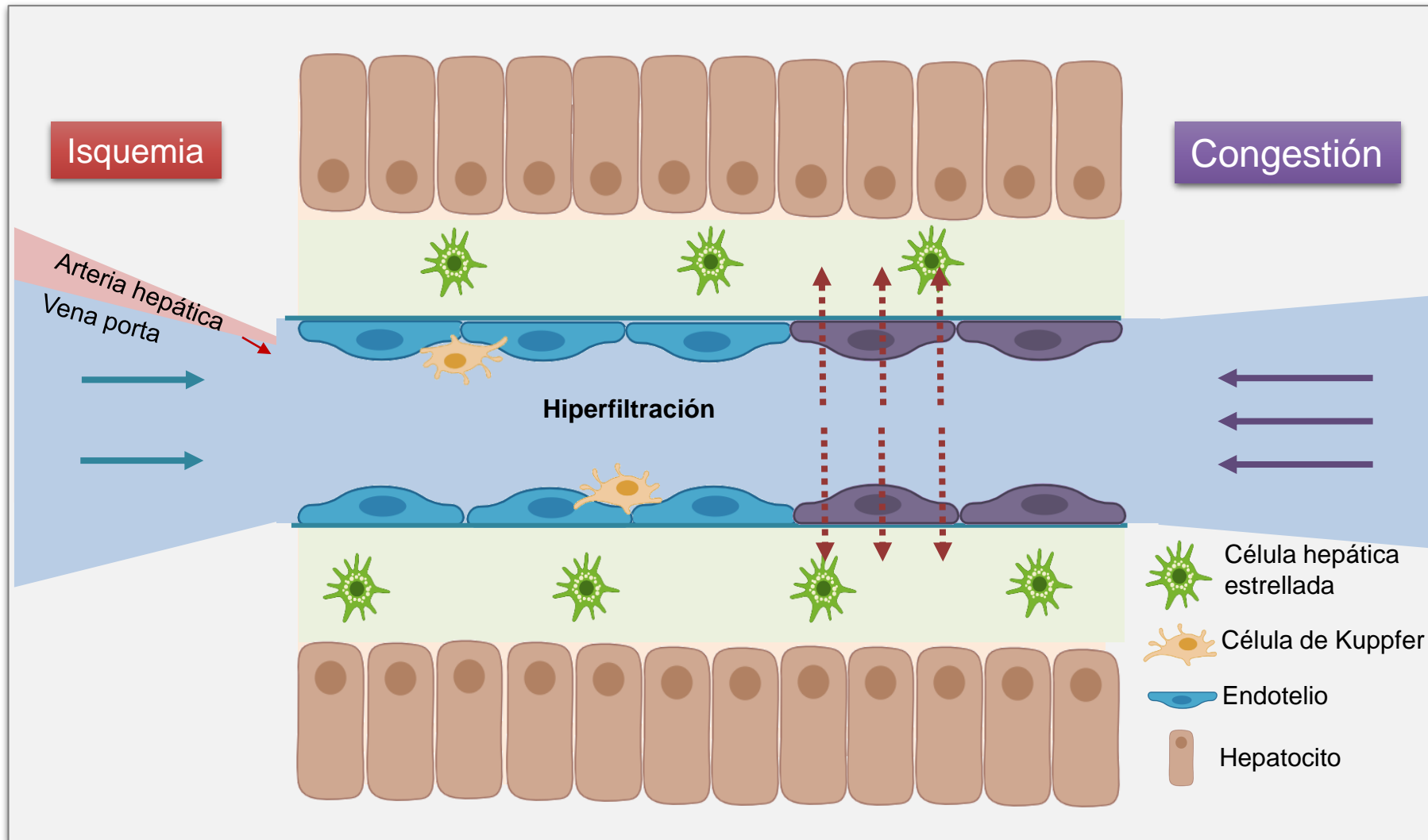
"Fracaso" del Fontan

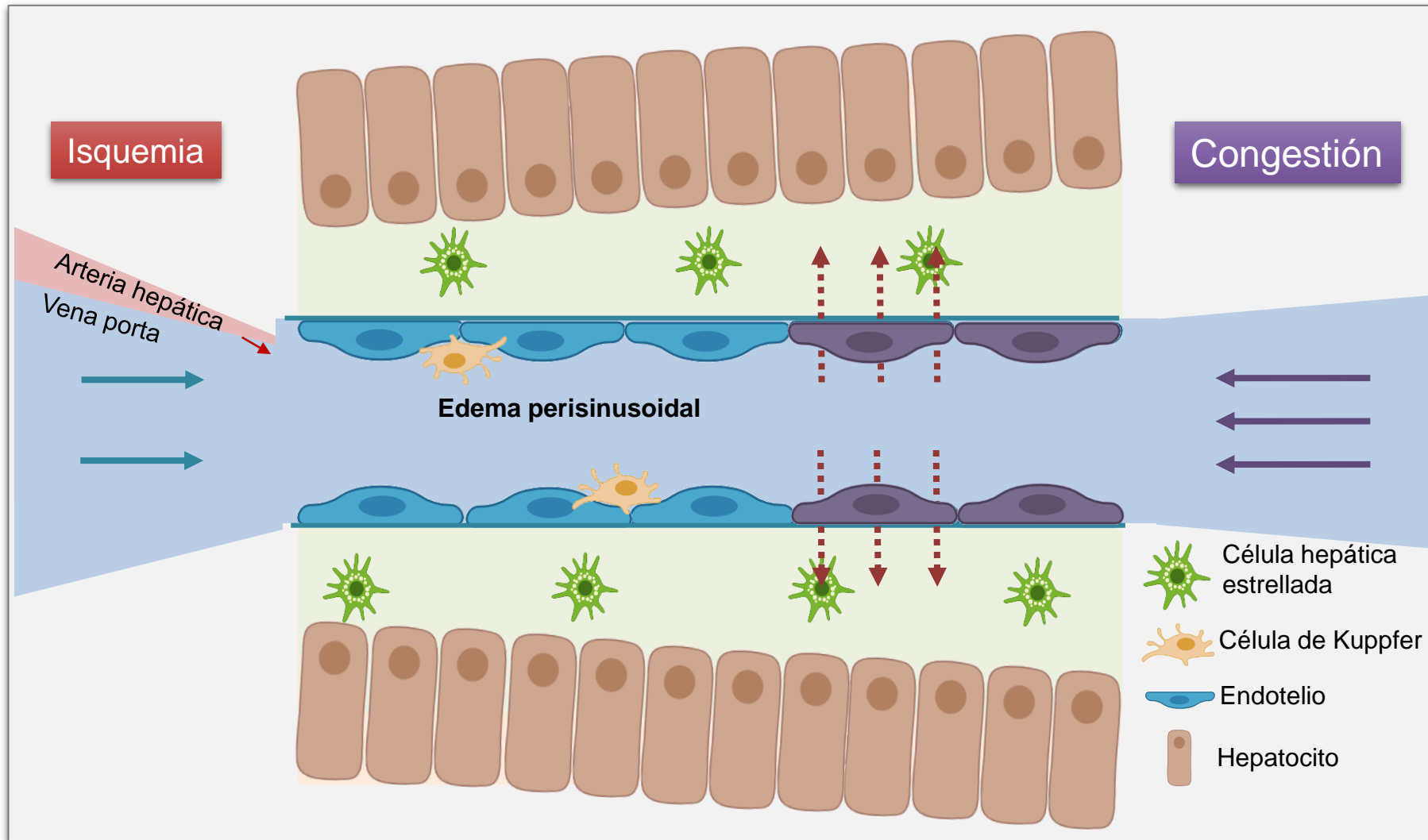


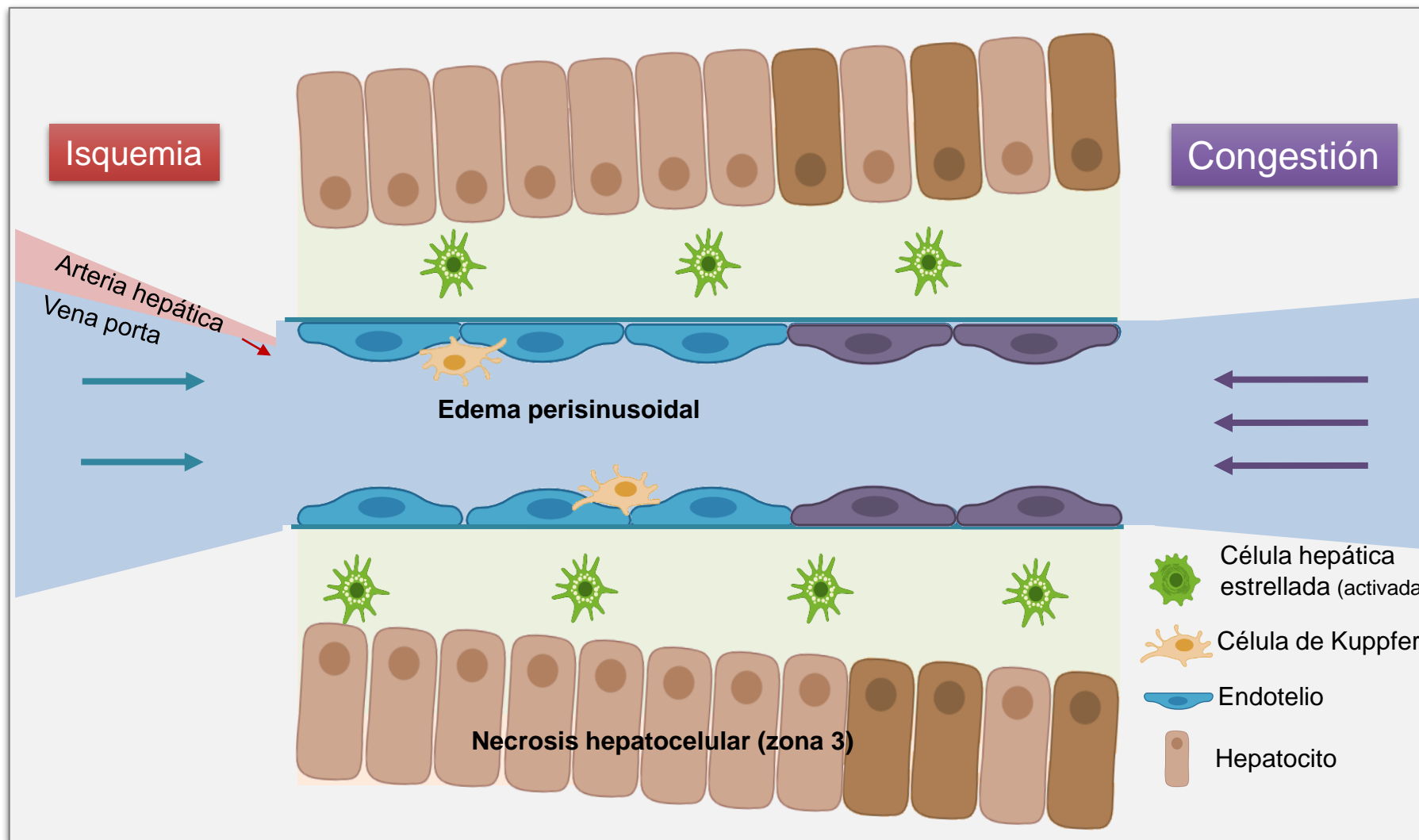


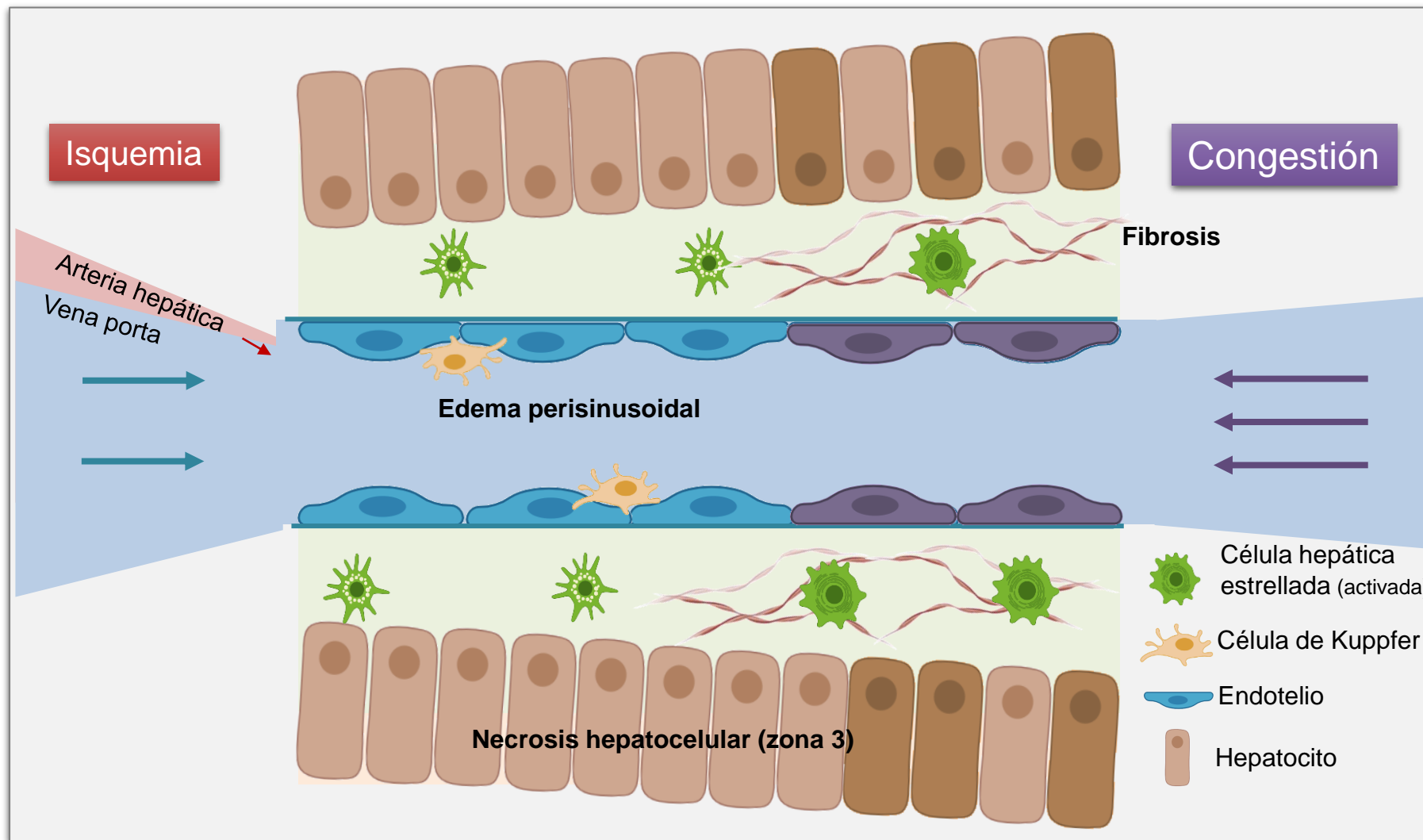










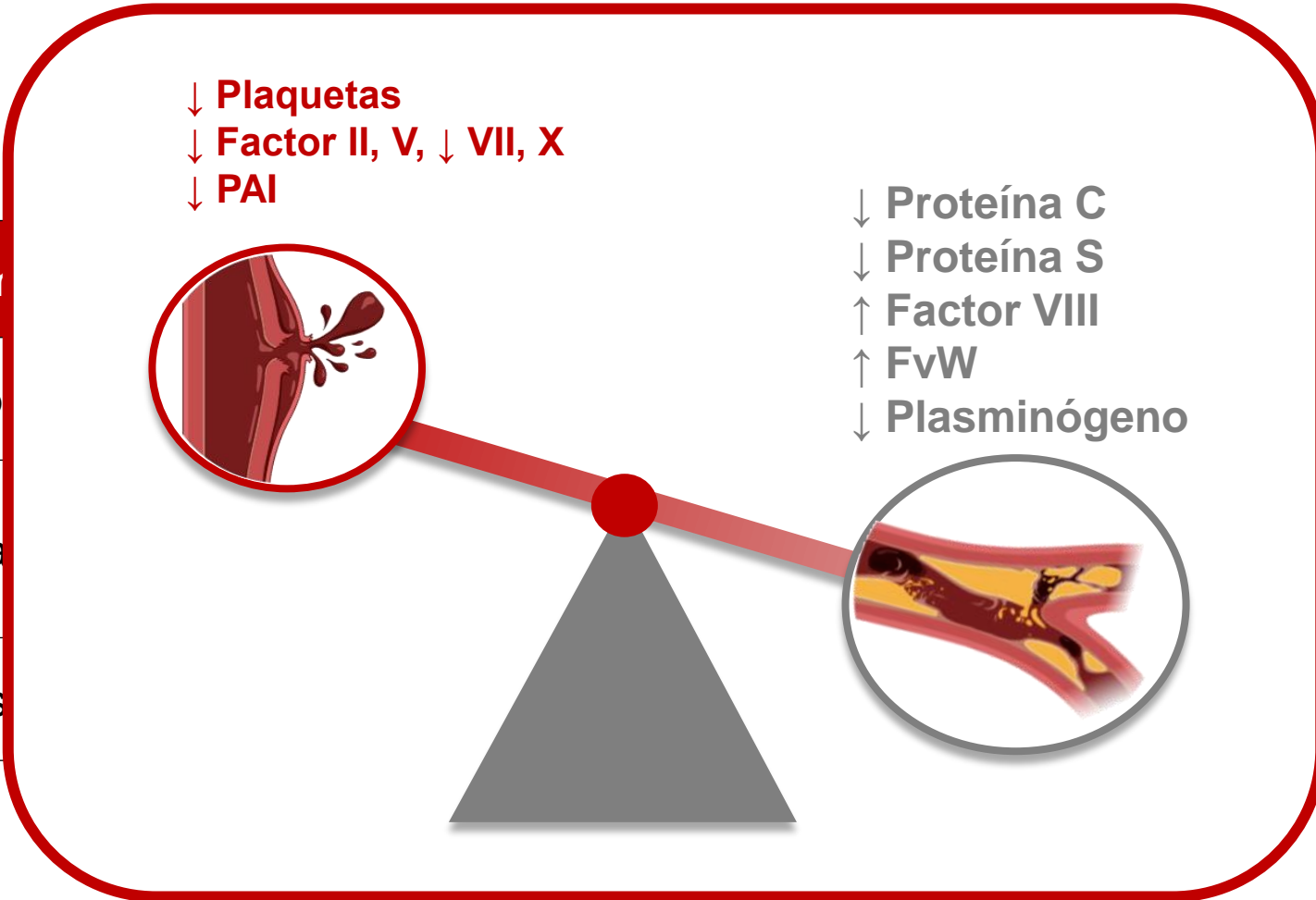


N=48 pacientes
10 (trombosis)
38 (sin trombosis)

Fase de la hemostasia	Alteración prohemostática	Alteración antihemostática
Hemostasia primaria	↑↑↑ F. vonWillebrand	↓↓ Plaquetas
Coagulación sanguínea	↓↓ Antitrombina ↓↓ Proteínas C y S ↑ Factor VIII	↓↓ Factores de la coagulación (II, V, VII, IX, X)
Fibrinolisis	↓↓ Plasminógeno	↓ Inhibidor de la plasmina

N=48 pacientes
 10 (trombosis)
 38 (sin trombosis)

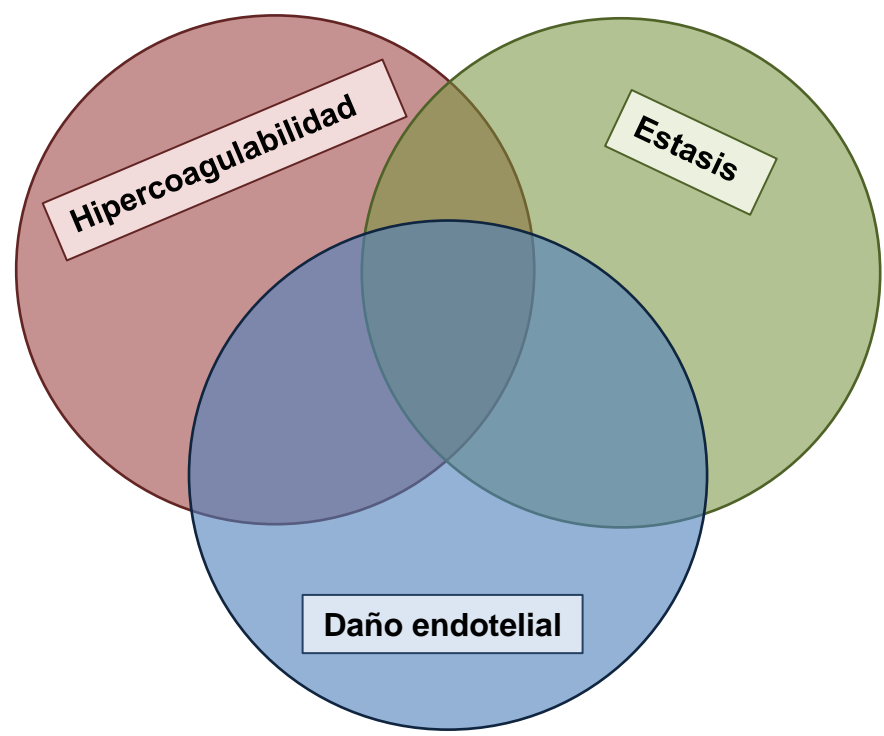
Fase de la hem
Hemostasia p
Coagulación sa
Fibrinolisis



ostática
S
agulación (X)
asmina

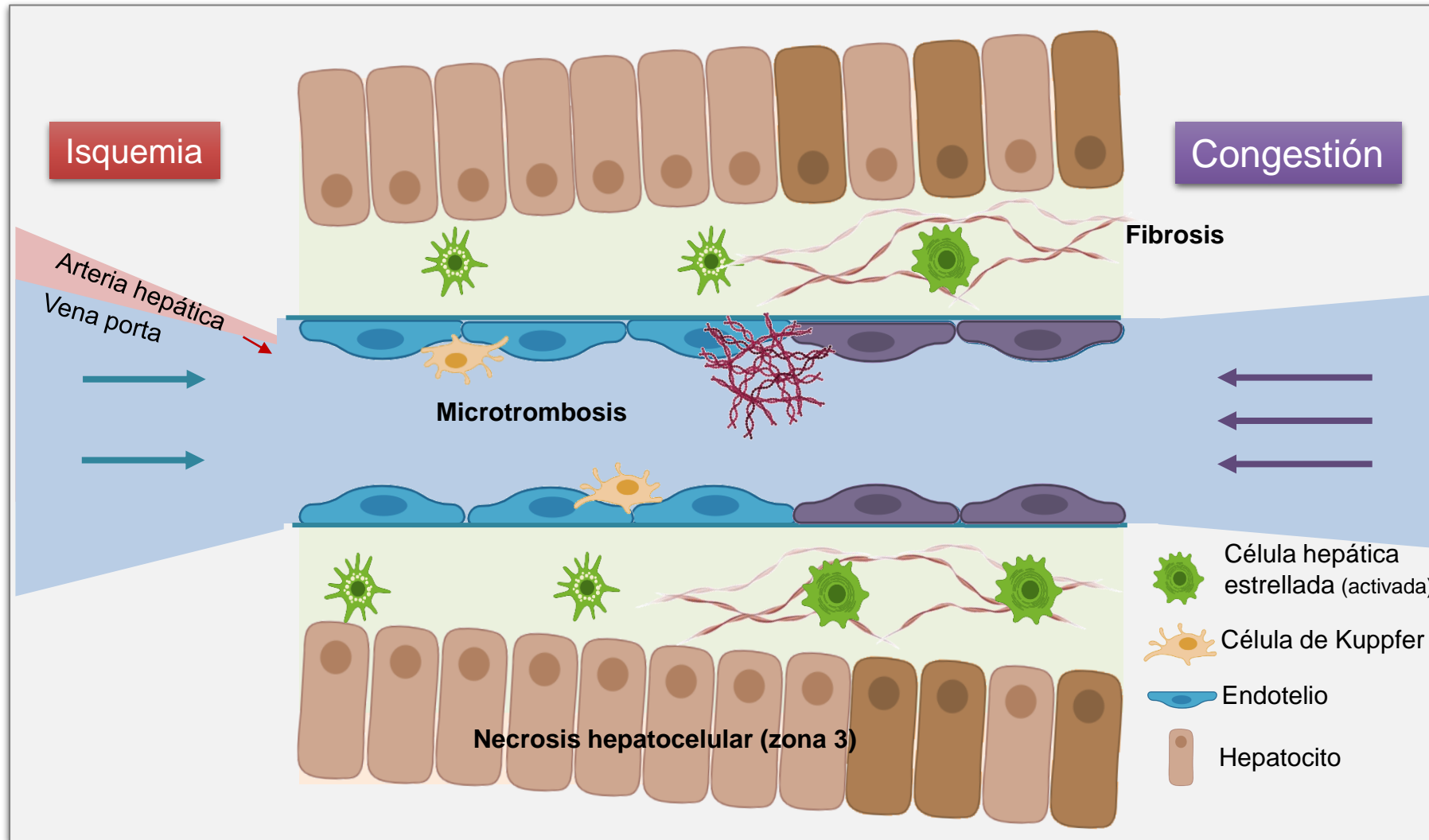
N=48 pacientes
10 (trombosis)
38 (sin trombosis)

Tríada de Virchow



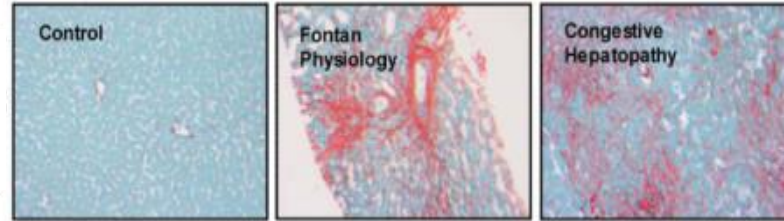
Fase de la hem
Hemostasia p
Coagulación sa
Fibrinolisis

ostática
s
agulación (X)
asmina

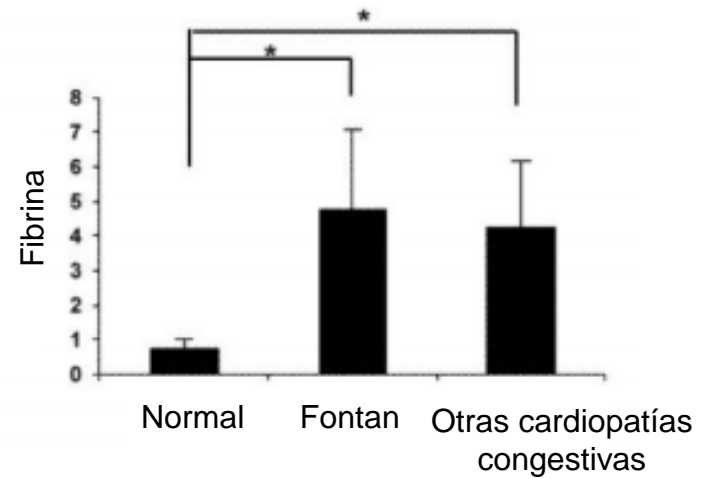




Tinción
rojo sirio

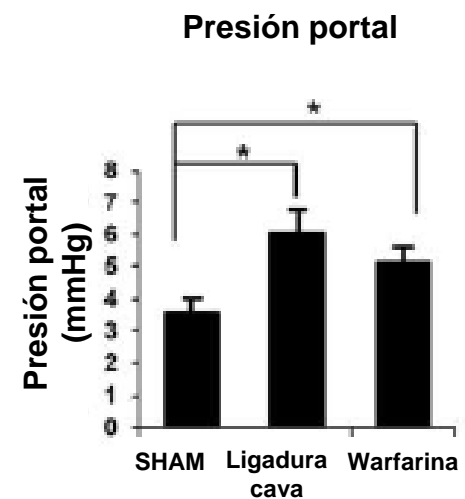
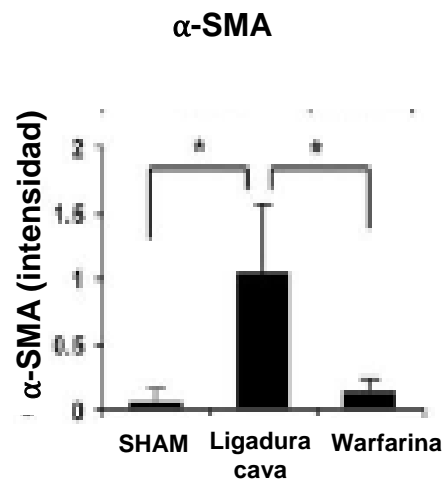
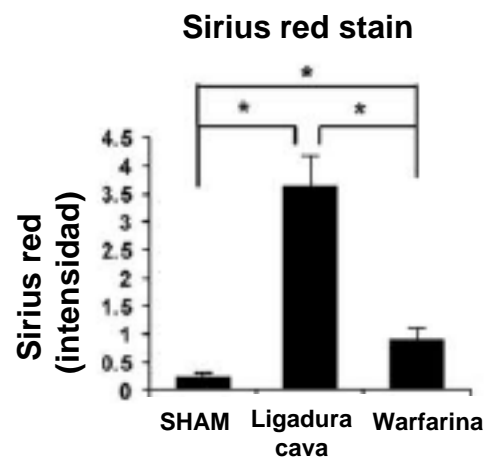
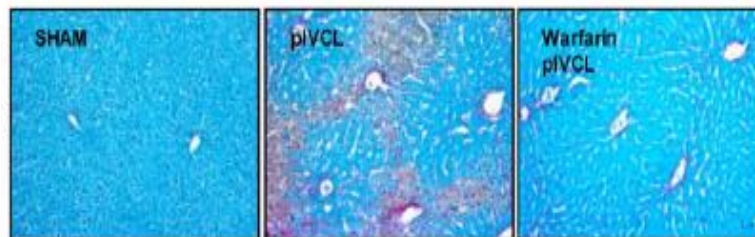


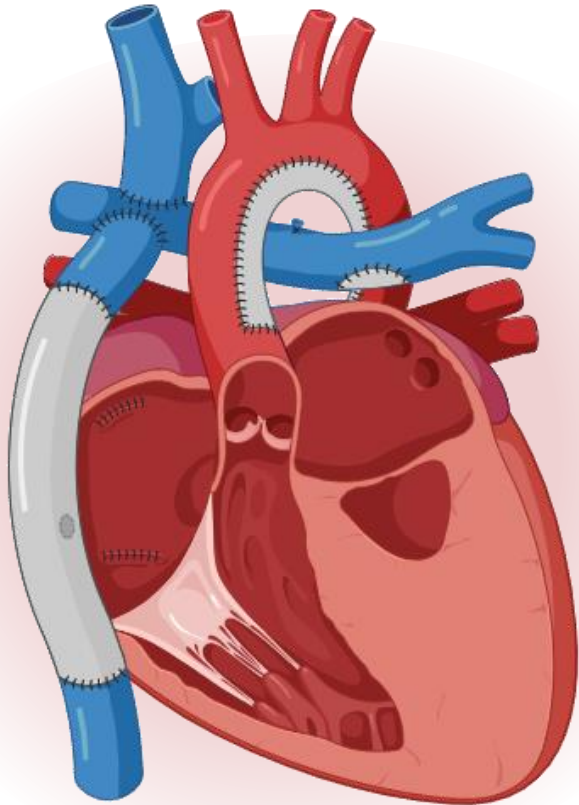
Intensidad de fibrina



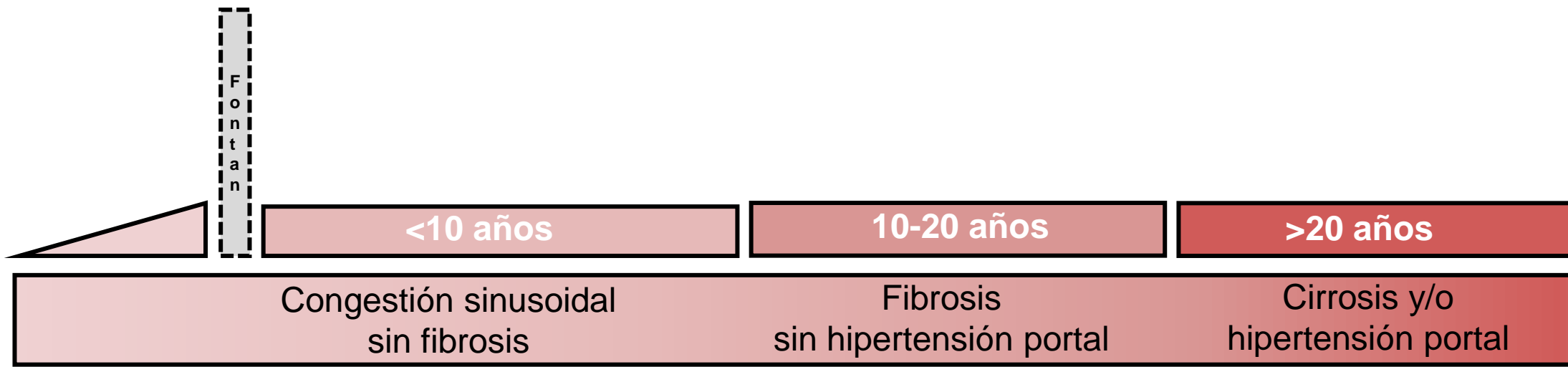


Sirius red stain

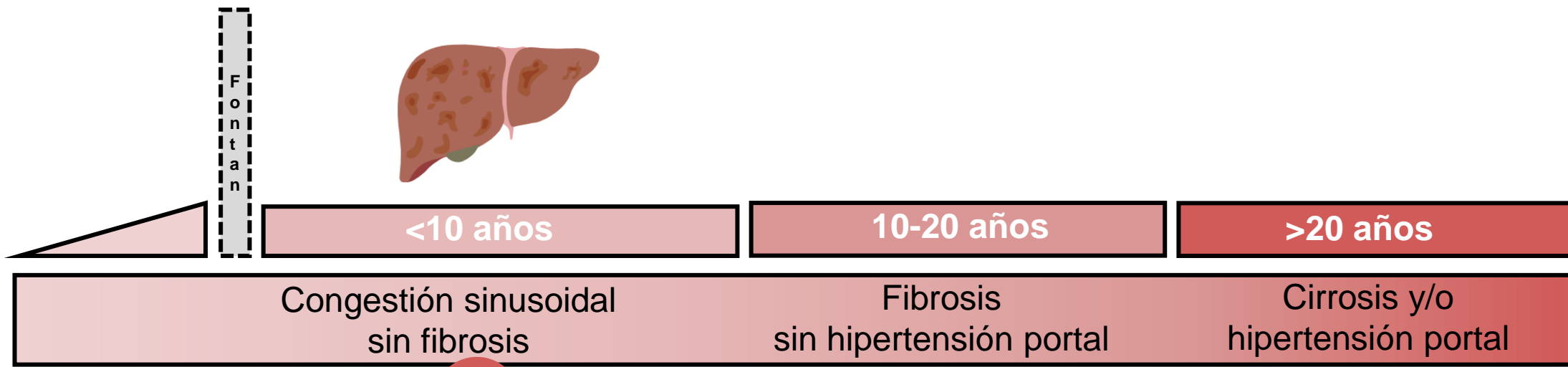




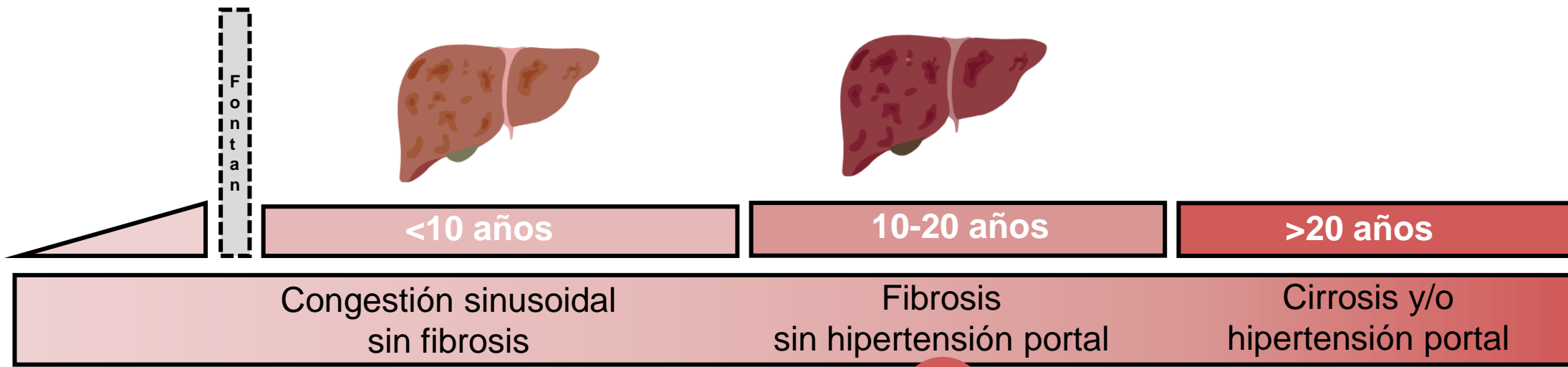
1. ¿Por qué se produce el daño hepático?
2. **¿Se puede predecir el daño hepático?**
3. ¿Qué consecuencias tiene el daño hepático?



	<10 años	10-20 años	>20 años
	Congestión sinusoidal sin fibrosis	Fibrosis sin hipertensión portal	Cirrosis y/o hipertensión portal
Clínica	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Ascitis Varices esofágicas (hemorragia) Carcinoma hepatocelular
Analítica	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT ↑ AST-ALT (x3-5-fold) (30%)	Hipoalbuminemia Plaquetopenia ↑↑↑ INR
Histología	Dilatación sinusoidal en zona 3 Necrosis hemorrágica en zona 3	Necrosis en zona 3 Fibrosis perisinusoidal Nódulos regenerativos	Fibrosis en puentes “centro-centrales” Nódulos regenerativos

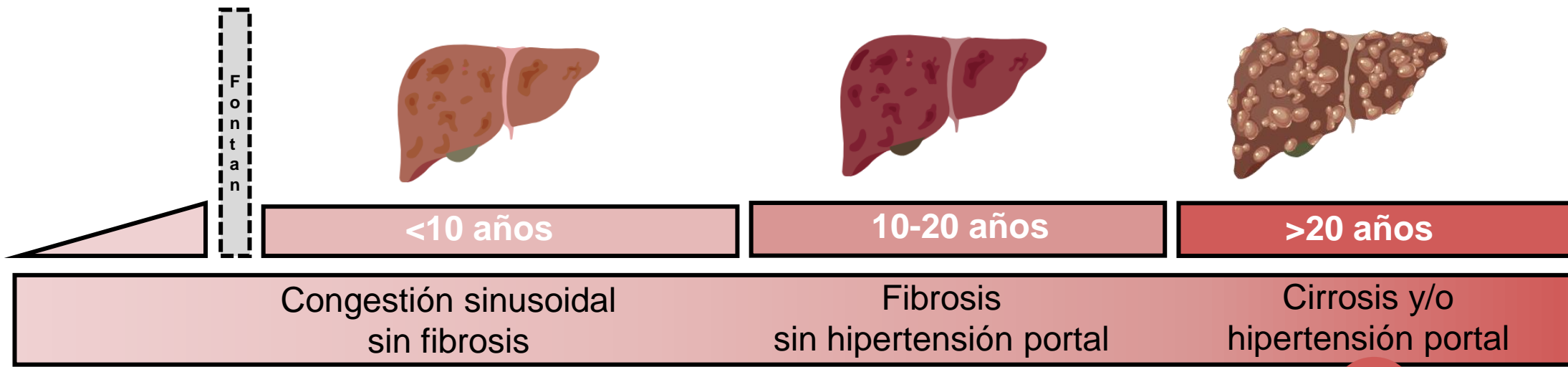


	1		
Clínica	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Ascitis Varices esofágicas (hemorragia) Carcinoma hepatocelular
Analítica	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT ↑ AST-ALT (x3-5-fold) (30%)	Hipoalbuminemia Plaquetopenia ↑↑↑ INR
Histología	Dilatación sinusoidal en zona 3 Necrosis hemorrágica en zona 3	Necrosis en zona 3 Fibrosis perisinusoidal Nódulos regenerativos	Fibrosis en puentes "centro-centrales" Nódulos regenerativos



	<10 años	10-20 años	>20 años
	Congestión sinusoidal sin fibrosis	Fibrosis sin hipertensión portal	Cirrosis y/o hipertensión portal
Clínica	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Ascitis Varices esofágicas (hemorragia) Carcinoma hepatocelular
Analítica	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT ↑ AST-ALT (x3-5-fold) (30%)	Hipoalbuminemia Plaquetopenia ↑↑↑ INR
Histología	Dilatación sinusoidal en zona 3 Necrosis hemorrágica en zona 3	Necrosis en zona 3 Fibrosis perisinusoidal Nódulos regenerativos	Fibrosis en puentes "centro-centrales" Nódulos regenerativos

2



	<10 años	10-20 años	>20 años
	Congestión sinusoidal sin fibrosis	Fibrosis sin hipertensión portal	Cirrosis y/o hipertensión portal
Clínica	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Asintomático Hepatomegalia dolorosa (53%) Reflujo hepatoyugular	Ascitis Varices esofágicas (hemorragia) Carcinoma hepatocelular
Analítica	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT	Hiperbilirrubinemia indirecta ↑↑↑ GGT ↑ AST-ALT (x3-5-fold) (30%)	Hipoalbuminemia Plaquetopenia ↑↑↑ INR
Histología	Dilatación sinusoidal en zona 3 Necrosis hemorrágica en zona 3	Necrosis en zona 3 Fibrosis perisinusoidal Nódulos regenerativos	Fibrosis en puentes “centro- centrales” Nódulos regenerativos

3

Factores de riesgo de enfermedad hepática avanzada

Elevación de la presión sistémica ($r=0.83$, $p<0.01$)

Duración del Fontan ($r=0.75$, $p=0.01$)

Disminución ventricular ($p=0.02$)

Arritmia ($p<0.01$)

Disfunción sinusal ($p=0.03$)

Trombosis del canal de Fontan ($p=0.02$)

Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo ($p=0.01$)

Cirugía atriopulmonar ($p=0.02$) * Controvertido

Amiodarona

Infección por VHC (trasfusiones <1992)

Enteropatía pierdeproteínas ($p<0.05$)

Factores de riesgo de enfermedad hepática avanzada

Elevación de la presión sistémica ($r=0.83$, $p<0.01$)

Duración del Fontan ($r=0.75$, $p=0.01$)

Disminución ventricular ($p=0.02$)

Arritmia ($p<0.01$)

Disfunción sinusal ($p=0.03$)

Trombosis del canal de Fontan ($p=0.02$)

Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo ($p=0.01$)

Cirugía atriopulmonar ($p=0.02$) * Controvertido

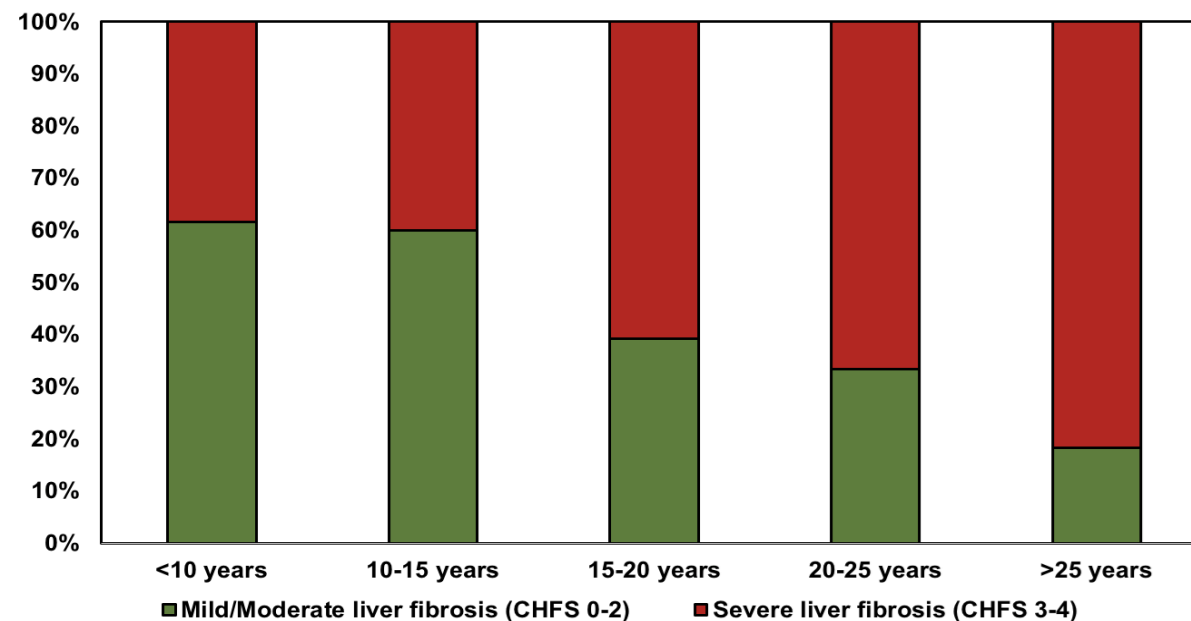
Amiodarona

Infección por VHC (trasfusiones <1992)

Enteropatía pierdeproteínas ($p<0.05$)

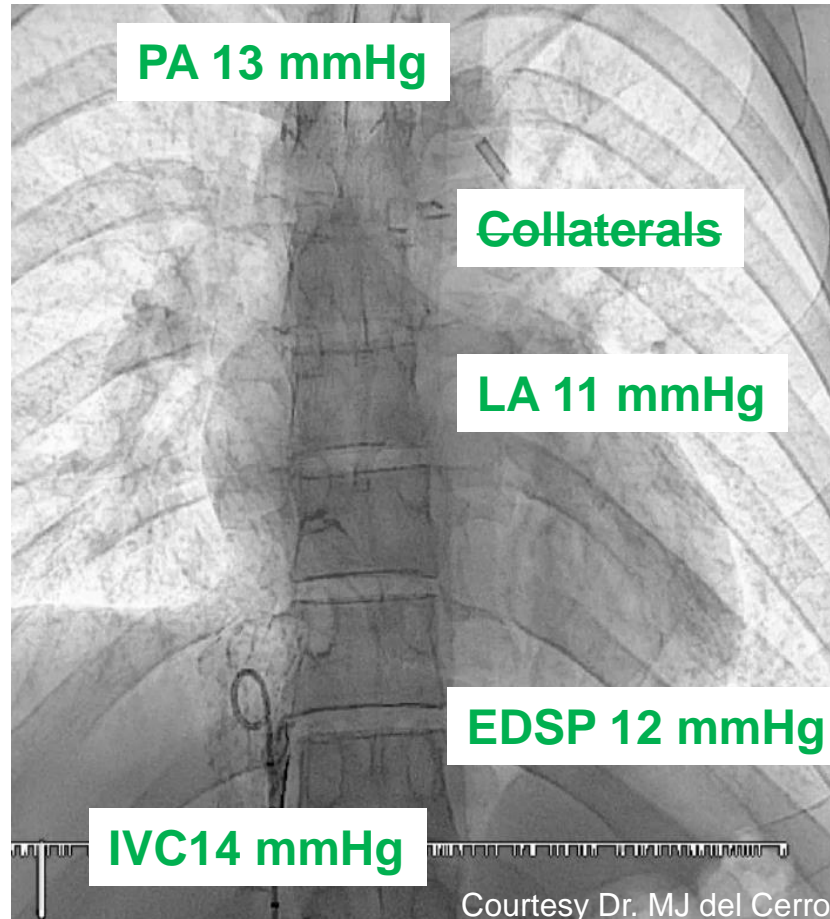
Tiempo tras cirugía, principal factor de riesgo

N= 129 pacientes



Time from FS ≥ 15 was independently related to the risk of severe liver fibrosis (OR 3.5 (1.6-7.7), $p= 0.01$).

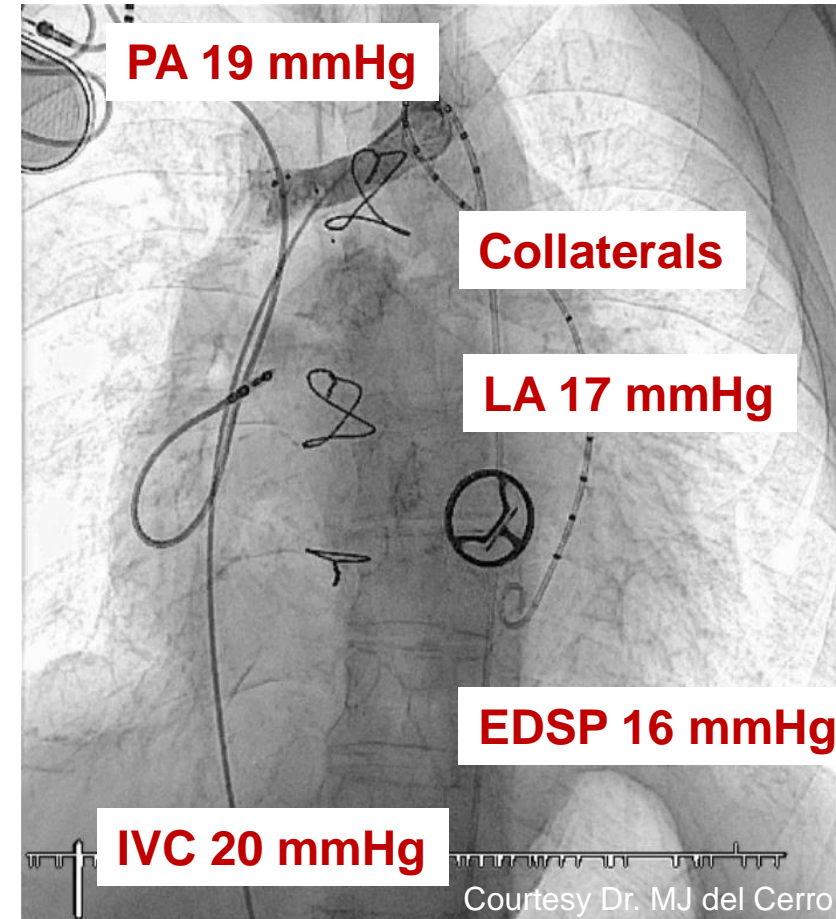
“Well functioning Fontan”



Patient 1:

21 years old: Fontan (BCP) at 6 y.o (14 post-Fontan)
FC: I-II NYHA; Well ventricular function

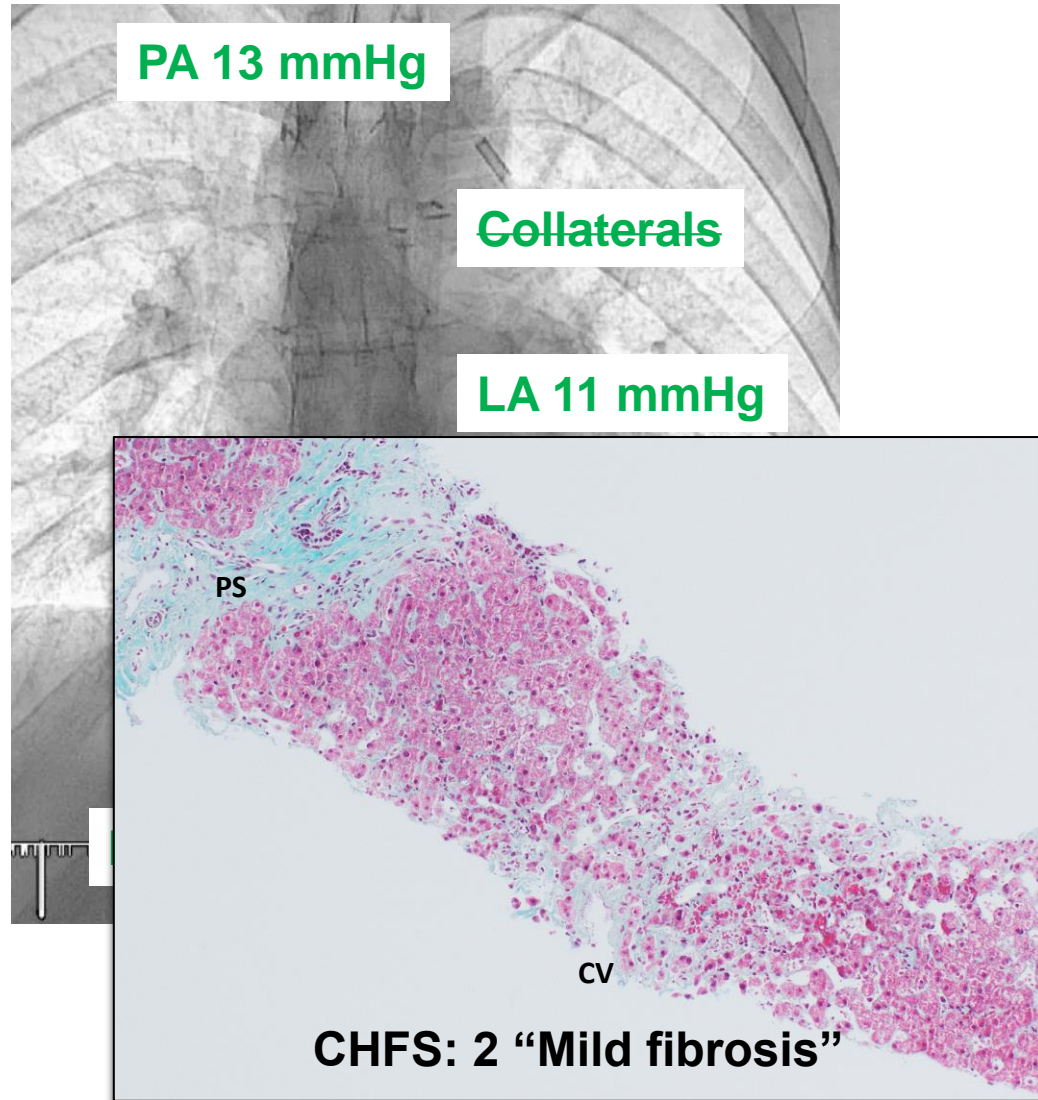
“Failing Fontan”



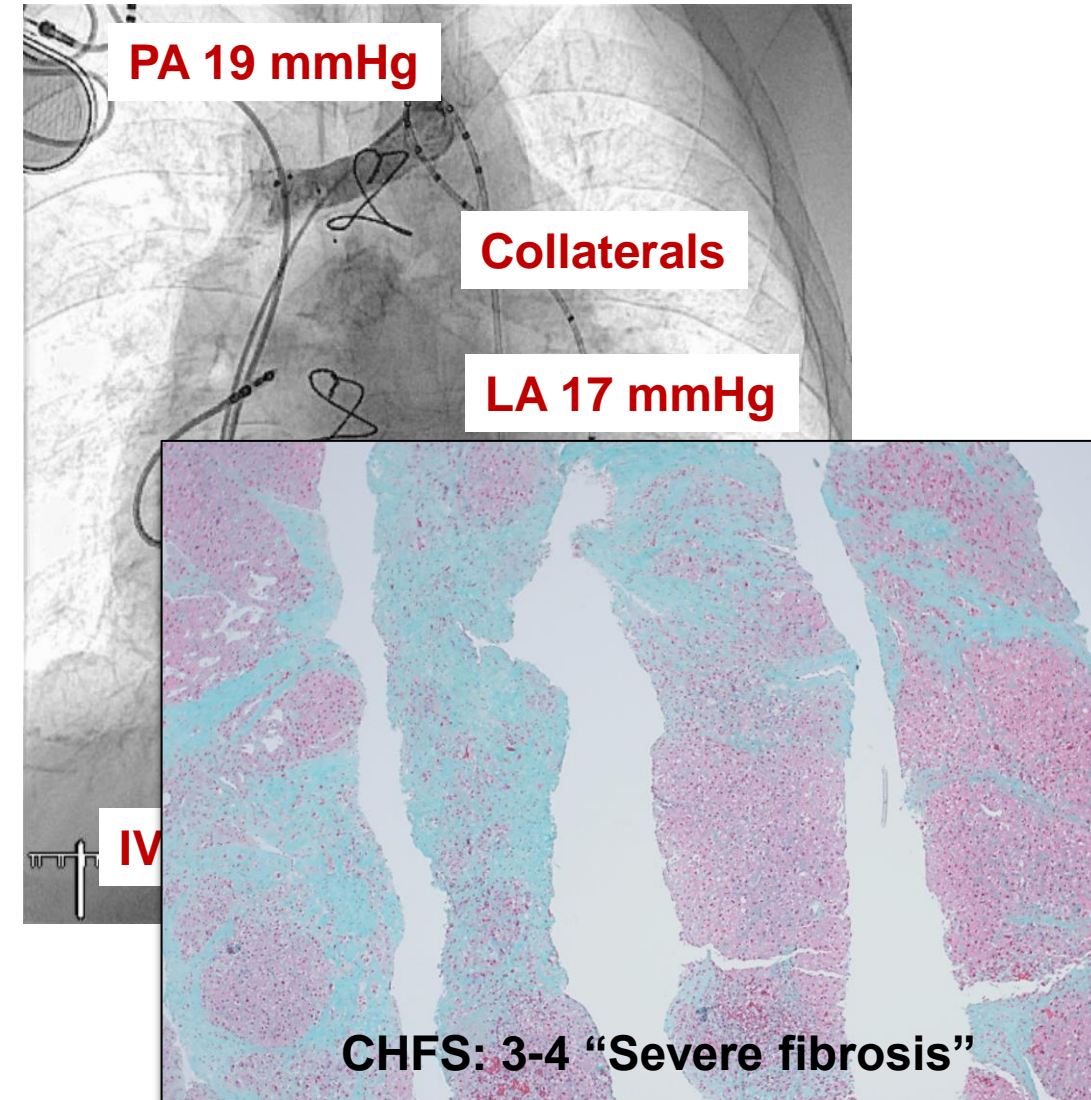
Patient 2:

36 years old: Fontan (AP) at 6 y.o (30 post-Fontan)
FC: III-IV NYHA; Systolic and diastolic dysfunction

“Well functioning Fontan”



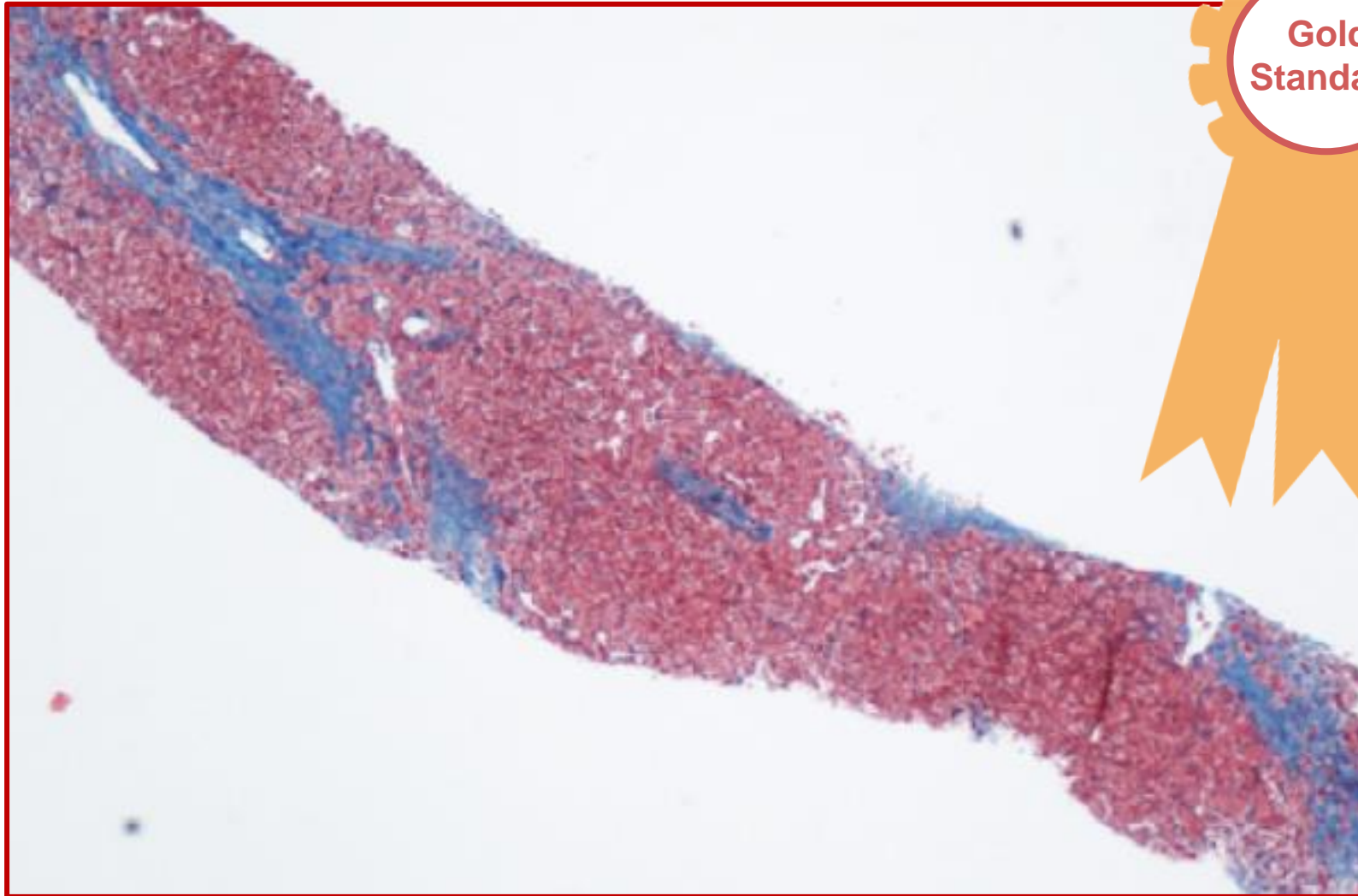
“Failing Fontan”



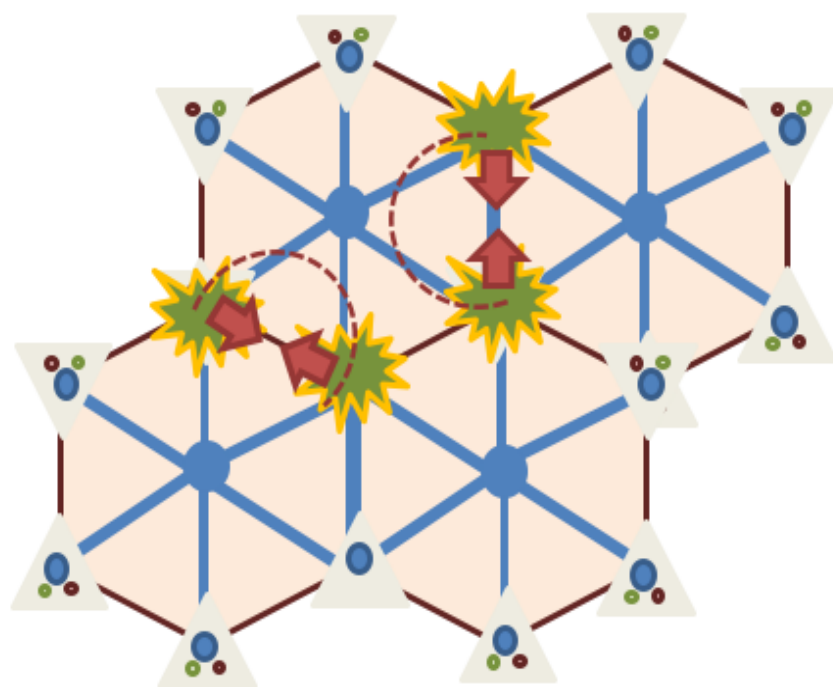
Diagnóstico de enfermedad hepática avanzada asociada a cirugía de Fontan



DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

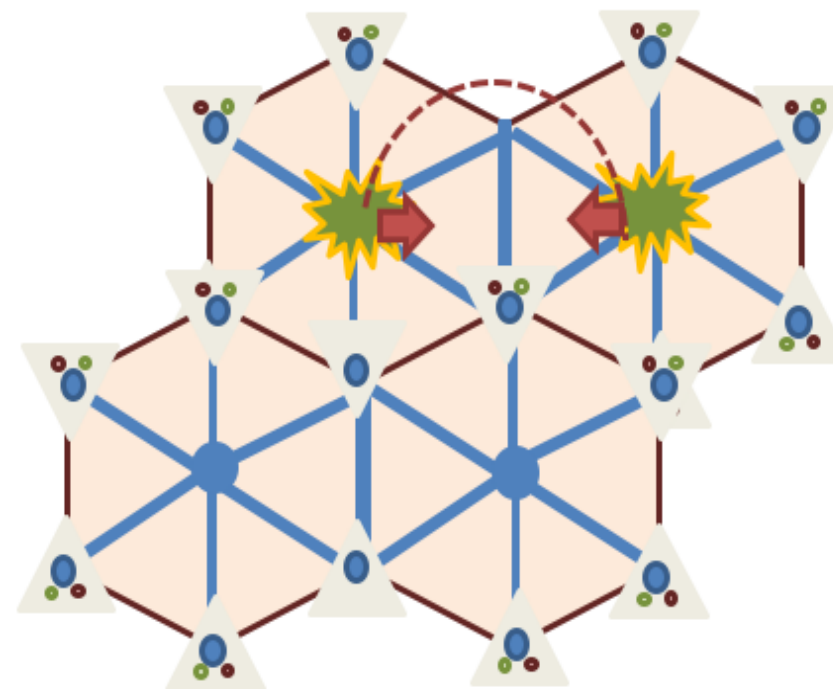


Modelo “clásico” de fibrogénesis



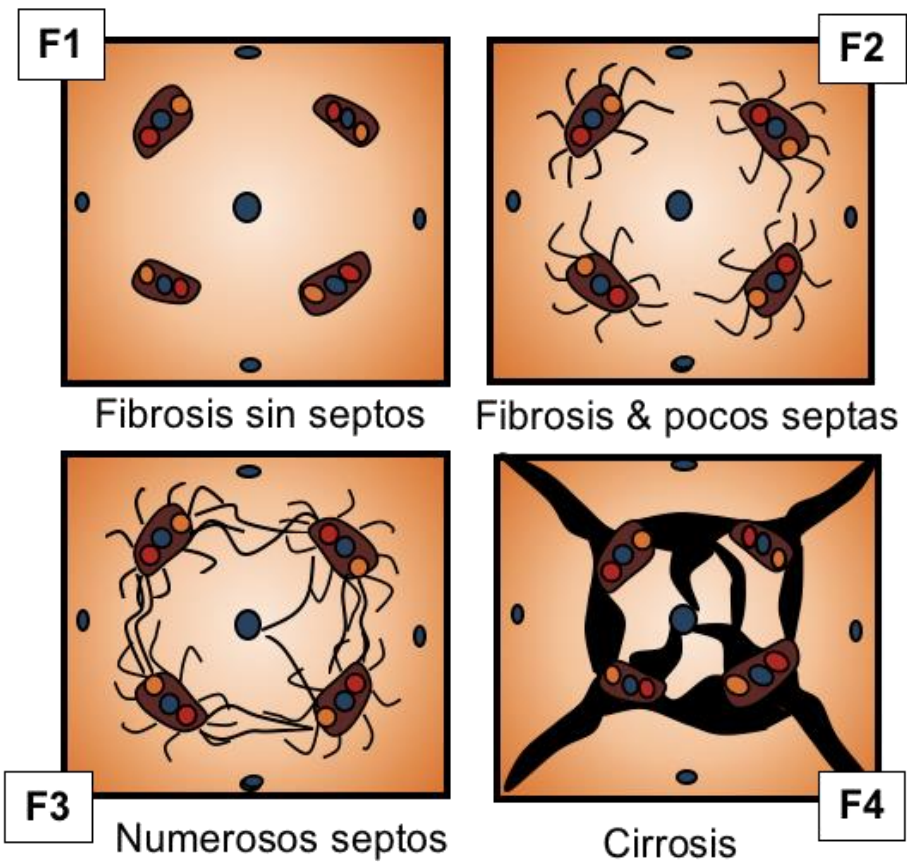
Inflamación → Portal

Modelo “congestivo” de fibrogénesis

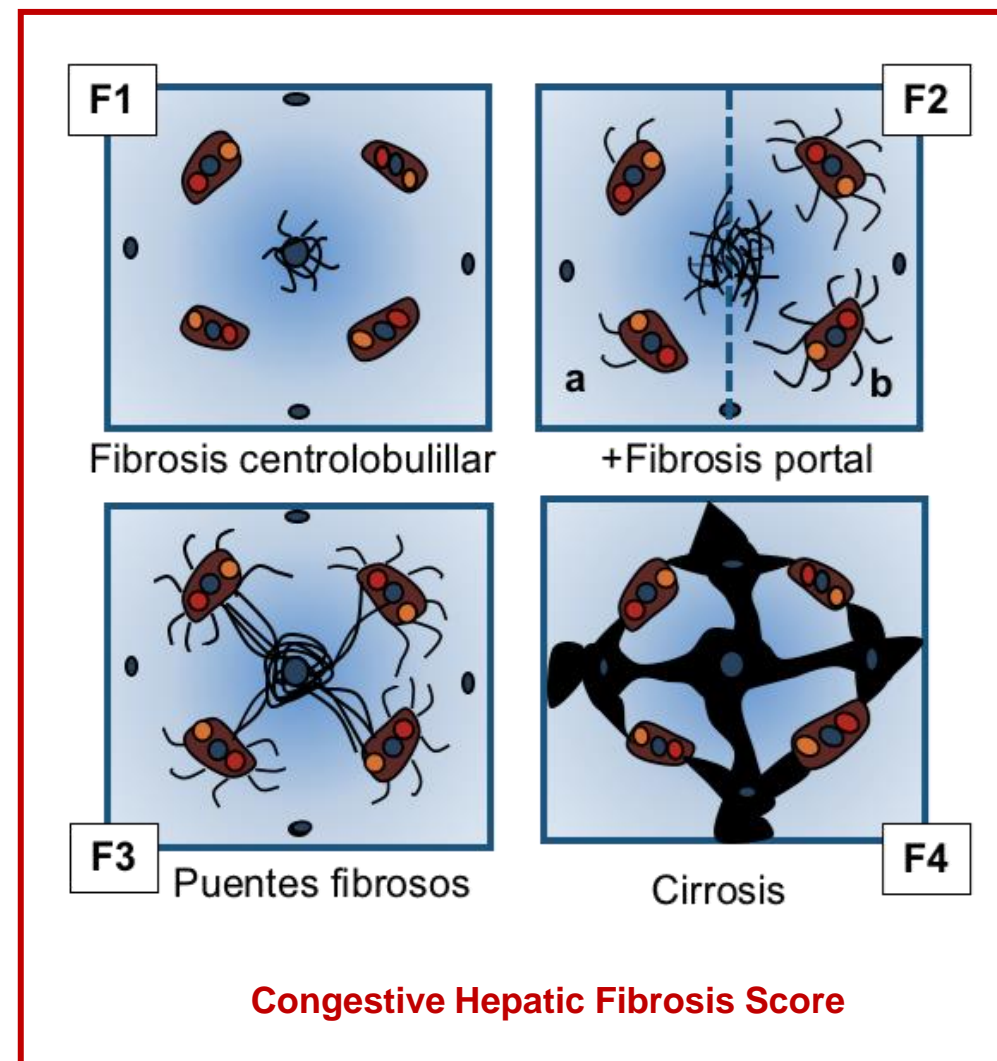


Daño vascular → Centrosinusoidal

¿Cómo interpretar la biopsia hepática?



METAVIR score



Congestive Hepatic Fibrosis Score

¿Cómo interpretar la biopsia hepática?

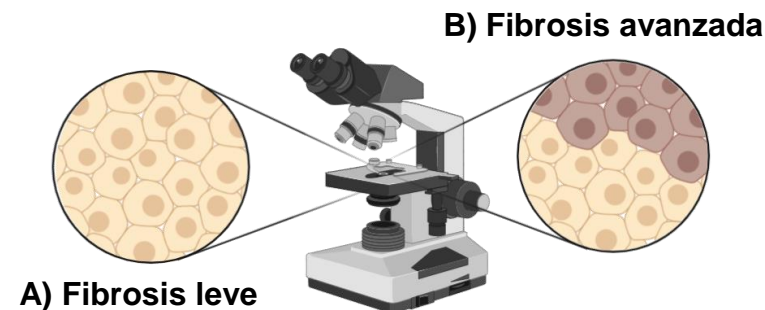
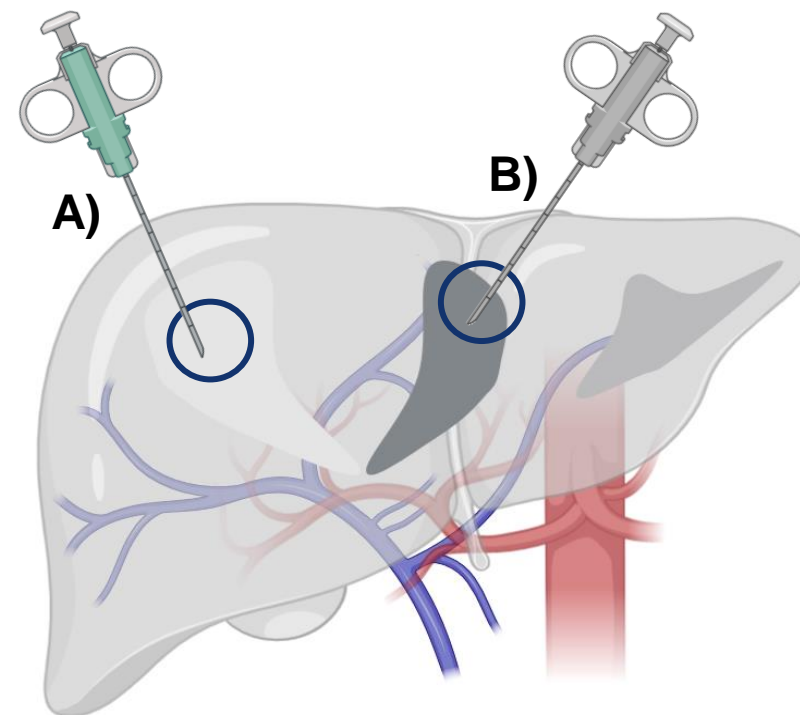
1. Afectación **heterogénea** (compleja vascularización)

2. Procedimiento de **riesgo***

- Paciente anticoagulado
- Altas presiones hepáticas

3. ¿Dependiente de la **vía de obtención?**

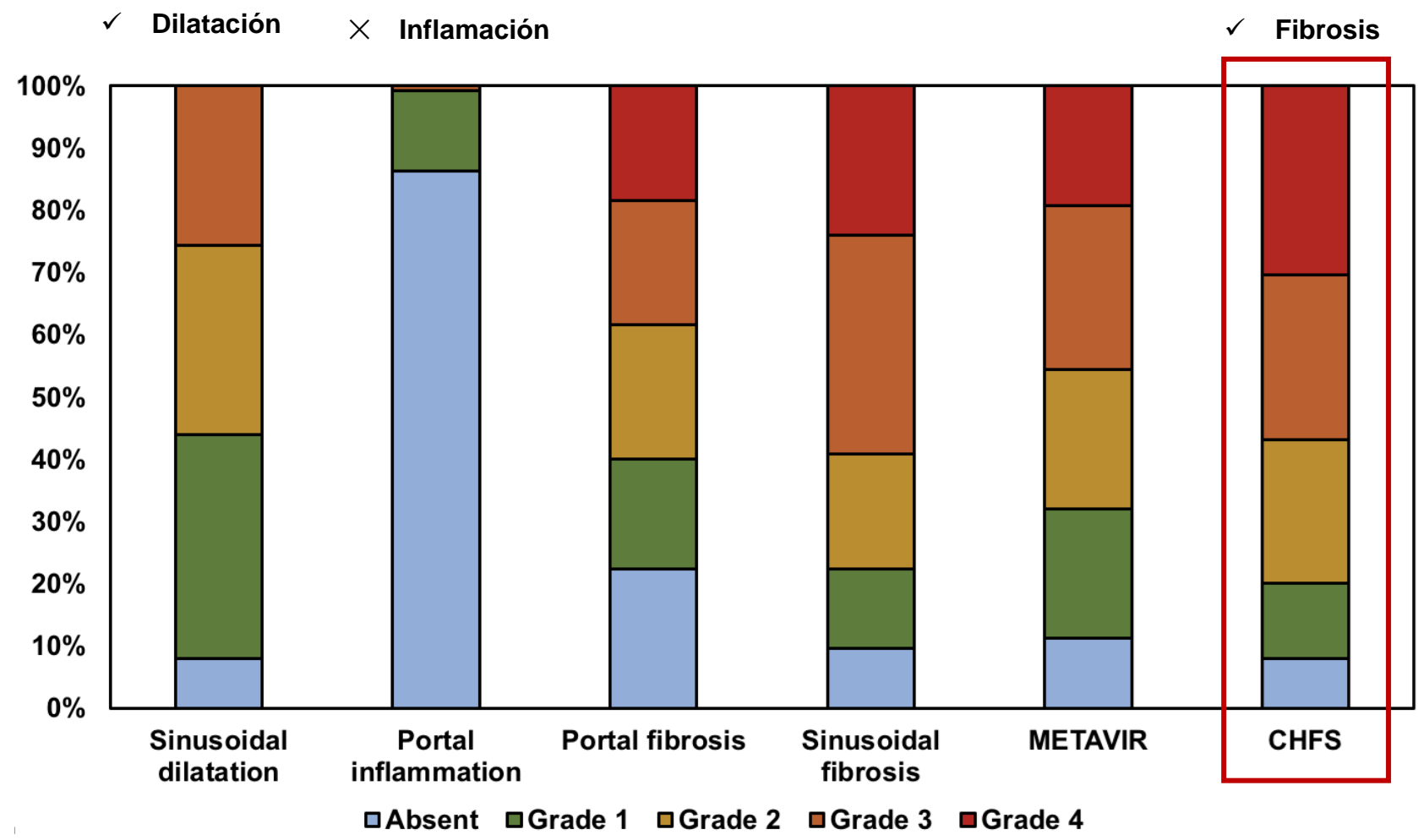
(*) 7.1% hemorragia post-biopsia percutánea, “sólo” 1.5% fatal. 3.2% transyugular



¿Cómo interpretar la biopsia hepática?

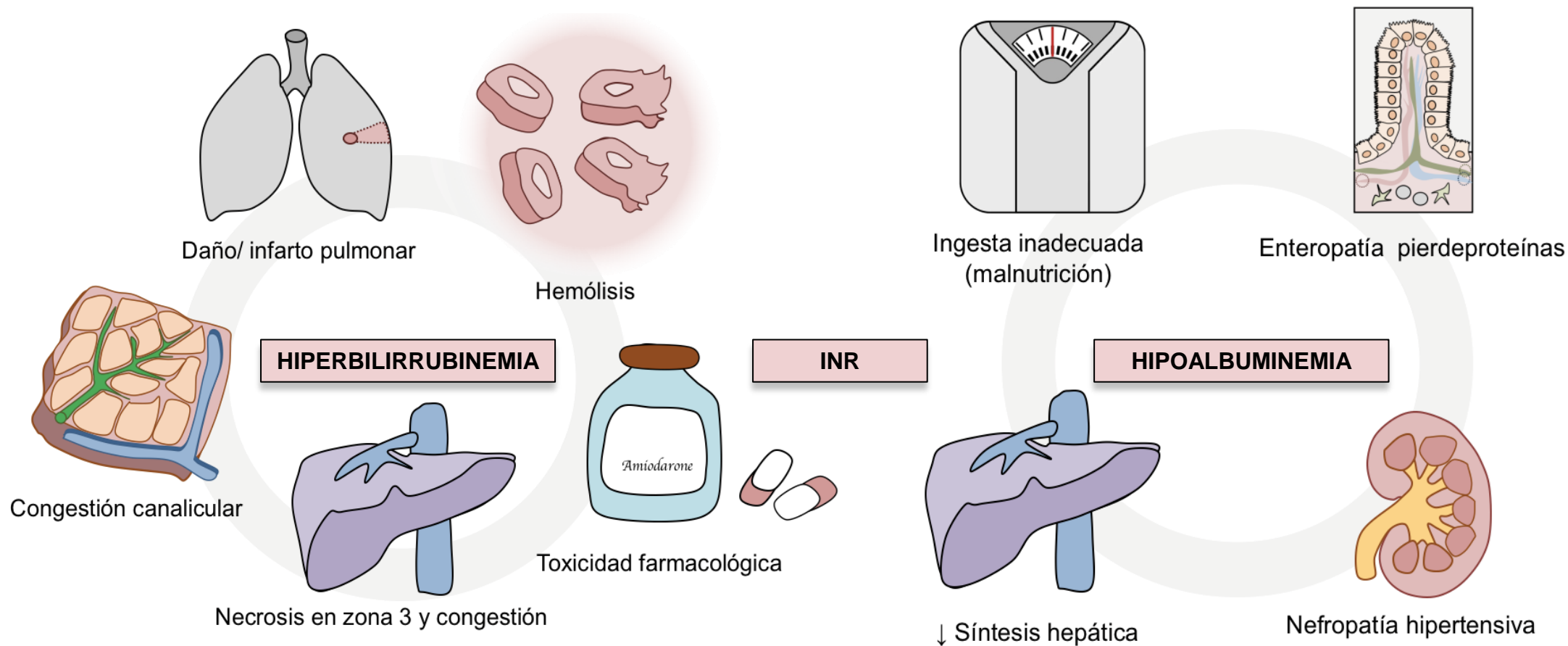
Autor, año	Pacientes incluidos	Edad (mediana)	Via	Score	(%) fibrosis grave	Eventos clínicos
Rathgeber, 2020	14 (niños)	11.7	TJ	Scheuer	0%	Fibrosis universalmente presente en pacientes pediátricos. Correlación con la edad
Téllez & Payancé, 2019	42 (adultos)	32.5	TJ, PC	CHFS	73.9%	Fibrosis relacionada con la presión sistémica
Munsterman, 2019	38 (adultos)	27.0	PC	CHFS	57.9%	--
Silva-Sepúlveda, 2019	49 (ambos)	17.8	TJ	CHFS, Ishak	NR	Fibrosis relacionada con la presión en Fontan
Schachter, 2018	14 (adultos)	26.4	PC	CHFS	35.7%	No relación con eventos clínicos
Wu, 2017	68 (ambos)		TJ, PC, A			No relación con eventos clínicos
Goldberg, 2017	67 (ambos)	17.3	PC	%CD	23.0%	No relación con eventos clínicos
Surrey, 2016	74 (ambos)	17.7	TJ, PC	CHFS	39.2%	No relación con eventos clínicos
Pundi, 2016	24 (ambos)	--	NR	--	~50%	35%- 5 años supervivencia tras diagnóstico de cirrosis
Evans, 2016	70 (ambos)	16.0	TJ	0-8	NR	Fibrosis relacionada con scores no invasivos
Wu, 2015	68 (ambos)	23.2	TJ, PC		73%	La fibrosis no predice supervivencia tras trasplante
Johnson, 2014	33 (niños)	7.7	Autopsia	Ninguno	60.0%	Fibrosis presente incluso antes de la cirugía
Schwartz, 2013	13 (ambos)	19.1	TJ	Scheuer	69.0%	Fibrosis relacionada con el recuento de plaquetas
Kendall, 2008	18 (ambos)	--	TJ	--	--	--
Kiessewetter, 2007	12 (ambos)	24.6	TJ	METAVIR	58%	Fibrosis relacionada con la presión venosa central y el riesgo de varices esofágicas
Ghaferi, 2004	9 (niños)	--	Autopsia	--	--	El tiempo se asocia a la fibrosis

La fibrosis se encuentra universalmente presente



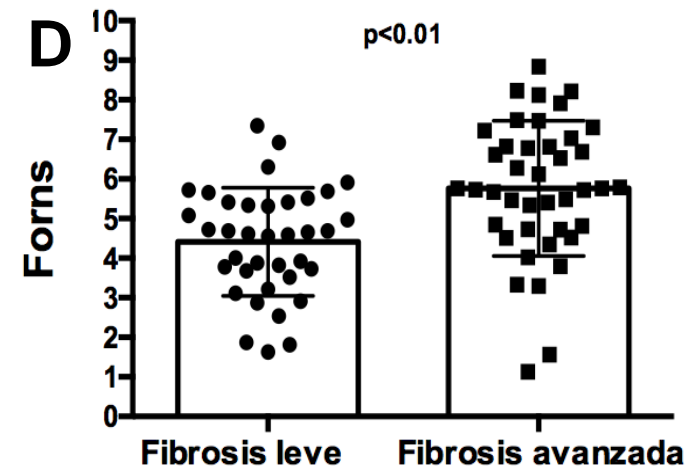
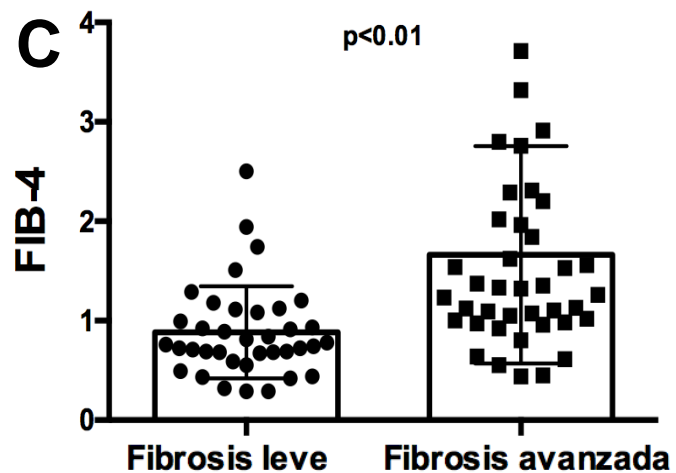
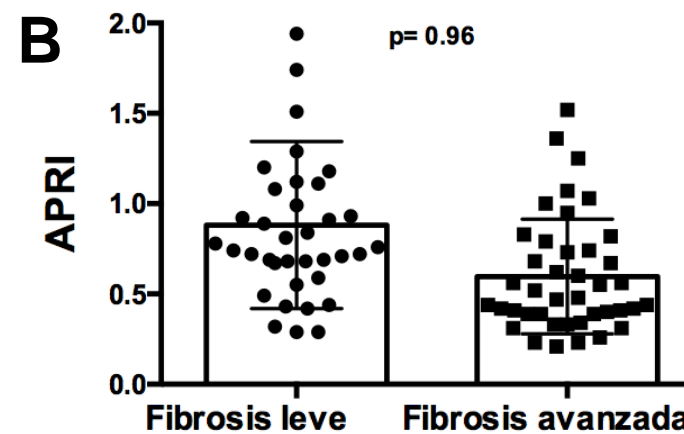
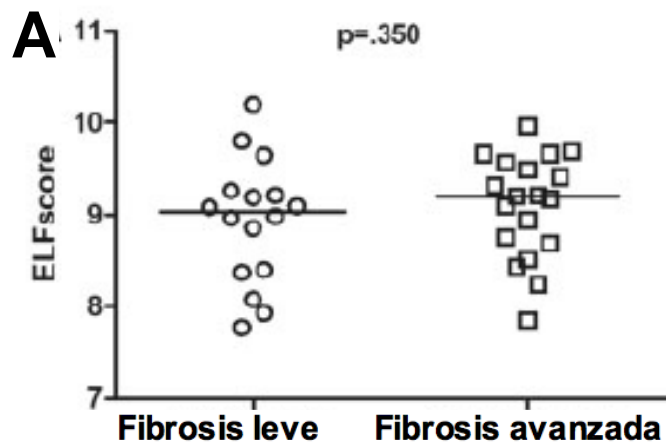
Staging FALD: Correlation with clinical outcomes

Author, year	Patients included	Age (median of years)	Via	Score	(%) severe liver fibrosis	Clinical outcomes
Rathgeber, 2020	14 (children)	11.7	TJ	Scheuer	0%	Fibrosis was universally present in paediatric patients. Liver stiffness correlates to age
Télez & Payancé, 2019	42 (adults)	32.5	TJ, PC	CHFS	73.9%	Fibrosis was related to systemic pressure and time
Munsterman, 2019	38 (adults)	27.0	PC	CHFS	57.9%	--
Silva-Sepúlveda, 2019	49 (mixed)	17.8	TJ	CHFS, Ishak	NR	Fibrosis was related to Fontan pressure
Schachter, 2018	14 (adults)	26.4	PC	CHFS	35.7%	No relationship with clinical events
Wu, 2017	68 (mixed)		TJ, PC, A			No relationship with liver function or exercise capacity
Goldberg, 2017	67 (mixed)	17.3	PC	%CD	23.0%	Fontan-complications are not related to fibrosis
Surrey, 2016	74 (mixed)	17.7	TJ, PC	CHFS	39.2%	No relationship with clinical events
Pundi, 2016	24 (mixed)	--	NR	--	~50%	35%- 5 yr survival after cirrhosis diagnosis
Evans, 2016	70 (mixed)	16.0	TJ	0-8	NR	Fibrosis was related to MELD-XI
Wu, 2015	68 (mixed)	23.2	TJ, PC		73%	Did not predict 3-yr transplant-free survival
Johnson, 2014	33 (Children)	7.7	Autopsy	None	60.0%	Fibrosis is present early immediately postoperative dead patients (starts before FS)
Schwartz, 2013	13 (mixed)	19.1	TJ	Scheuer	69.0%	Fibrosis was inversely related to platelets
Kendall, 2008	18 (mixed)	--	TJ	--	--	--
Kiessewetter, 2007	12 (mixed)	24.6	TJ	METAVIR	58%	Fibrosis was related to hepatic and central pressures and oesophageal varices
Ghaferi, 2004	9 (children)	--	Autopsy	--	--	Time from FS was related to fibrosis



¿MELD, MELD XI, Child-Pugh?

Análisis, ¿pueden predecir la fibrosis?



Signos radiológicos de enfermedad hepática avanzada/ hipertensión portal

- Nodularidad de bordes hepáticos
- Heterogenicidad del parénquima hepático
- Atrofia segmentaria e hipertrofia compensadora
- Realce heterogéneo
- Dilatación del diámetro de la vena porta
- Esplenomegalia
- Inversión del flujo sanguíneo portal
- Enlentecimiento de la velocidad portal
- Aumento de la resistencia de la arteria hepática
- Presencia de circulación colateral porto-sistémica

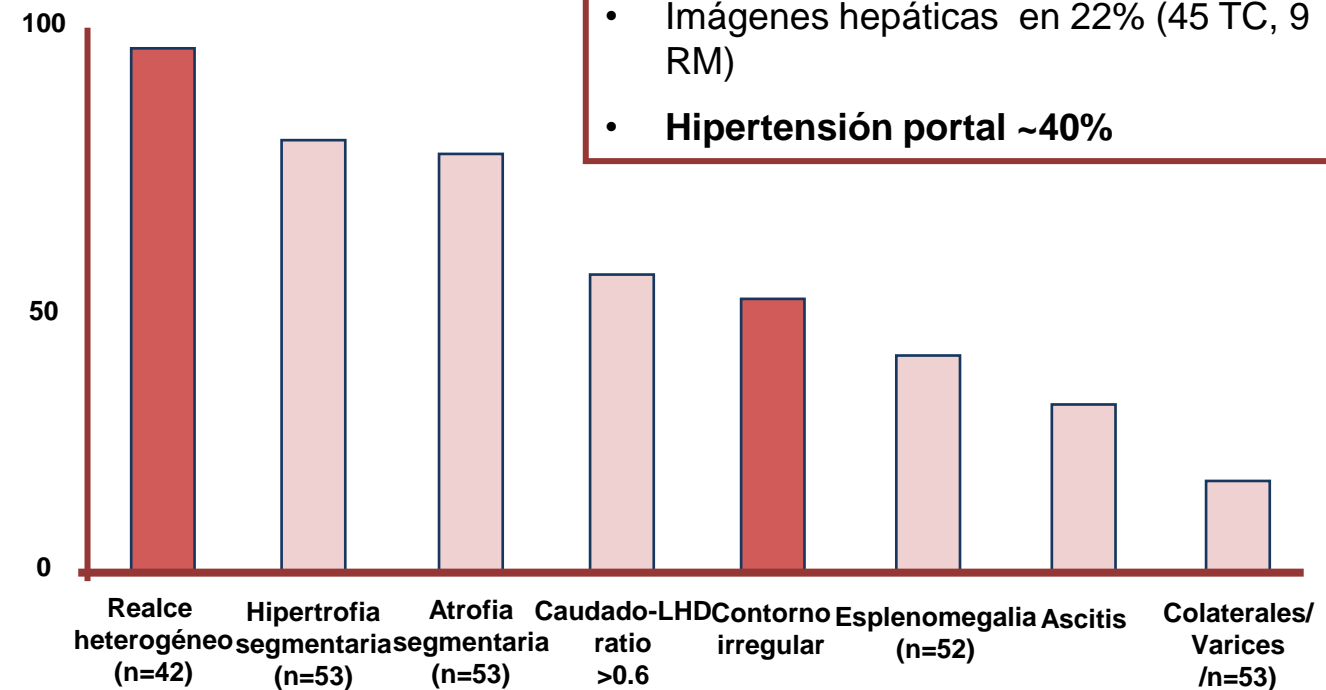


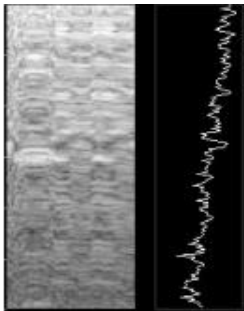

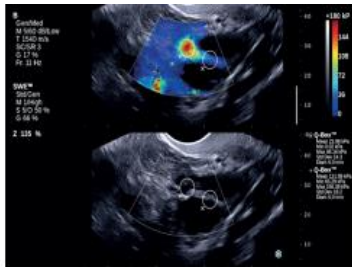
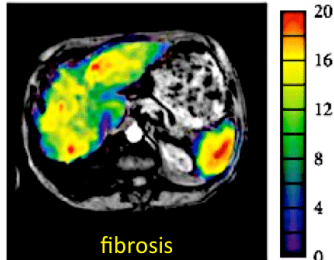
Table 4 Radiological evaluation of fibrosis characteristics compared with histology

	Mild fibrosis (n = 16)	Severe fibrosis (n = 22)	P-value
Periphery ^a			0.740
None	0/11	1/19 (5%)	
Mild	6/11 (55%)	10/19 (53%)	
Marked	5/11 (45%)	8/19 (42%)	
Nodularity			0.684
None	3/16 (19%)	2/22 (9%)	
Mild	6/16 (38%)	9/22 (41%)	
Marked	7/16 (44%)	11/22 (50%)	
Reticulation ^a			0.179
None	0/11	4/19 (21%)	
Mild	7/11 (64%)	7/19 (37%)	
Marked	4/11 (36%)	8/19 (42%)	
Dysmorphism	16/16 (100%)	22/22 (100%)	—
Segment 1			0.374
Atrophy	0/16	0/22	
Normal	1/16 (6%)	4/22 (18%)	
Enlarged	15/16 (94%)	18/22 (82%)	
Segment 4			0.534
Atrophy	4/16 (25%)	3/22 (14%)	
Normal	9/16 (56%)	12/22 (55%)	
Enlarged	3/16 (19%)	7/22 (32%)	
ADC ^a	1.03 (0.96–1.30)	1.0 (0.96–1.04)	0.250
RER	0.45 (0.38–0.65)	0.51 (0.41–0.61)	0.988

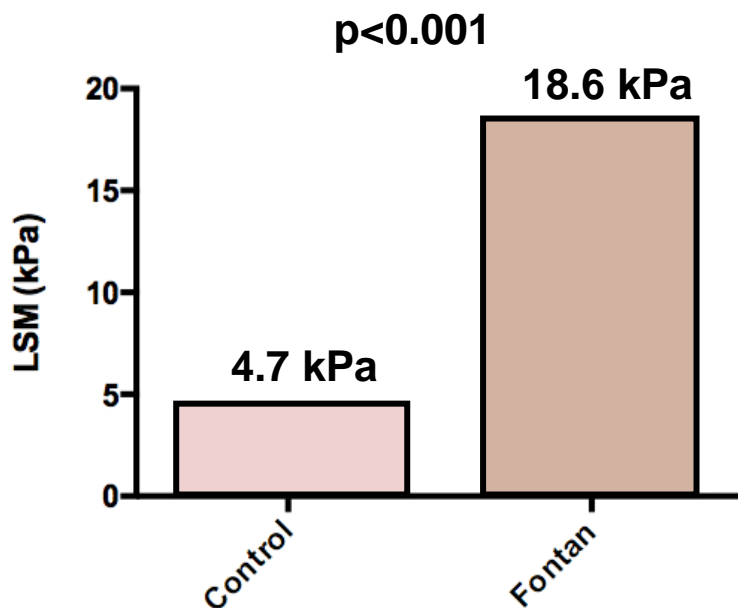
	Variable	Fibrosis leve/ausente N=37	Fibrosis grave N=41	p valor
Ecografía Doppler	Ecogenicidad heterogénea	19/37 (51%)	29/41 (70%)	0.06
	Superficie nodular, n(%)	16/37 (43%)	27/41 (69%)	0.04*
	Tamaño LHD, cm	13.1 (12.0-14.6)	14.9 (13.5-16.0)	0.15
	Diámetro portal, mm	11.7 (9.4-13.0)	12.0 (9.0-14.0)	0.47
	Spleen diameter, cm	13.0 (11.0-14.0)	13.0 (11.0-16.0)	0.22
RM/ TC	Realce reticular	17/37 (52%)	29/41 (70%)	0.07
	Hipertrofia del caudado/ lóbulo hepático izquierdo, n(%)	8/37 (22%)	16/41 (39%)	<0.01*
	Colaterales venosas, n (%)	2/37 (5%)	14/41 (34%)	<0.01*
	Presencia de nódulos, n (%)	16/37 (43%)	17/41 (41%)	0.53

Mediana (RI)

* χ^2 test; t-student para datos independientes

	Transición Fibroscan® (Echosens)	pSWE ARFI® (Siemens) ElastoPQ (Phillips)	SWSI Aixplorer® (Supersonic)	MRI Elastography
				
Rango	2,5-75 kPa	0,5-4,4 m/s	1-180 kPa	
Ausencia de fibrosis	<6,8 kPa	<1,2 m/s	<6,2 kPa	2,20±0,31 kPa
Fibrosis moderada/ grave	6,8-11 kPa	1,2-2,1 m/s	6,2-10,4 kPa	>4,89 kPa
Cirrosis	>11-14 kPa	>2,1 m/s	>10,4 kPa	

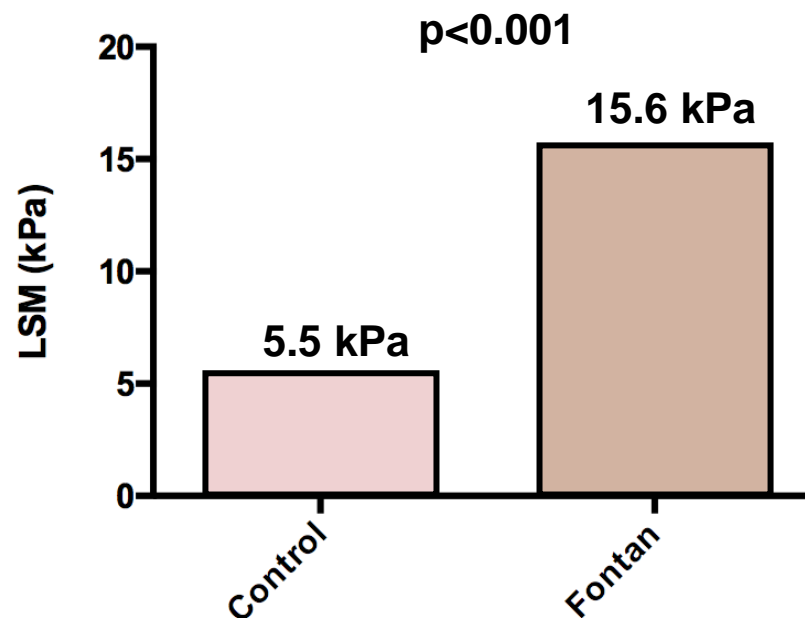
Elastografía de transición (Fibroscan®)¹



22 niños con Fontan
22 controles sanos

Tiempo desde la cirugía: 9.6 (1.0- 12.9) años

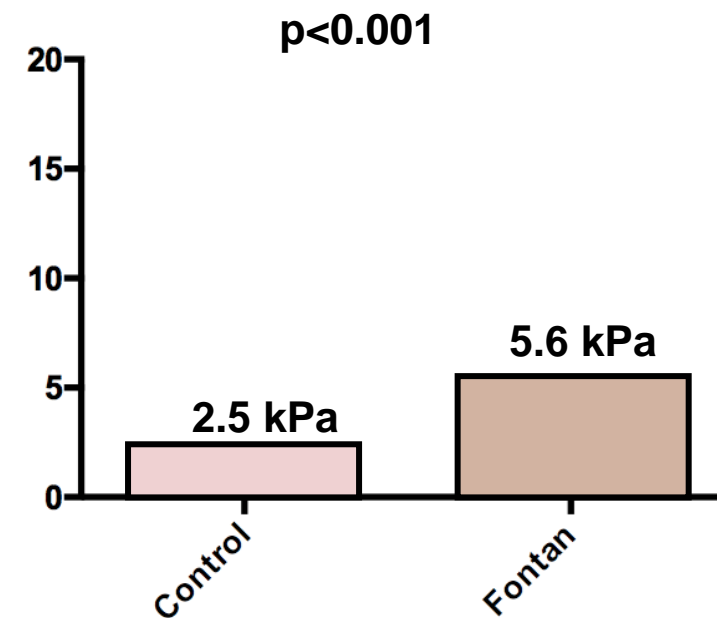
2-D US- Shear wave elastografía (Aixplorer®)²



41 adultos/niños con Fontan
65 controles sanos

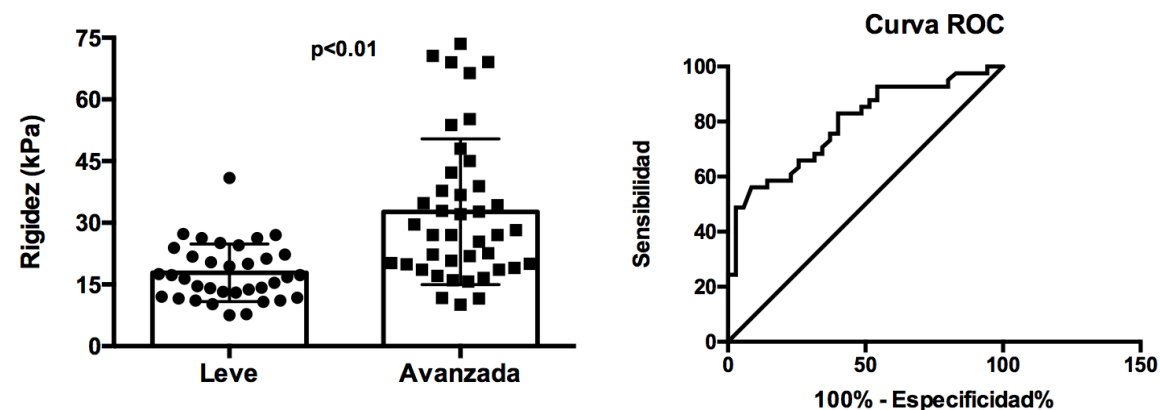
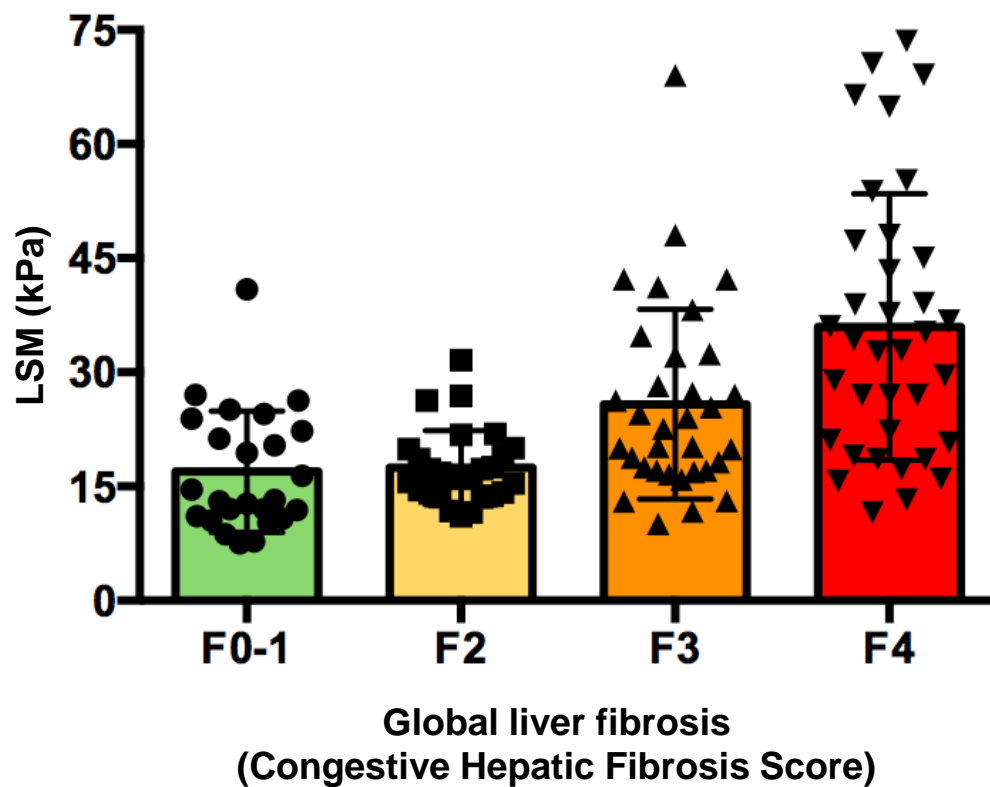
Tiempo desde la cirugía: 11±5.1 años

Elastografía por RM³



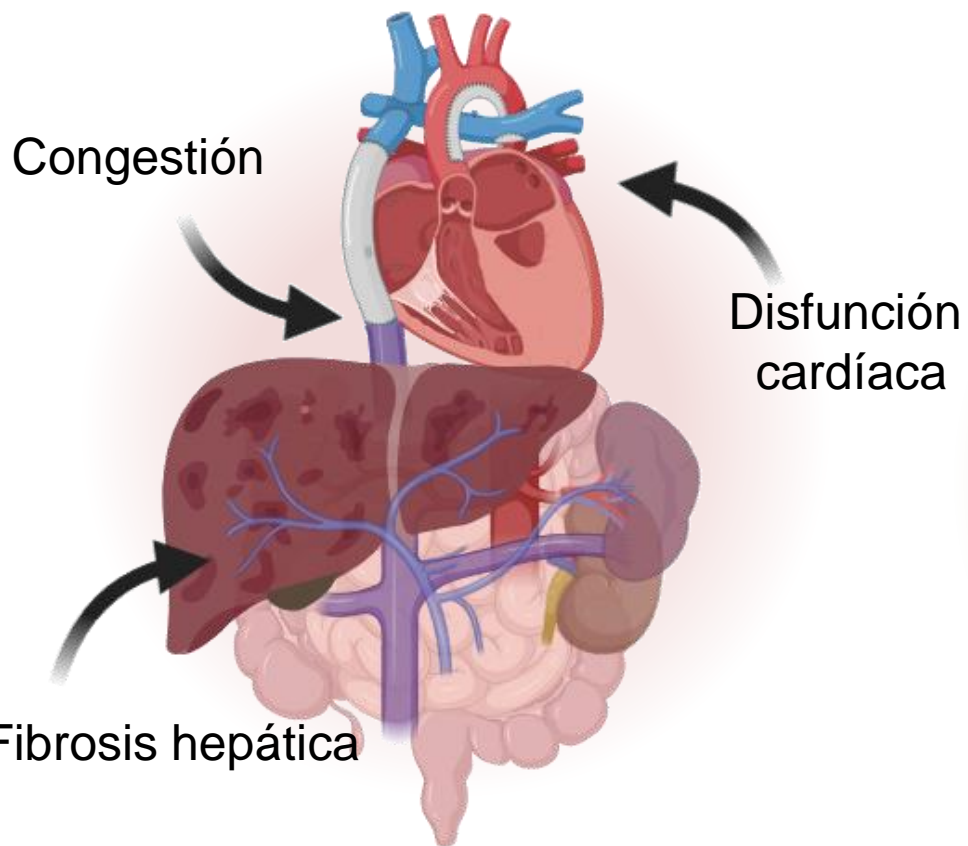
16 adultos/niños
14 controles sanos

Tiempo desde la cirugía 12.9 (6.5-30.9) años



Puntos de corte para "fibrosis avanzada" Rigidez hepática (kPa)		
	20.1 kPa	15.0 kPa
Sensibilidad	71 (55-84) %	93 (80-99) %
Especificidad	67 (48-81) %	43 (26-61) %
VVP	71%	79%
VPN	52%	83%
LR+	2.06	1.62

¿Qué representa?

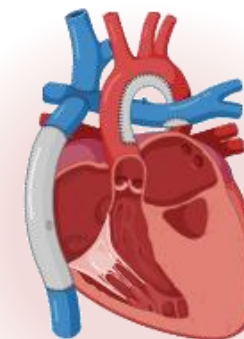


¿Combinados?

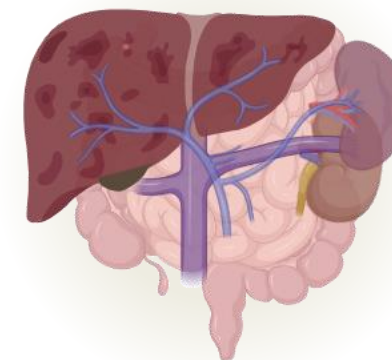


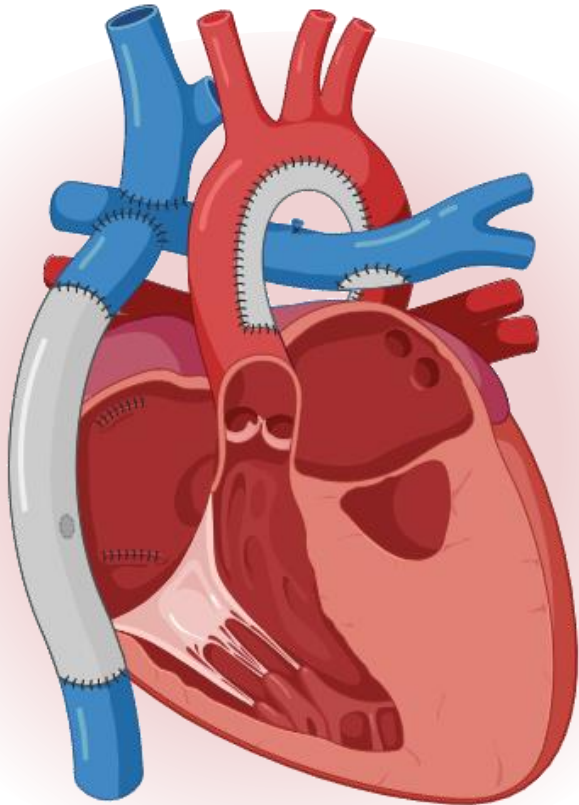
¿Qué puede predecir?

Complicaciones cardíacas



Complicaciones no cardíacas

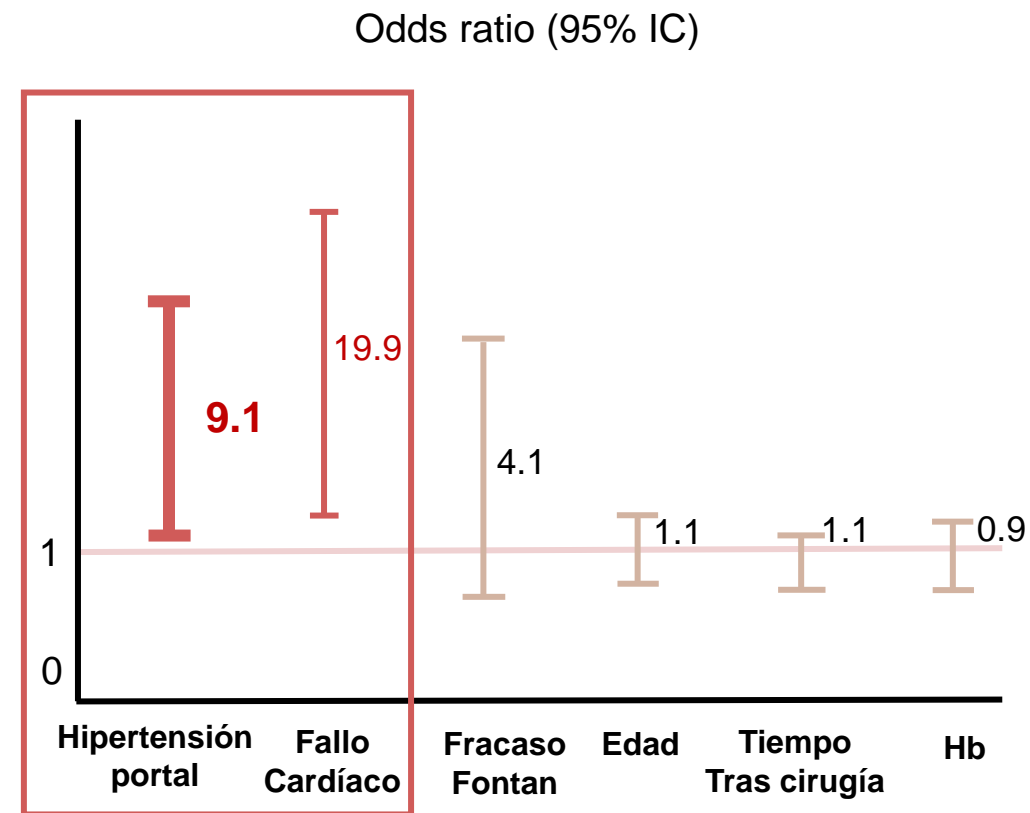
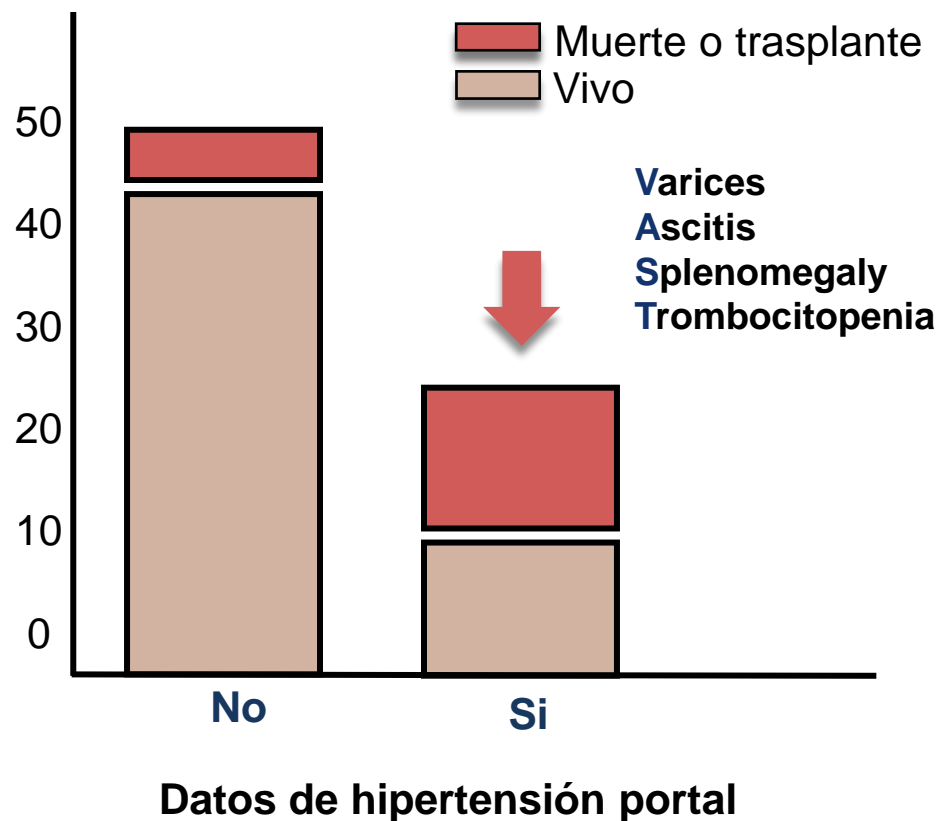


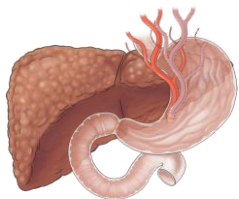


1. ¿Por qué se produce el daño hepático?
2. ¿Se puede predecir el daño hepático?
3. **¿Qué consecuencias tiene el daño hepático?**

¿Es importante el daño hepático?

El desarrollo de hipertensión portal predice el riesgo de muerte, necesidad de trasplante o desarrollo de hepatocarcinoma (**x9**)





Varices esofágicas y riesgo hemorrágico

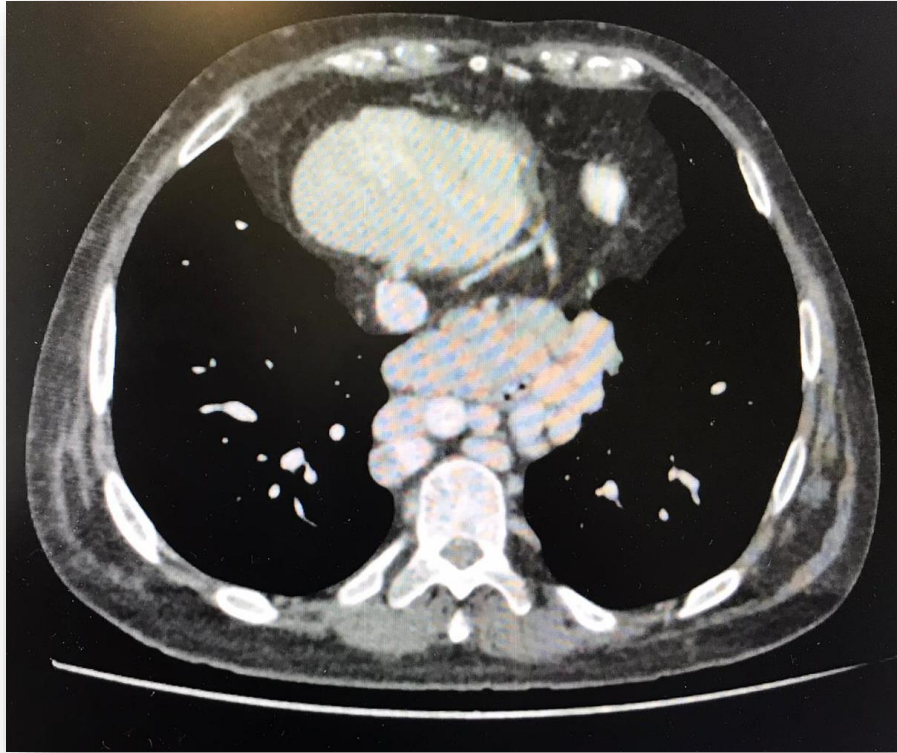
Alta prevalencia: **9.4-43% (relacionado con edad y fibrosis hepática)**

16% son grandes (de riesgo), pero la incidencia de sangrado es baja

Factores de riesgo: Fibroscan® > 30 kPa y plaquetas <125.000

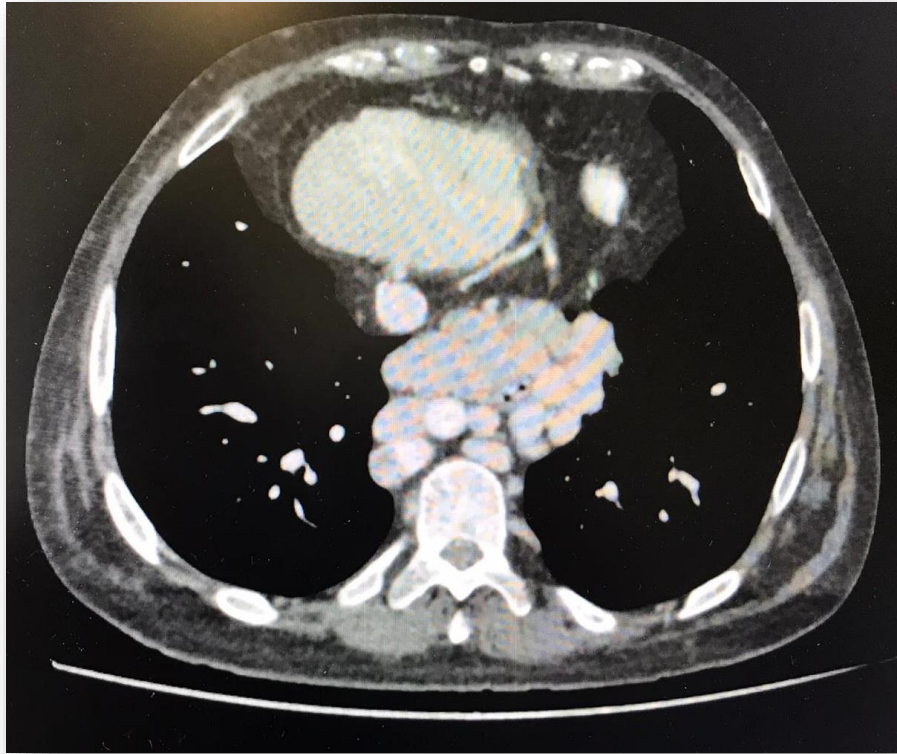
Autor, año	Pacientes incluidos	Edad	Definidas por	Prevalencia	Factores de riesgo/ Asociaciones
Agnoletti, 2016	64	Niños (14.5 años)	Endoscopia	9.4%	Esplenomegalia Presiones del Fontan elevadas
Elder, 2014	73	Ambos (24.0 años)	TC	19.2%	Se asocian a mayor riesgo de muerte o necesidad de trasplante cardiaco
Pundi, 2016	37 diagnóstico radiológico de cirrosis	Adultos (~30 yr)	TC	43%	
Téllez, 2019	47 con evaluación histológica, hemodinámica y endoscópica	Adultos (32.5 años)	TAC y endoscopia	34.8% (40.5% en pacientes con fibrosis avanzada)	Fibrosis (cirrosis) Elastografía elevada Trombopenia Esplenomegalia Presión de enclavamiento elevada

Does EV represents always portal hypertension?

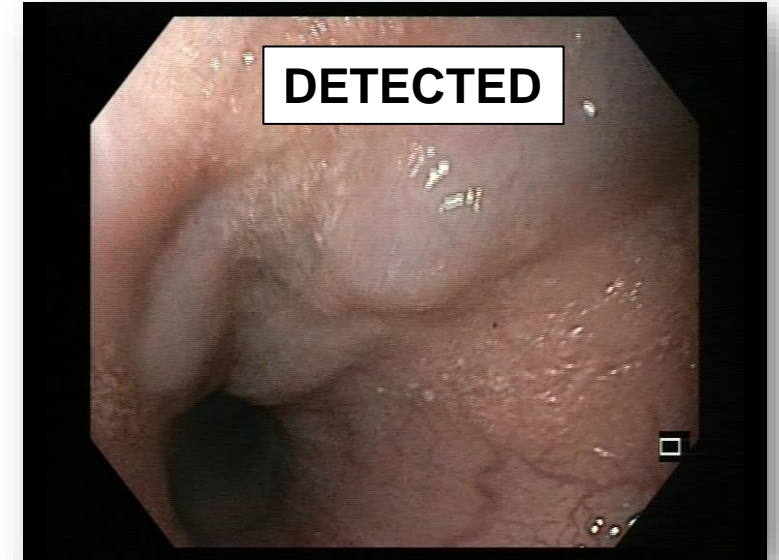
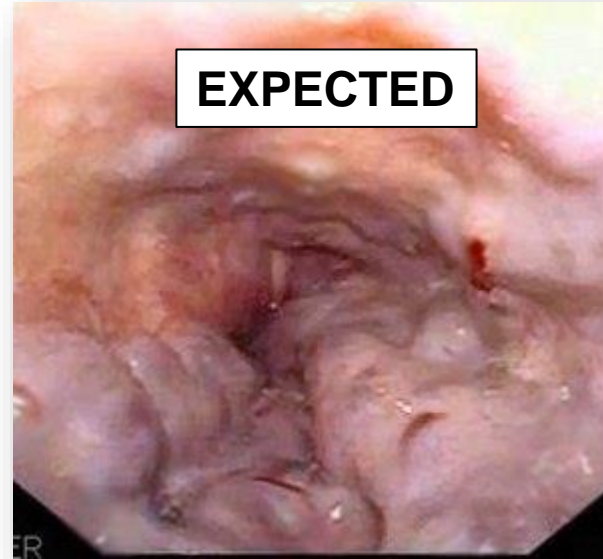


27 y.o. Fontan patient (BCP)
Admitted with dyspnoea and edema
Cardiac transplantation work-up
Large and multiple periesophageal varices in CT

Does EV represents always portal hypertension?

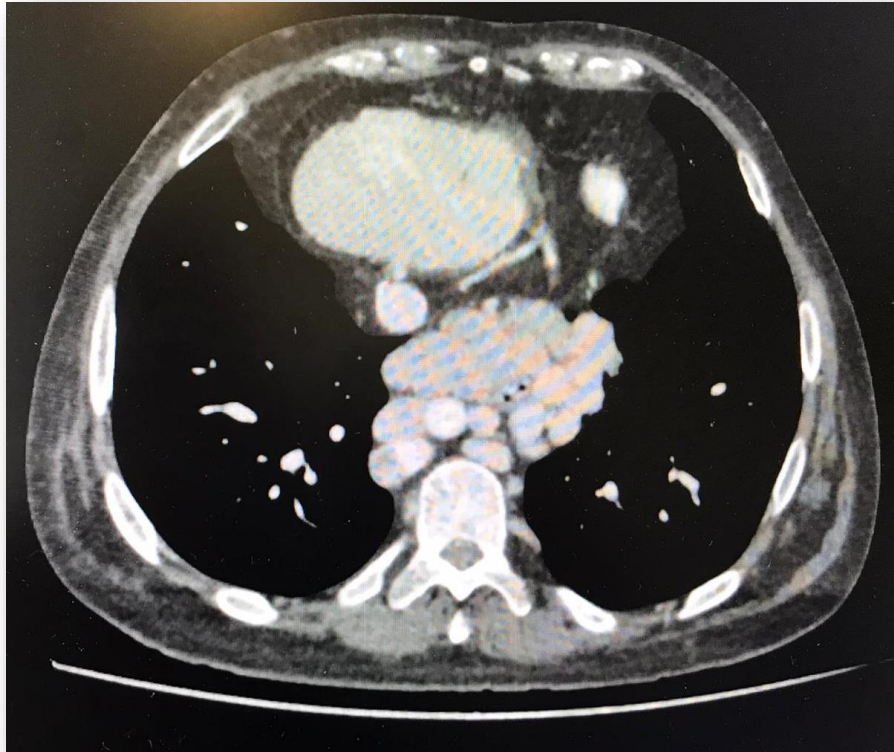


27 y.o. Fontan patient (BCP)
Admitted with dyspnoea and edema
Cardiac transplantation work-up
Large and multiple periesophageal varices in CT

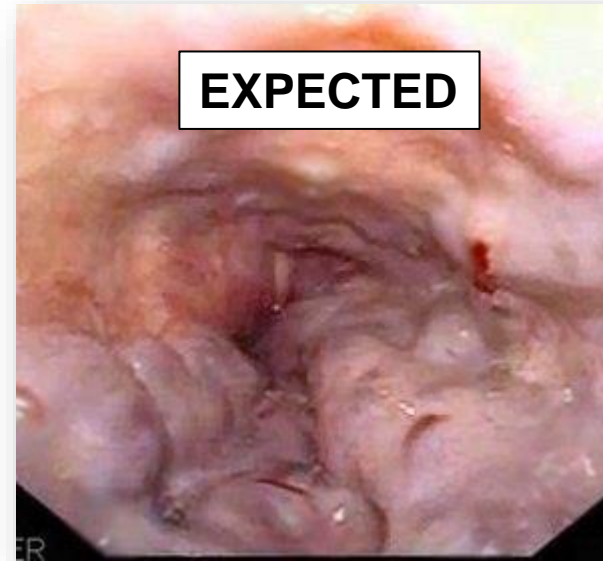


Small EV in the lower and **upper** esophagus

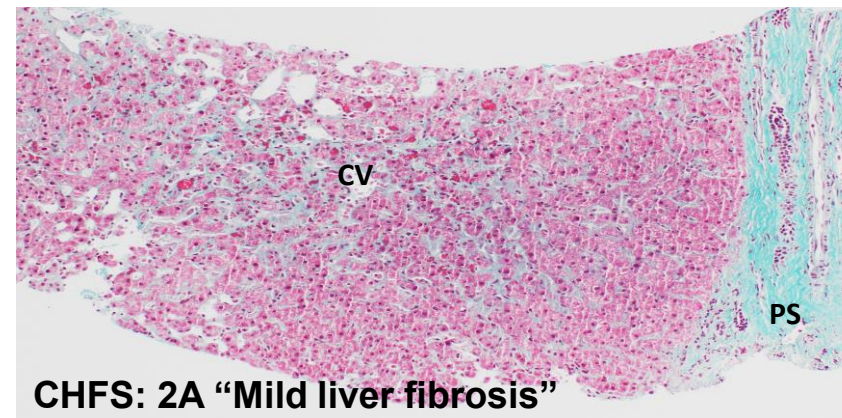
Does EV represents always portal hypertension?



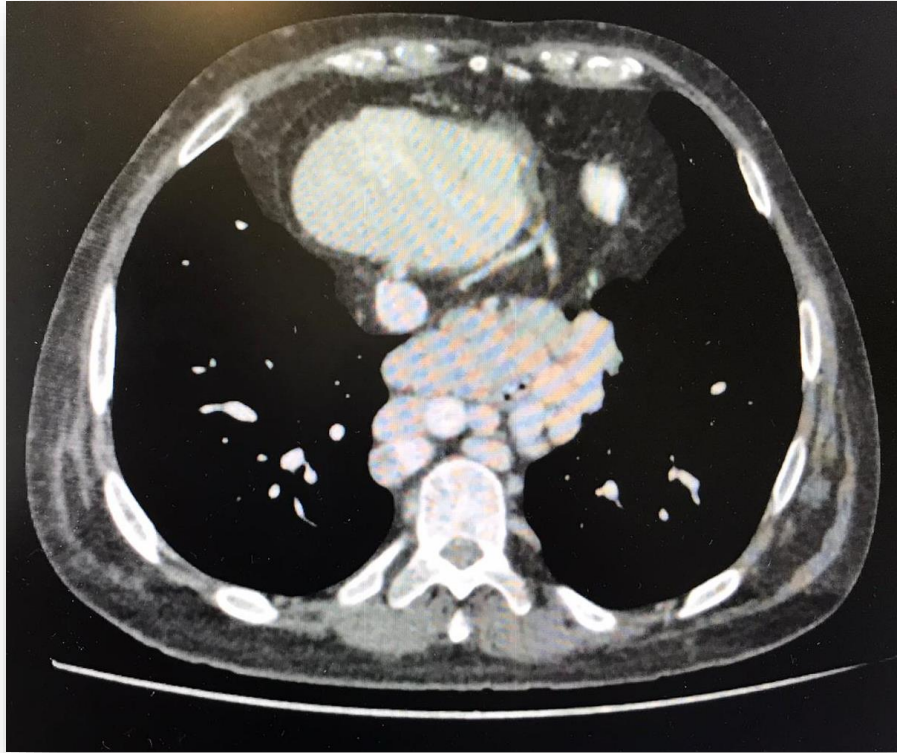
27 y.o. Fontan patient (BCP)
Admitted with dyspnoea and edema
Cardiac transplantation work-up
Large and multiple periesophageal varices in CT



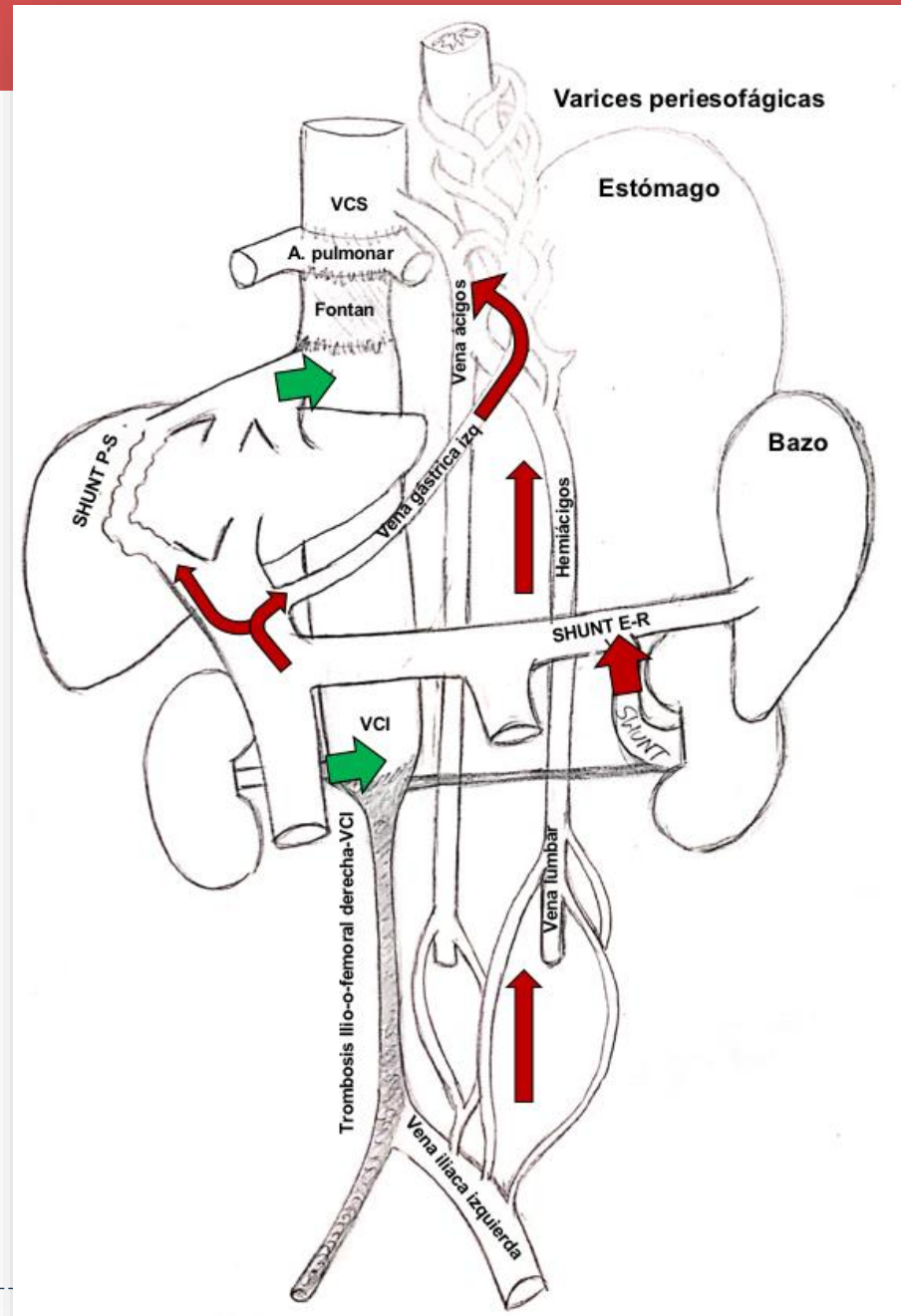
Small EV in the lower and **upper** esophagus



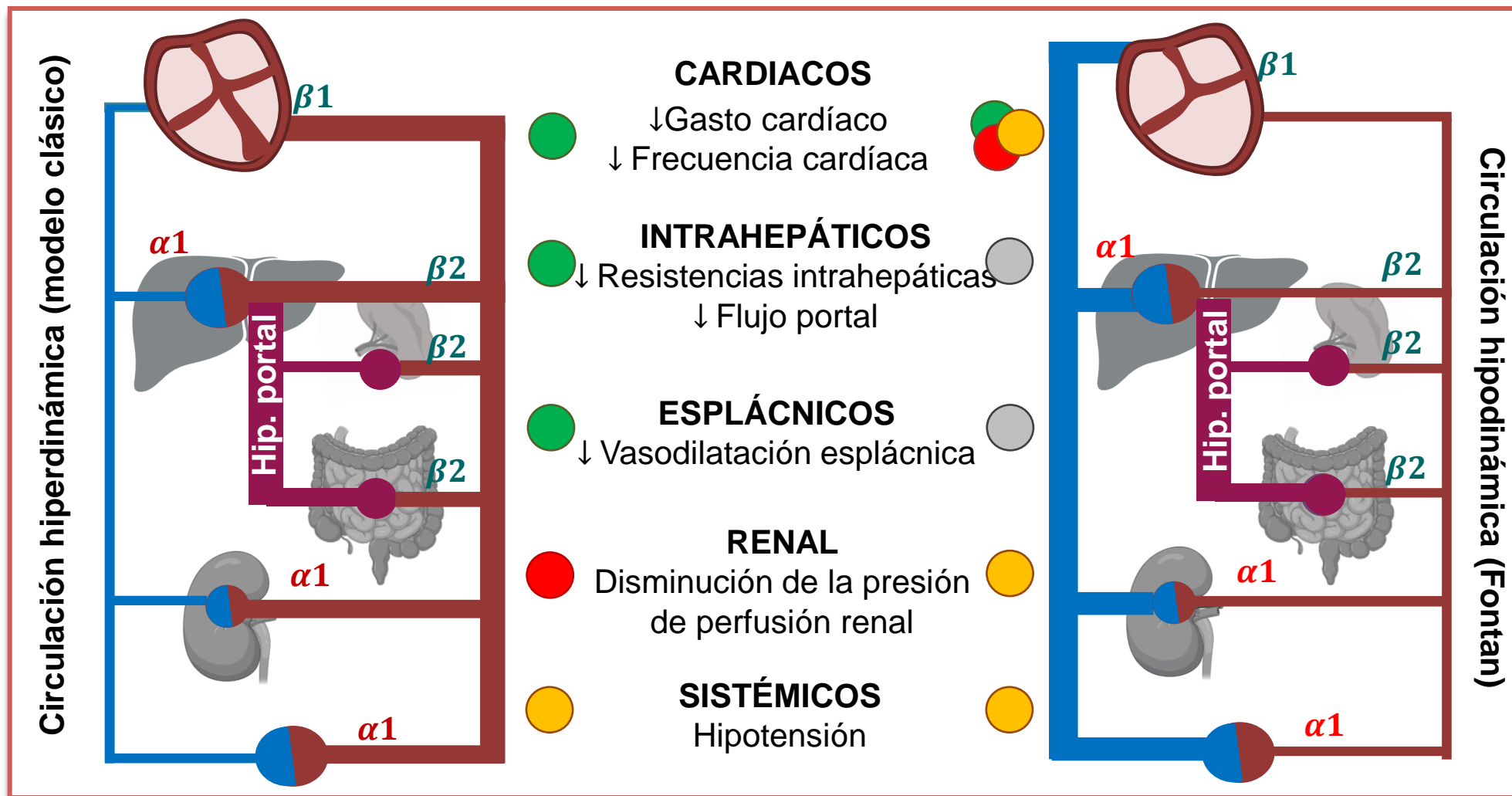
Shunting of systemic venous flow



27 y.o. Fontan patient (BCP)
Admitted with dyspnoea and edema
Cardiac transplantation work-up
Large and multiple periesophageal varices in CT

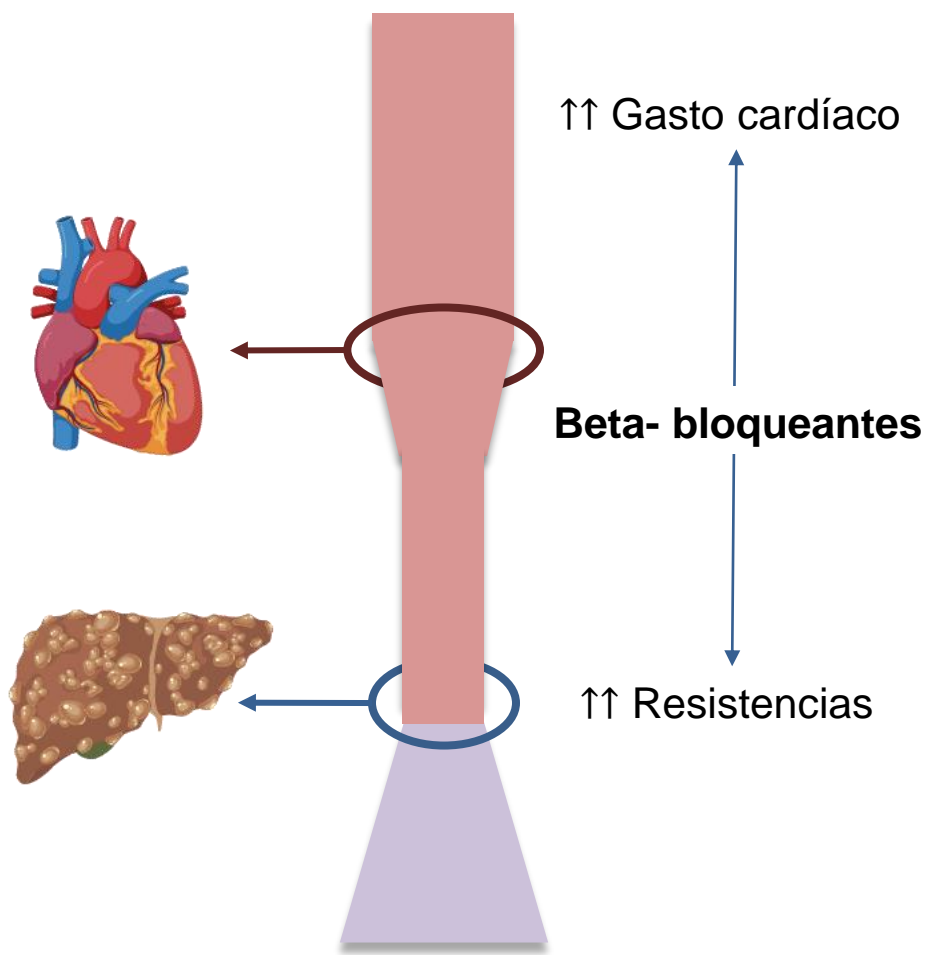


Complicaciones de la hipertensión portal: Varices esofágicas



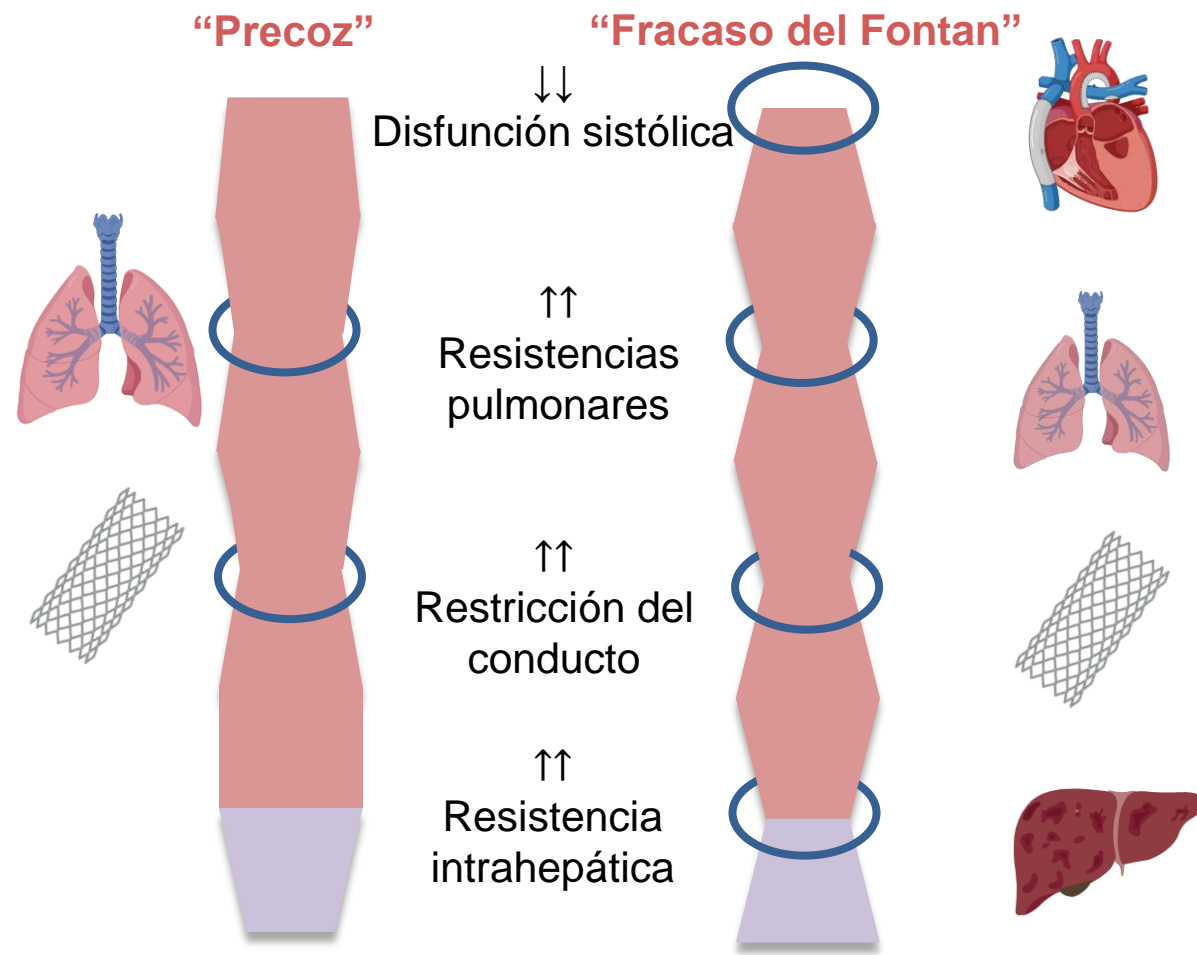
● Efecto beneficioso ● Potencialmente nocivo ● Efecto nocivo ● Efecto desconocido

Hemodinámica en el “modelo clásico”



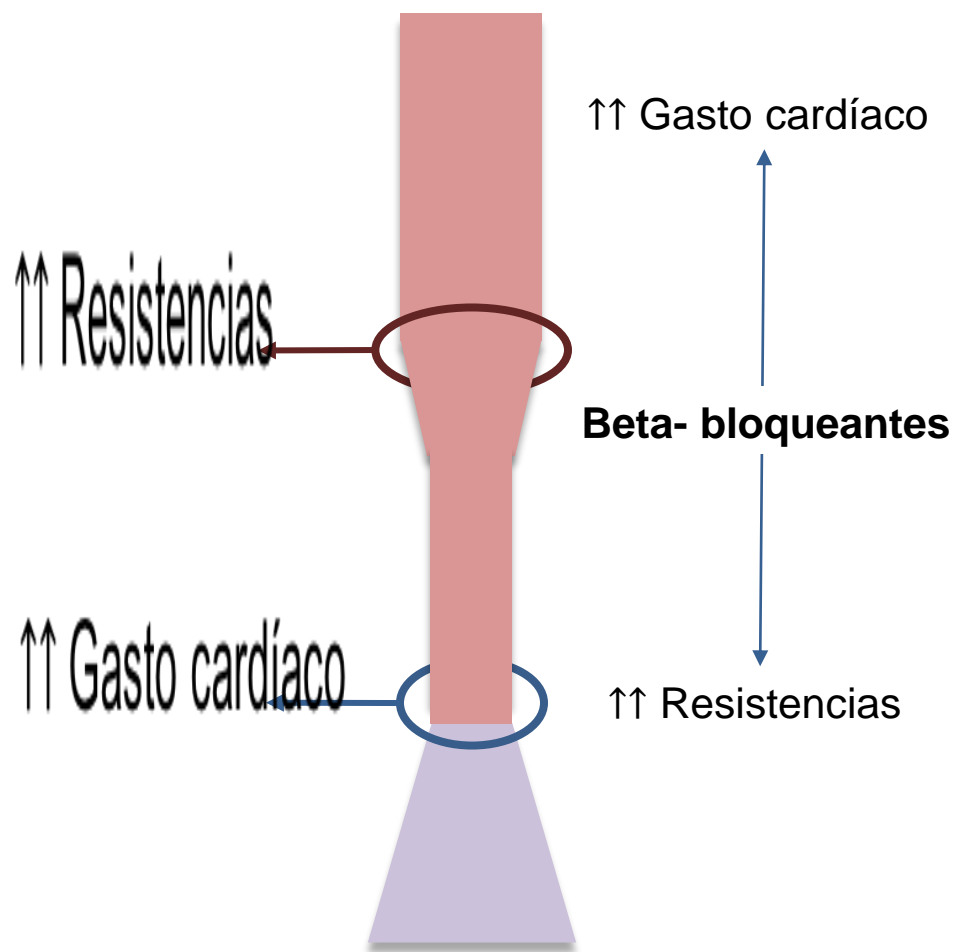
“Cuello de botella hepático”

Hemodinámica en Fontan



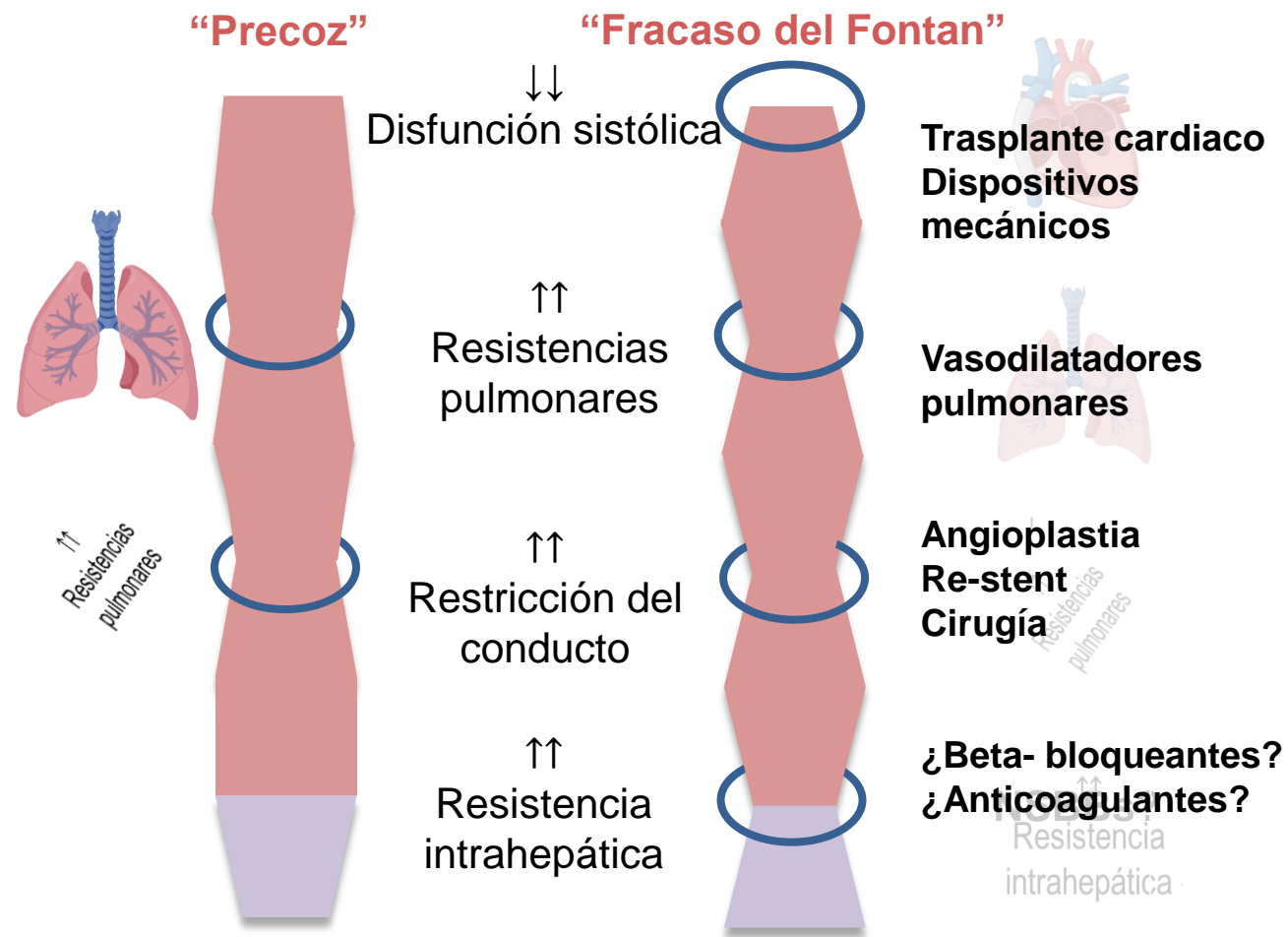
“Múltiples cuellos de botella”

Hemodinámica en el “modelo clásico”

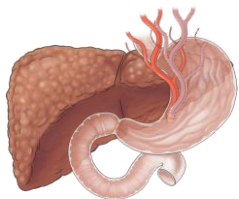


“Cuello de botella hepático”

Hemodinámica en Fontan



“Múltiples cuellos de botella”



Varices esofágicas y riesgo hemorrágico

Alta prevalencia: **9.4-43% (relacionado con edad y fibrosis hepática)**

16% son grandes (de riesgo), pero la incidencia de sangrado es baja

Factores de riesgo: Fibroscan® > 30 kPa y plaquetas <125.000



Ascitis

2-17% de los pacientes con cirugía de Fontan

Origen de la ascitis en los pacientes con cirugía de Fontan

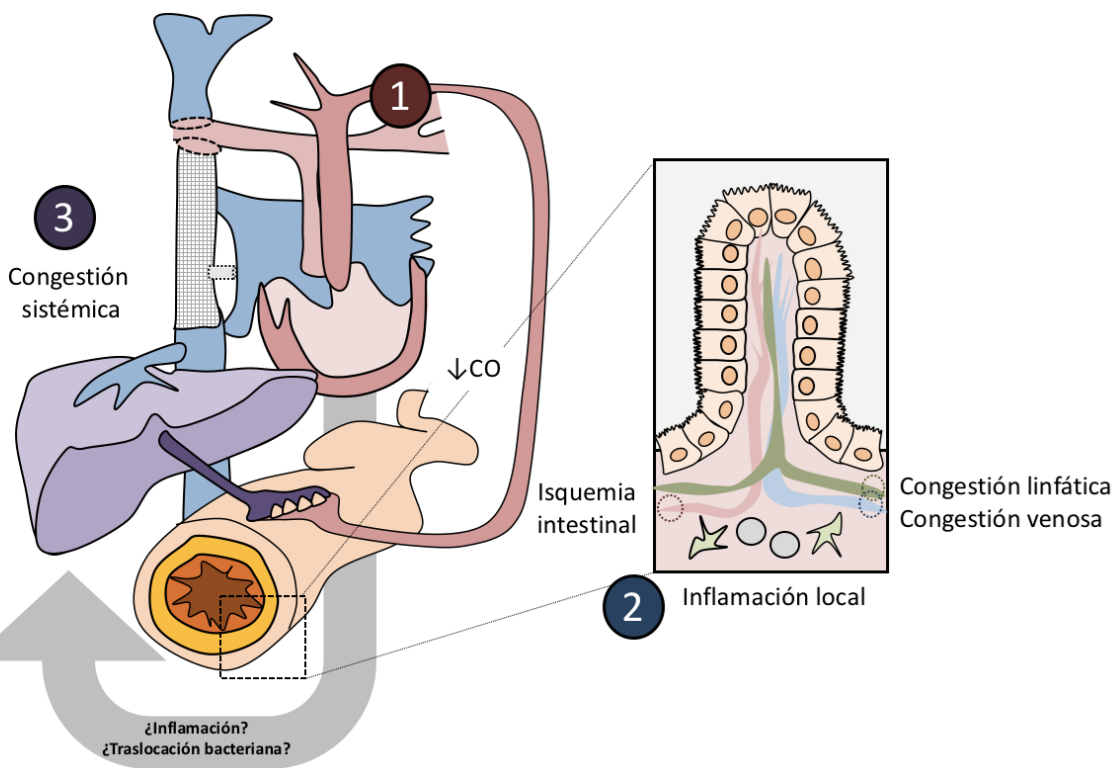
Estenosis/ Trombosis aguda del canal de Fontan

Disfunción cardíaca grave

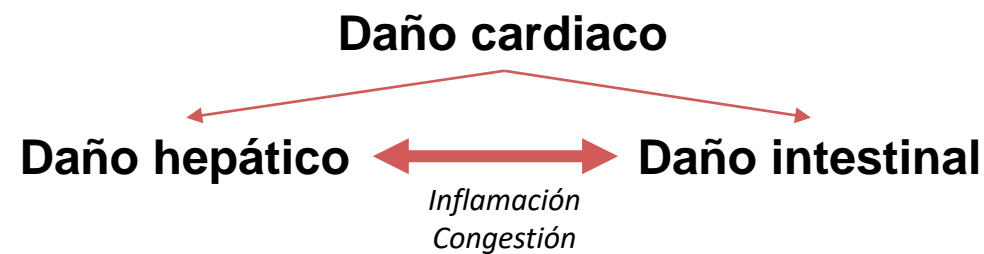
Hipoalbuminemia secundaria a enteropatía/ nefropatía pierdepoteínas

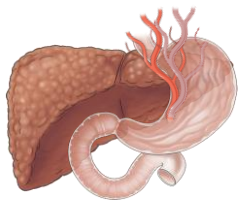
Fibrosis hepática/ Hipertensión portal

“Heart- Gut- Liver axis”



Liver parameters and PLE			
Variable	Patients with PLE	Patients without PLE	P values
Bilirubin (mg/dl)	1.4 (0.3-3.6)	1.3 (0.5-3-6)	0.91
AST	25 (15-55)	26 (18-37)	0.84
ALT	24 (14-98)	21 (11-61)	0.74
Alkaline phosphatase	72 (41-172)	79 (47-643)	0.52
Gammaglutamil transpherase	95.5 (17-358)	68 (16 -279)	0.38
Platelets / mm ³	117 (71-259)	153 (97- 298)	0.01
Liver stiffness (Kpa)	25.4 (14.1-66.4)	14.5 (11.1 -26,3)	0.003
LSPS index	2.2 (0.8 – 9.6)	0.38 (0.1 – 1.6)	< 0.001
Fib4	1.4 (0.3-2.8)	0.9 (0.3-1.8)	0.016
Ascites in US	42.9% (6/14)	6.7% (1/15)	0.035
Blunt liver margins	71.4% (4/14)	26.7%(4/15)	0.027
Spleen size (cm)	13.6 (10.4 – 18.6)	11 (9.1 – 15)	0.005
Oesophageal varices or intrabdominal collaterals in CT/MRI	64.3% (9/14)	33.3% (5/15)	0.03





Varices esofágicas y riesgo hemorrágico

Alta prevalencia: **9.4-43% (relacionado con edad y fibrosis hepática)**

16% son grandes (de riesgo), pero la incidencia de sangrado es baja

Factores de riesgo: Fibroscan® > 30 kPa y plaquetas <125.000



Ascitis

2-17% de los pacientes con cirugía de Fontan

Origen de la ascitis en los pacientes con cirugía de Fontan

Estenosis/ Trombosis aguda del canal de Fontan

Disfunción cardíaca grave

Hipoalbuminemia secundaria a enteropatía/ nefropatía pierdepoteínas

Fibrosis hepática/ Hipertensión portal

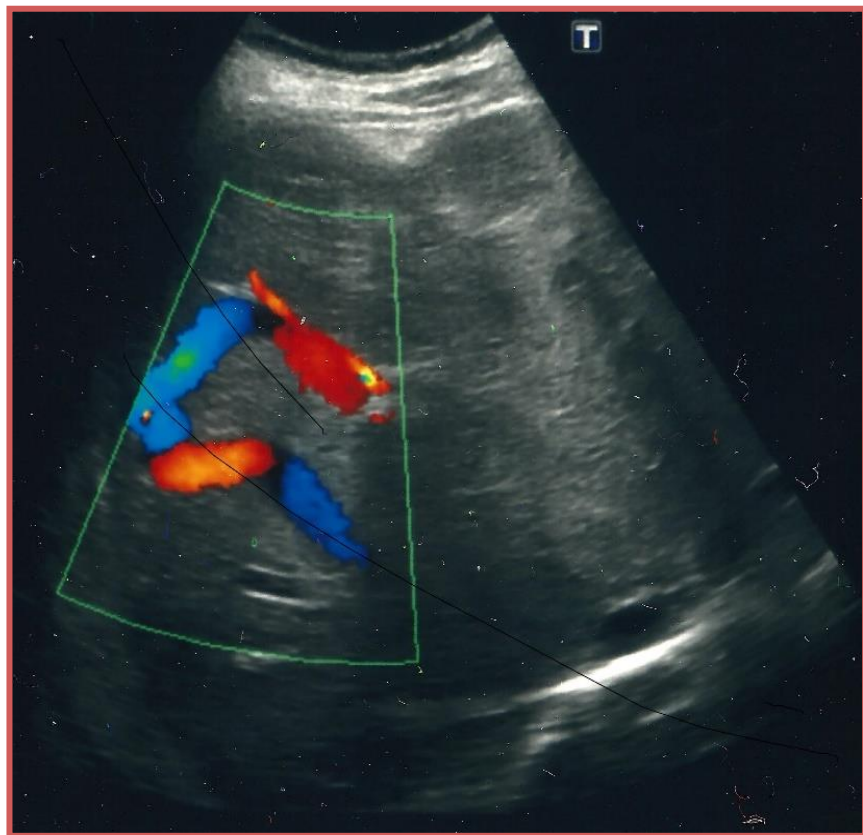


Encefalopatía hepática

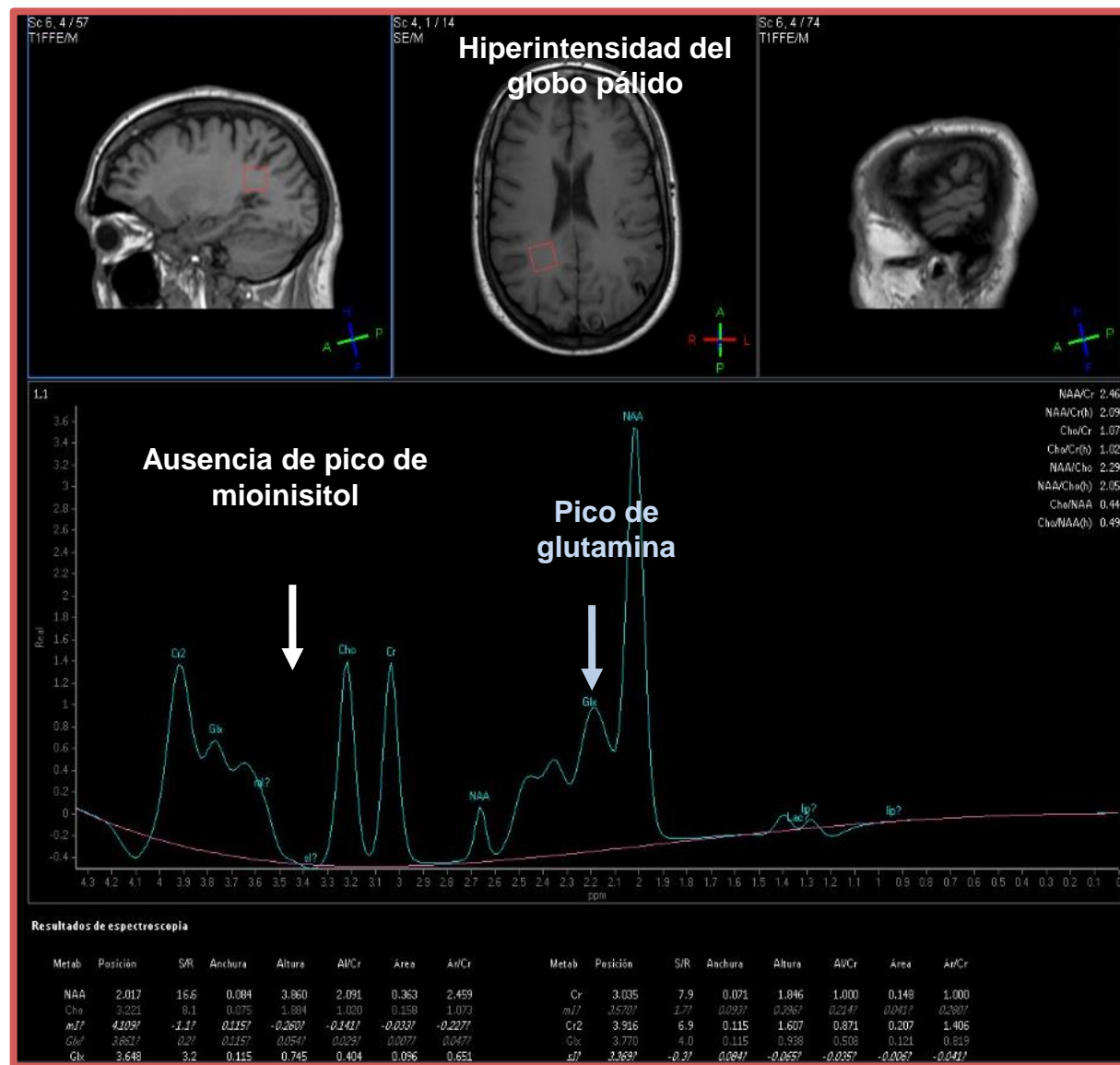
Incidencia desconocida tanto mínima como abierta (pocos casos documentados)

Probablemente **rara** (función hepática preservada)

Riesgo en pacientes con shunt porto-sistémico grande



Shunt porto-sistémico



Marzo 2017

Análisis:

Función renal:	Crea. 1,0; Urea 31
Ionograma:	Na 136; K 4,2
Función hepática:	Bil. 1,57 ; AST 30; ALT 19; GGT 140 ; LDH 151; F.A. 140
Proteínas:	Albúmina 3,3 ; Prealbúmina 8; Proteína ligada al retinol <1,25.
Hemograma:	Hb 11,6; Plaquetas 69.500 ; Leucocitos 4470.
Hemostasia:	INR 1,28 (AP 64%)

Estudio etiológico de enfermedad hepática:

Hormonas tiroideas:	TSH: 1,0
Metabolismo del hierro:	Ferritina 66; IST 9%.
Metabolismo del cobre:	Ceruloplasmina 26,6.
Autoinmunidad:	ANA, ASMA, AntiLKM, AMA negativos. Inumoglobulinas, normales.
Serología VHC:	ELISA Negativo
Serología VHB:	AgHBs (-); AcHBs <100; AcHBc (-)
Serología VIH:	ELISA negativo.

Marzo 2017

Análisis:

Función renal: Crea. 1,0; Urea 31
Ionograma: Na 136; K 4,2
Función hepática: **Bil. 1,57**; AST 30; ALT 19; **GGT 140**; LDH 150
Proteínas: **Albúmina 3,3**; Prealbúmina 8; Prot. tot. 6,8
Hemograma: Hb 11,6; **Plaquetas 69.500**
Hemostasia: **INR 1,28 (AP 64)**

Estudio etiológico de enfermedad

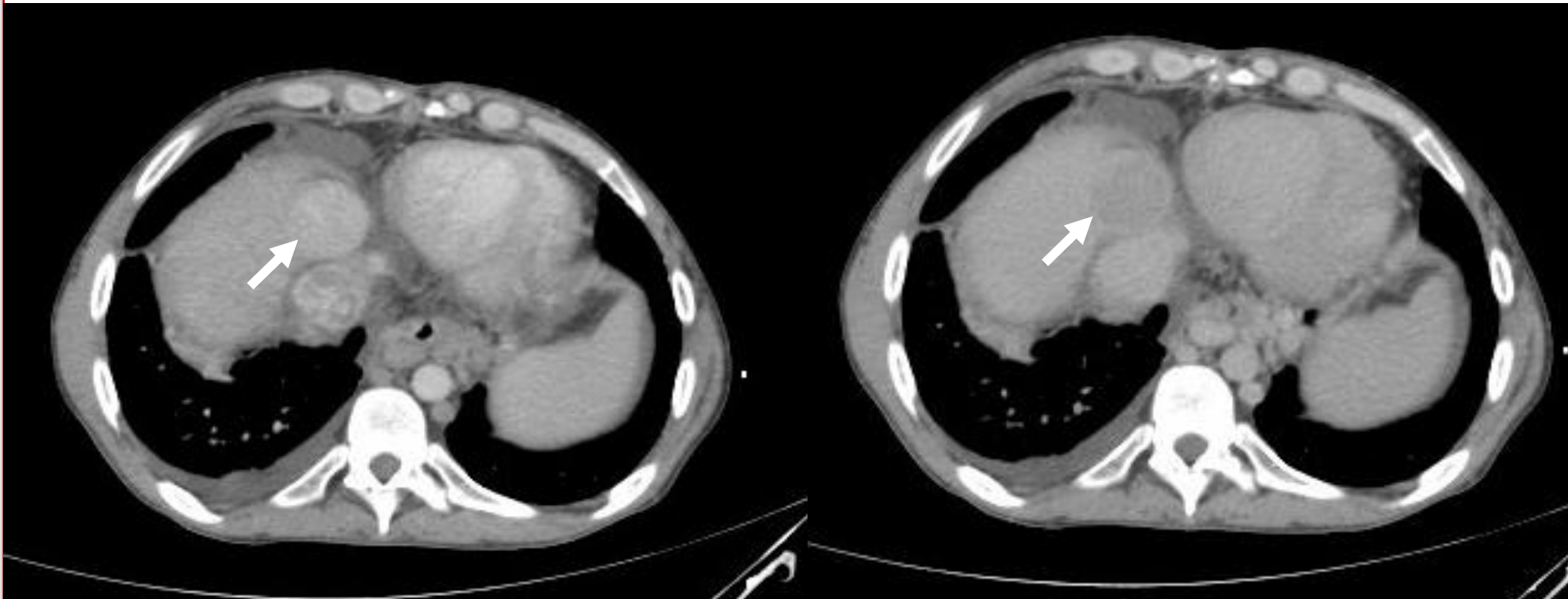
Hormonas tiroideas: T4 libre 0,88, TSH 0,01, T3 libre 0,25, IST 9%.
Metabolismo: **Alfafetoproteína 339,64 (0-7)**
Metabolismo: Ceruloplasmina 26,6.
Autoinmunitario: ANA, ASMA, AntiLKM, AMA negativos. Inumoglobulinas, normales.
Serología VHC: ELISA Negativo
Serología VHB: AgHBs (-); AchBs <100; AchBc (-)
Serología VIH: ELISA negativo.

Marzo 2017

**FASE ARTERIAL
(Hiper captación)**

LOE 1: 4,1 cm

**FASE VENOSA/TARDÍA
(Lavado)**

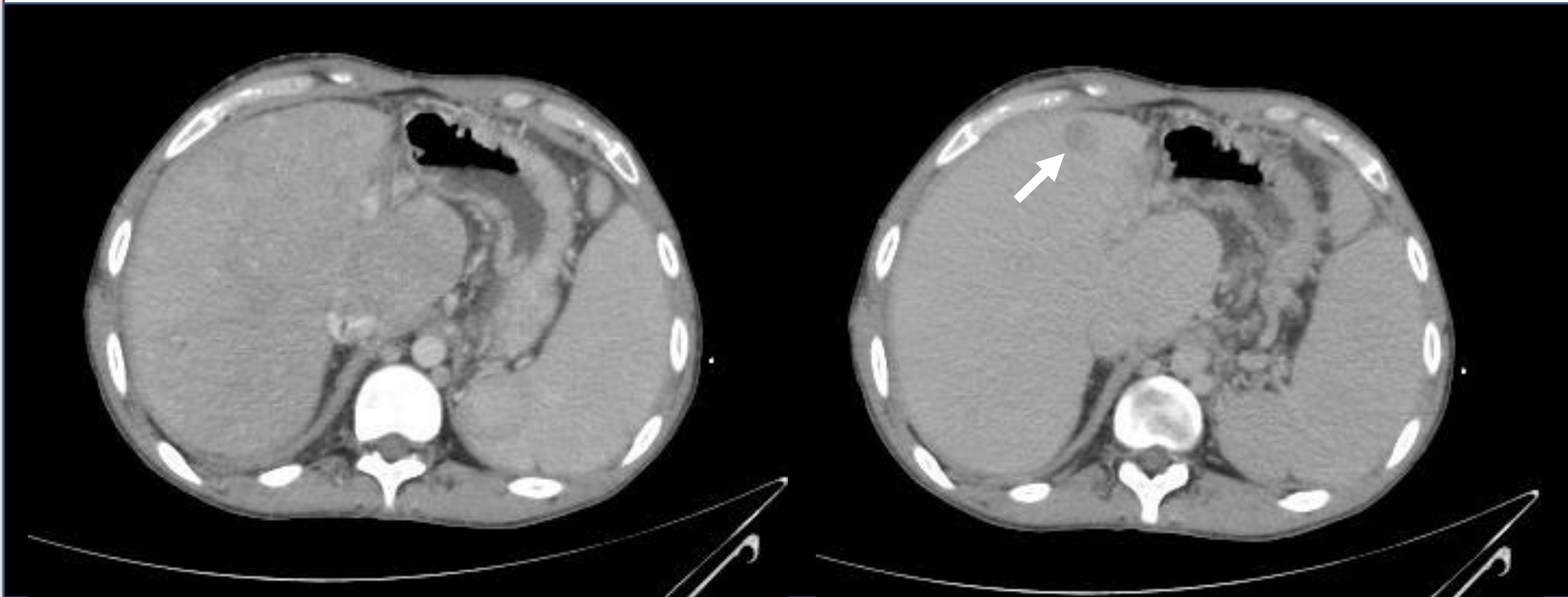


Marzo 2017

FASE ARTERIAL
(No visible)

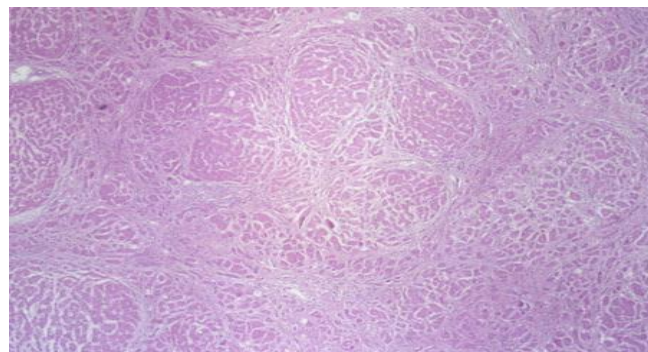
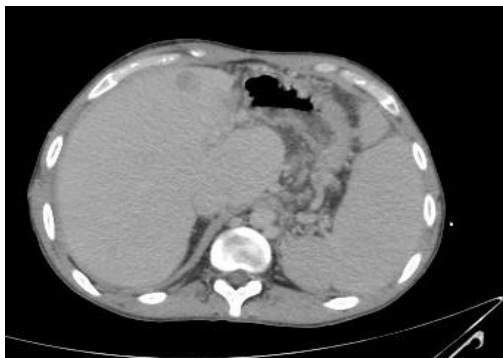
LOE 2: 1,6 cm

FASE VENOSA/TARDÍA
(Lavado)



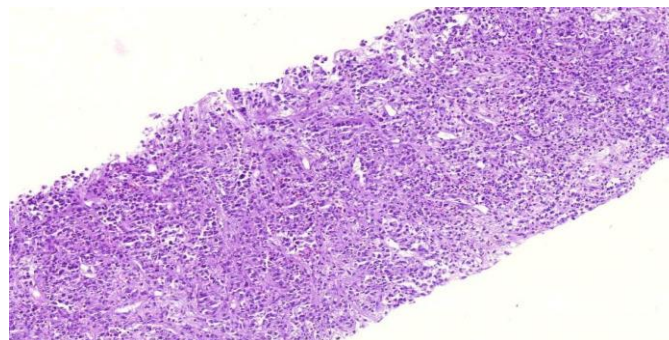
Marzo 2017

LOE 2: 1,6 cm



Fibrosis sinusoidal: 4
Fibrosis portal: 4
METAVIR: 4
CHFS: 4

LOE 1: 4,1 cm



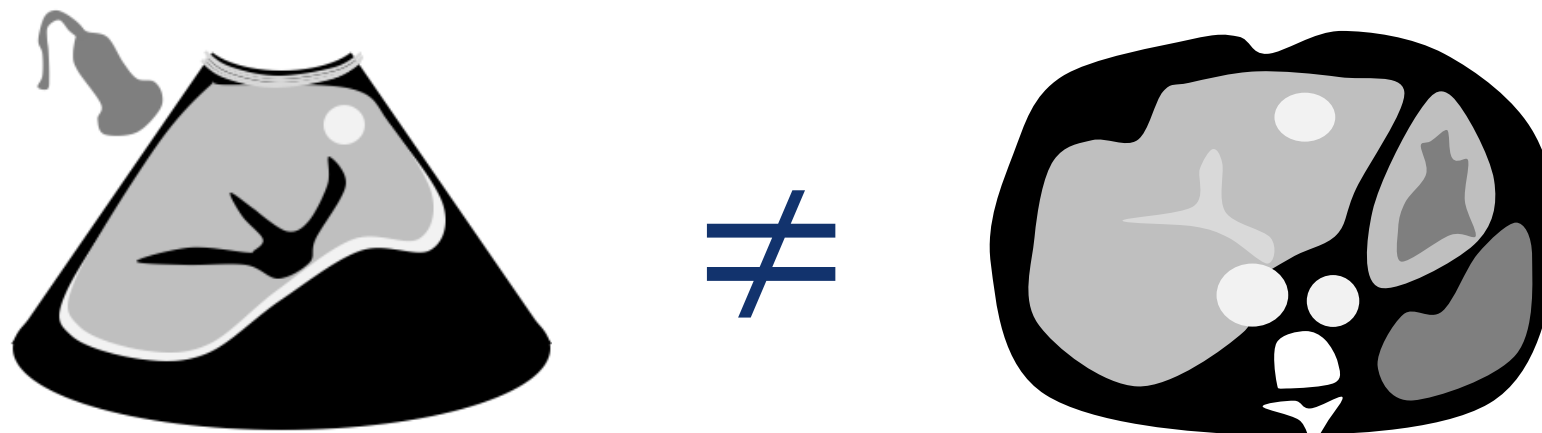
**“Hepatocarcinoma
bien diferenciado”**

Marzo 2017



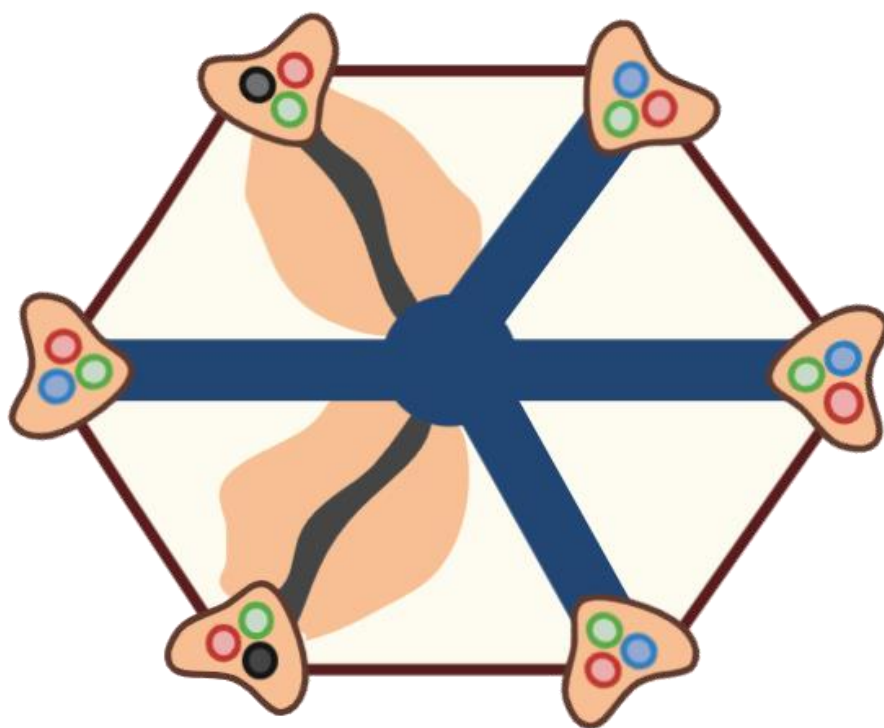
TACE supraselectiva (respuesta parcial)

Autor	N	Diseño	Diagnóstico	Prevalencia	Nódulos por paciente	Tamaño	Características
Tellez & Rodríguez-Santiago, 2019	152	Prospectivo, multicéntrico	US	29.6%	Rango: 0-14	9 mm (6-12)	Tiempo tras cirugía >10 años principal factor de riesgo Biopsia obligatoria (2 CHC en nódulos sospechosos)
			CT/MRI	47.7%			
Huvart, 2018	49	Restrospectivo, unicéntrico	US	6.1%	X	X	
			MRI	31.8%			
Wu, 2017	68	Restrospectivo, multicéntrico	Histológico	33%	X	X	FNH-like
Bryan, 2011	27	Retrospectivo	CT	26%	Mediana: 4 Rango: 1-22	Mediana: 18 mm Rango: 0.5-3.2 mm	Relacionado con hipertensión venosa FNH-like
Wallihan, 2013	42	Retrospectivo	TC o RM	31%	Mediana: 2.8 Rango: 1-7	Rango: 3-30mm	Captación arterial sin lavado 1 Hepatocarcinoma
Poterucha, 2015	50	Retrospectivo	RM	26%	X	X	62% captación arterial 3 CHC(2 HCV +)
Bulut, 2013	26	Retrospectivo	RM	35%	X	x	Captación arterial sin lavado Multiple
Kiesewetter, 2007	12	Retrospectivo	TC Histológico	16.6%	X	X	Captación arterial sin lavado Relacionado a hipertensión venosa FNH-like

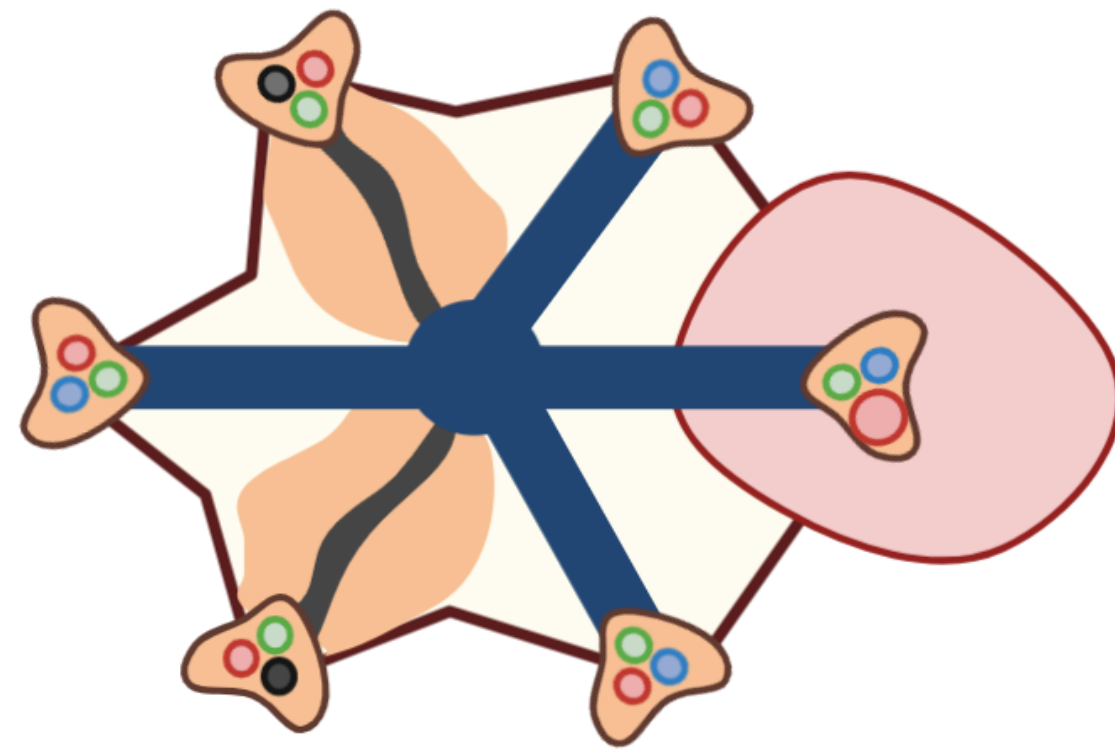
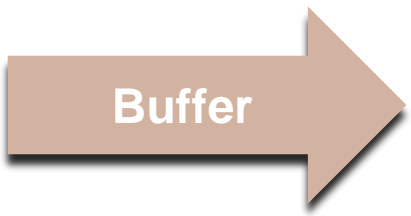


	LI-RADS ≥ 3 (95% intervalo de confianza)
Sensibilidad	56.0% (42.3-68.8)
Especificidad	83.8% (74.2-90.3)
Valor predictivo positivo	68.3% (53 – 80)
Valor predictivo negativo	75.3% (65 – 83)
Likelihood ratio positivo	3.4 (1.97 – 6)
Likelihood ratio negativo	0.5 (0.38 – 0.73)

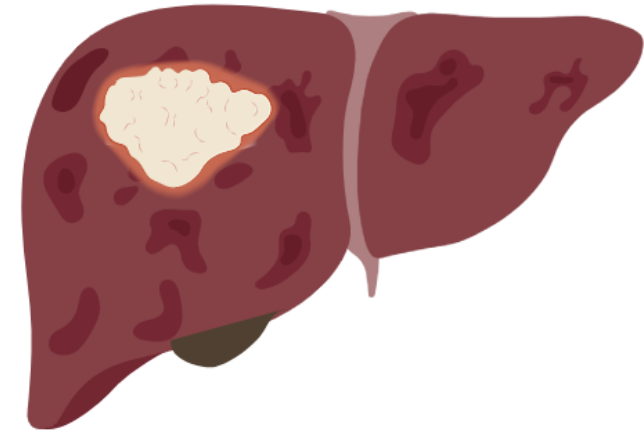
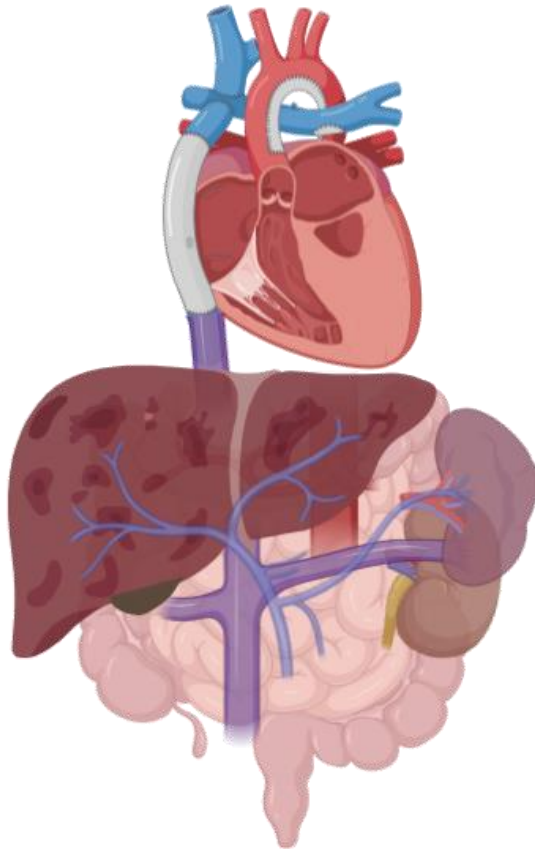
Acuerdo inter-test
(Coeficiente Kappa: 0,34).



Congestión → ↓ Flujo sanguíneo portal
Extinción del parénquima

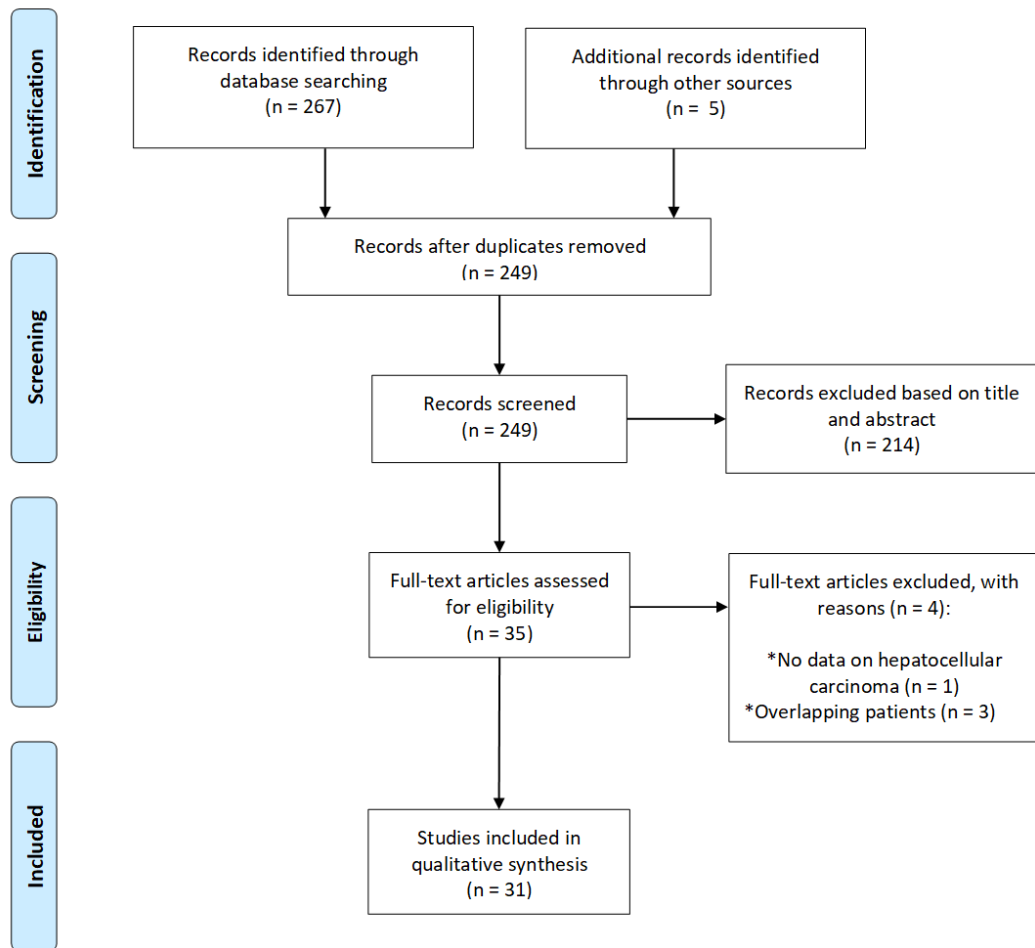


↑ Flujo sanguíneo arterial
Hiperplasia

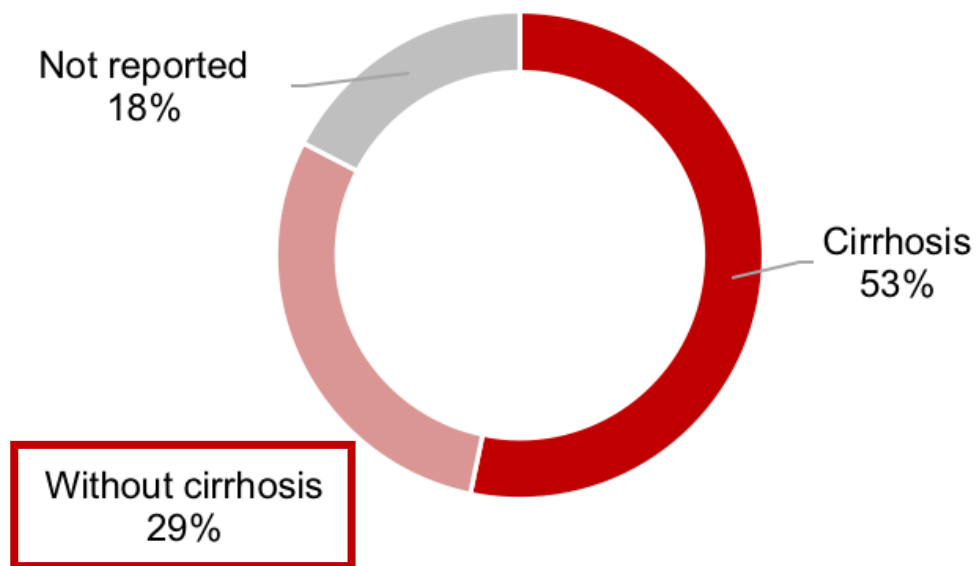




PRISMA Flow Diagram

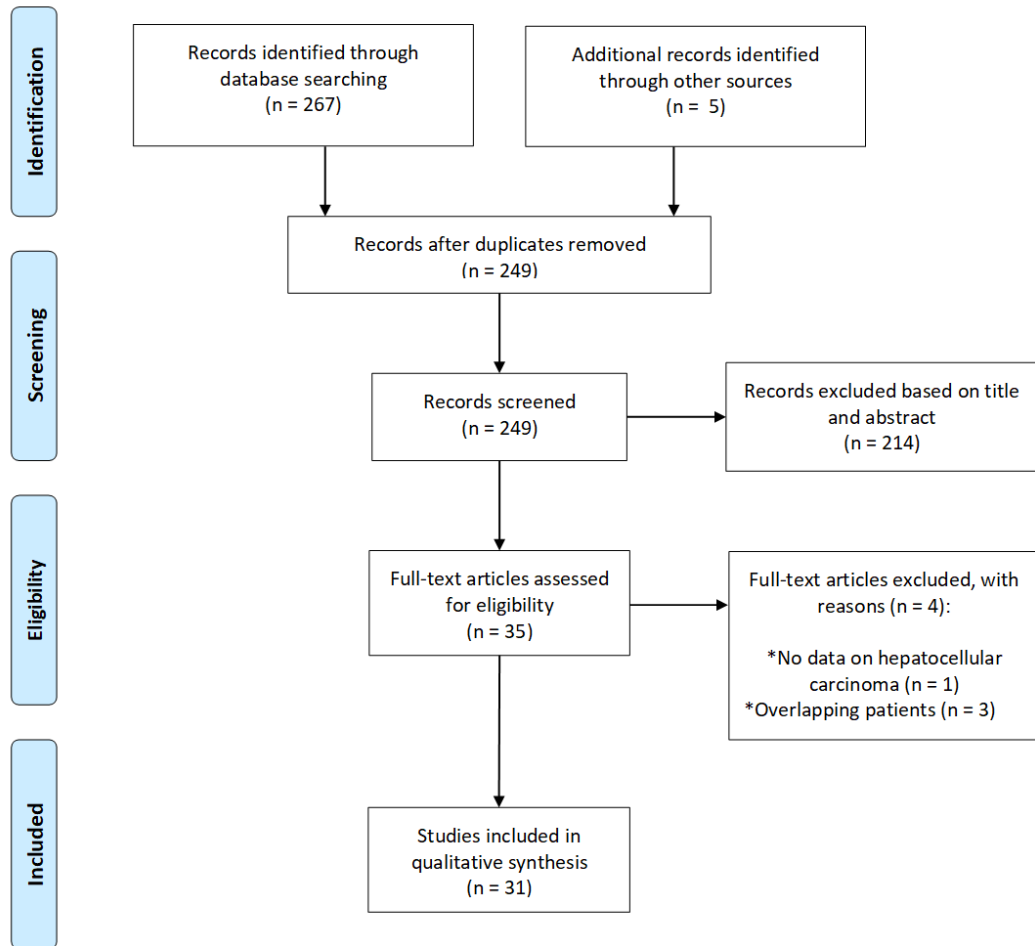


Mensaje 1: Puede aparecer en pacientes SIN CIRROSIS

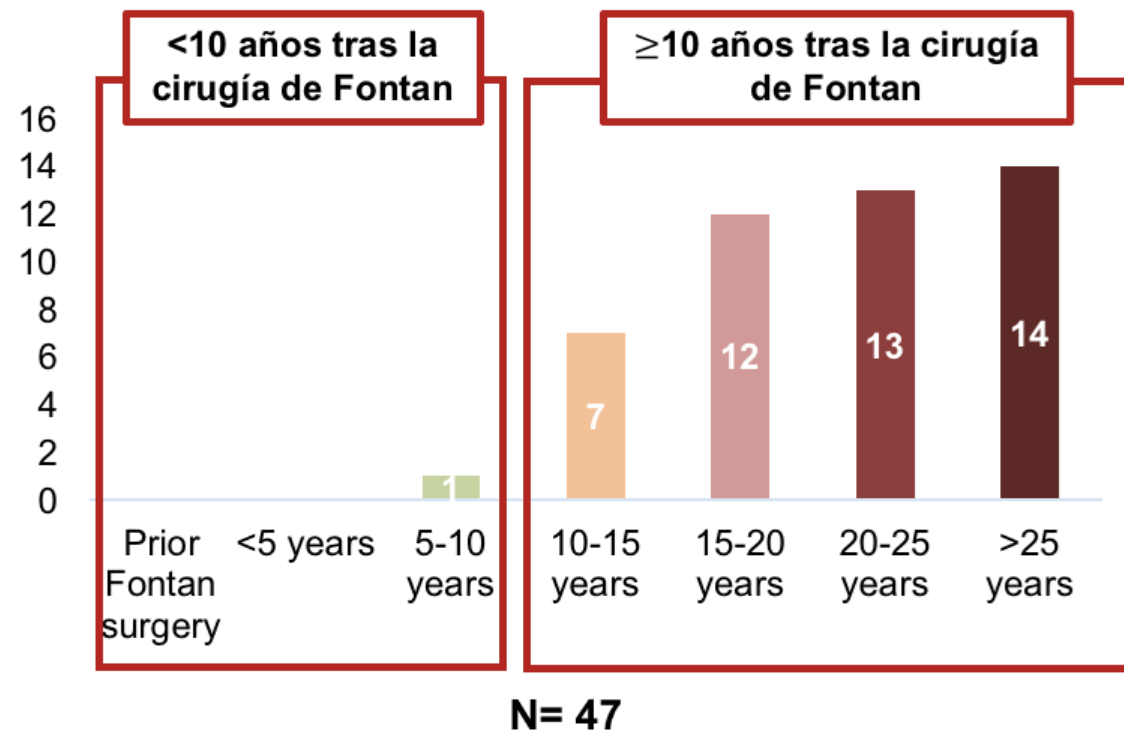




PRISMA Flow Diagram

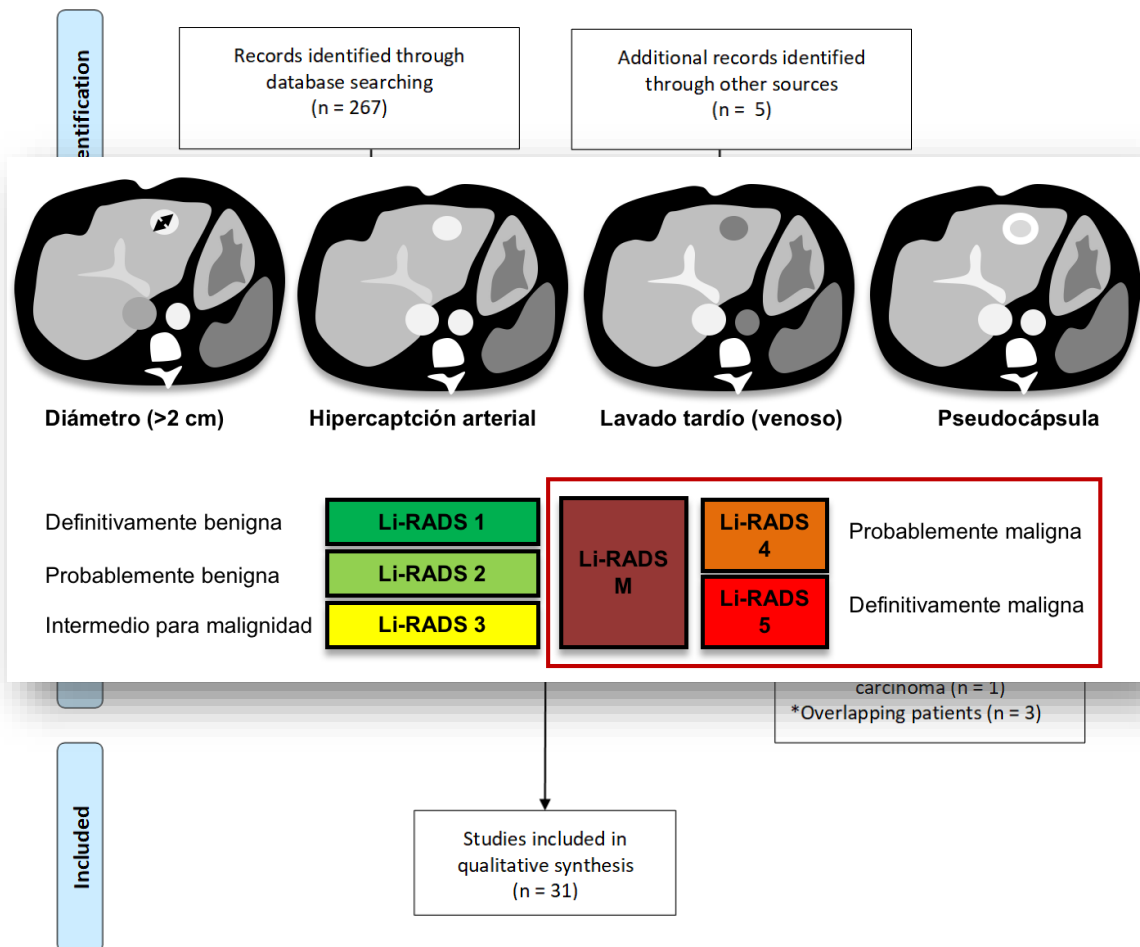


Mensaje 2: Es una complicación “TARDÍA”





PRISMA Flow Diagram

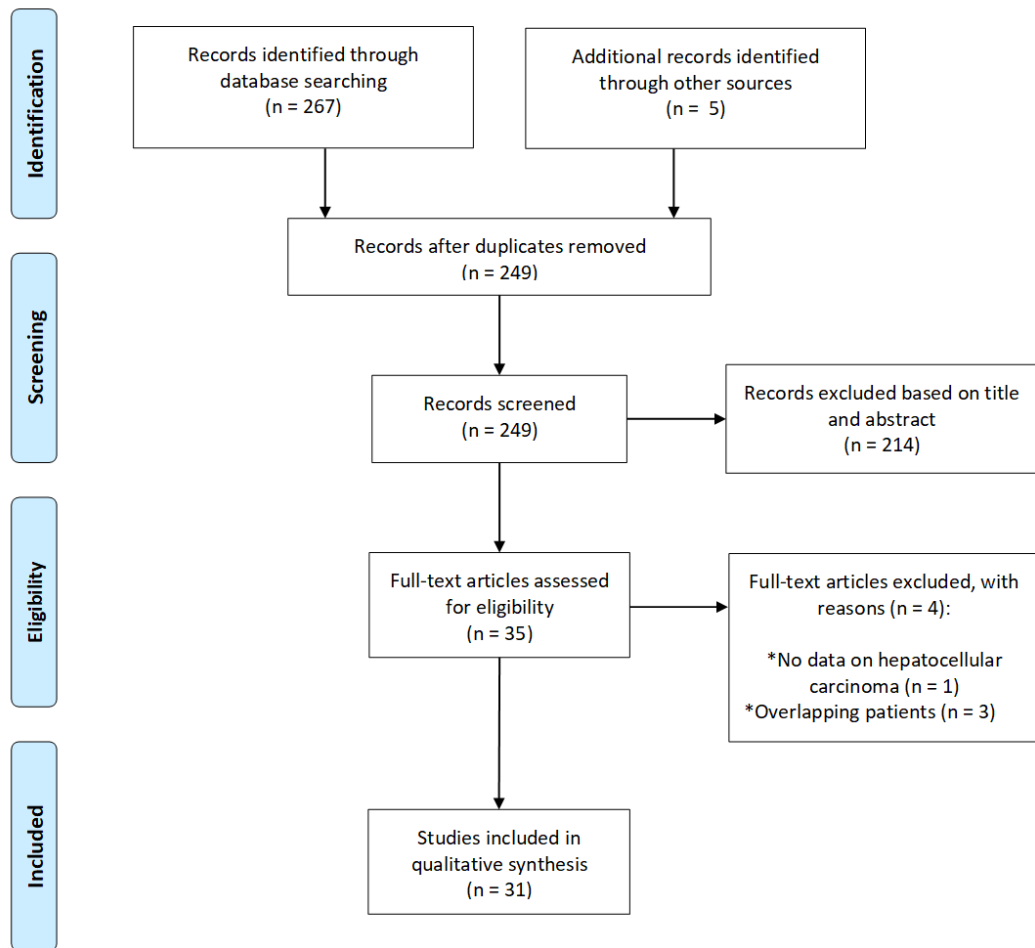


Mensaje 3: Los criterios radiológicos NO SON VÁLIDOS

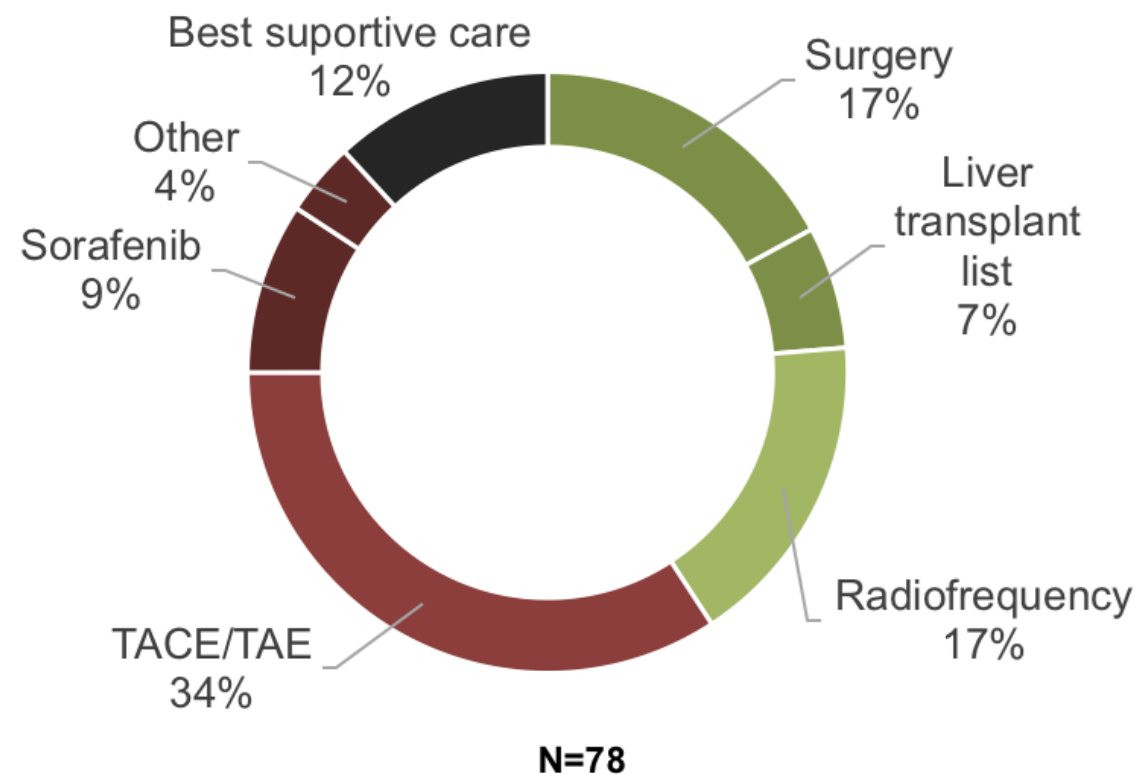
Sexo y edad	Fontan	Tiempo	FS	AFP	Características ecográficas	Características TC/RM	Histología	Manejo
♂ 23.4	BCP	17.7	55.2	4	No. 1: 17 mm hiperecoico redondeado Nos. 2, 3: 6 mm hiperecoicos redondeados	No. 1: 22 mm, LI-RADS 5, lavado No. 2: 17 mm, LI-RADS 4, lavado	Biopsia No.1: Negativo para malignidad	Seguimiento a los 3 meses
♀ 38.3	Clásico	34.5	22.3	272	20 mm irregular e isoecoico	20 mm, LI-RADS 5, lavado	Carinoma hepatocelular	Radiofrecuencia
♂ 33	Clásico	27.4	48	1.3	No. 1: 10 mm hiperecoico No. 2: 6 mm hiperecoico No. 3: 5 mm hiperecoico	No. 1: 12 mm, LI-RADS 4, lavado No. 2: 3 mm, LI-RADS 3	Biopsia No.1: Negativo para malignidad	Seguimiento a los 3 meses
♂ 17	Clásico	15.6	11.6	1	No visualizado	No. 1: 14 mm, LI-RADS 5, lavado No. 2: 11 mm, LI-RADS 4, lavado No. 3: 6 mm, LI-RADS 3 mm	PAAF no.1: inconclusivo Biopsia No. 1: Negativo para malignidad	Seguimiento a los 3 meses
♂ 26	Clásico	19.2	70	339	No. 1: 40 mm isoecoico No. 2: 18 mm hiperecoico	No. 1: 40 mm, LI-RADS 5, lavado No. 2: 16 mm, LI-RADS 4, lavado	Biopsia No. 1: Carcinoma hepatocelular	TACE
♂ 24	BCP	11	12.5	1	3 hiperecoico nodules (21,15,7 mm)	No. 1: 15 mm, LI-RADS 4, lavado No. 2: 15 mm, LI-RADS 1	Biopsia No. 1: Adenoma	Seguimiento a los 3 meses
♂ 37	Clásico	25	73.5	2	No visualizado	No. 1: 16 mm, LI-RADS 5, lavado No. 2: 3 mm, LI-RADS 3	Core biopsy nodule No. 1: Adenoma	Seguimiento a los 3 meses
♀ 23.5	BCP	16.5	35.3	1.2	20 mm hiperecoico	No. 1: 17 mm, LI-RADS 4, lavado	No biopsia	Seguimiento a los 3 meses



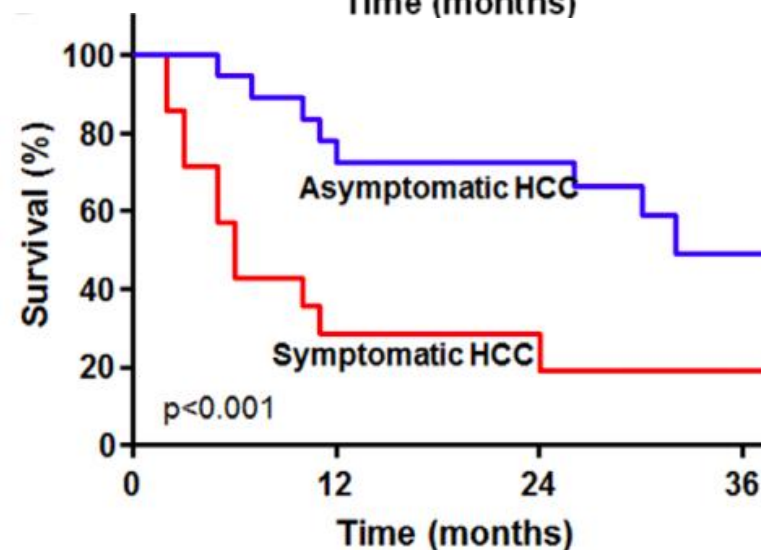
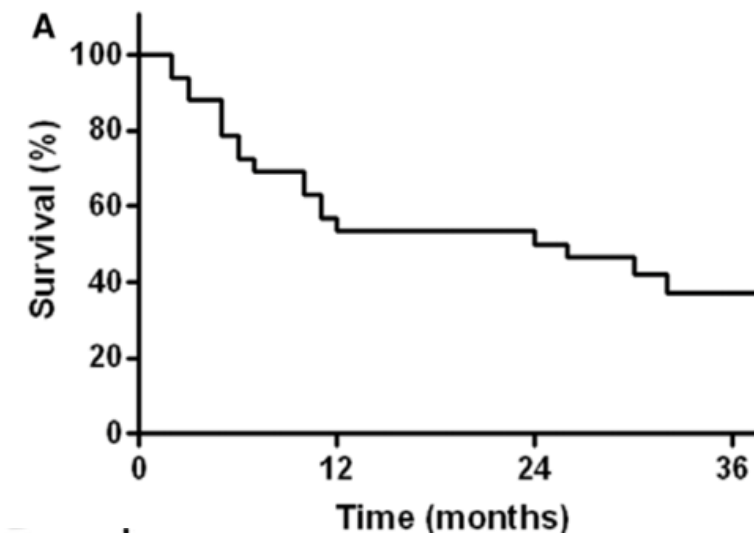
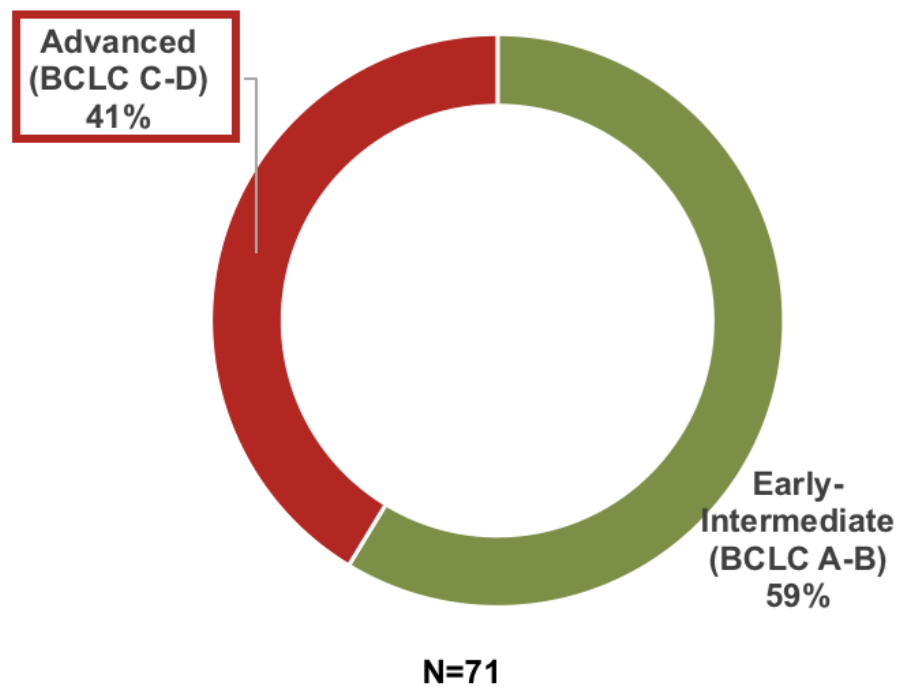
PRISMA Flow Diagram

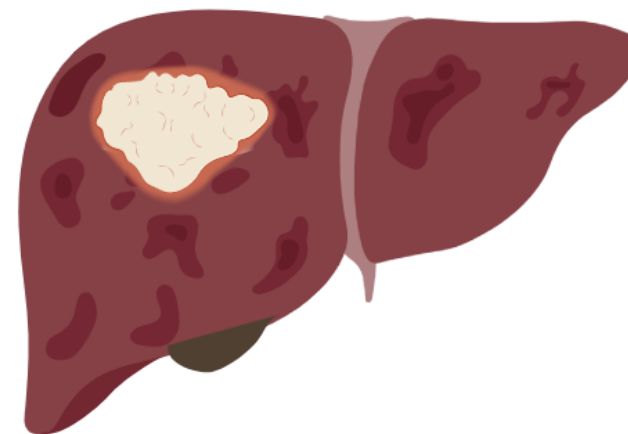
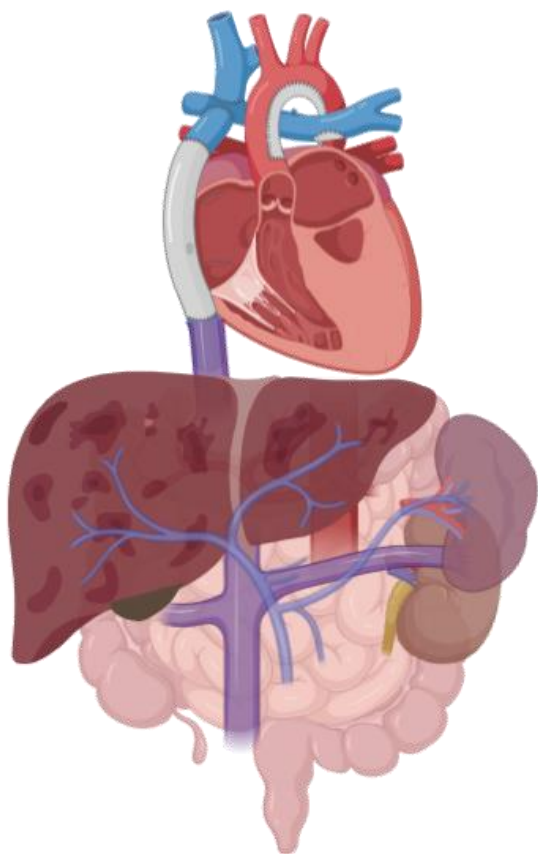


Mensaje 4: Los tratamientos son COMPLEJOS



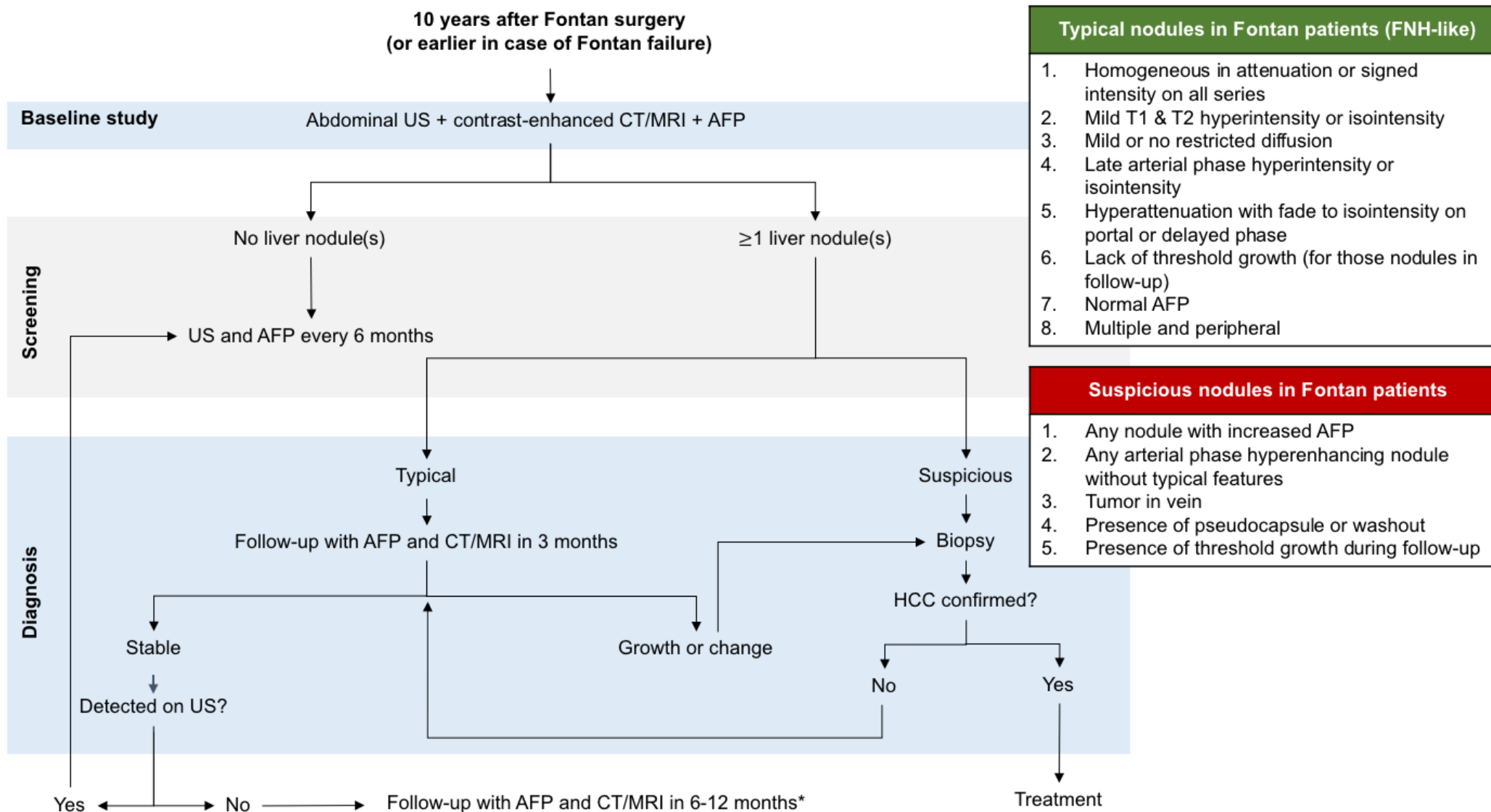
Mensaje 5: Mala supervivencia en estadios avanzados





1. Aparece > 10 años tras la cirugía
2. Incluso sin cirrosis
3. La biopsia de confirmación es **OBLIGATORIA**
4. Tiene muy mala supervivencia en estdios avanzados

EL CRIBADO DEBE SER OBLIGATORIO



Typical nodules in Fontan patients (FNH-like)

1. Homogeneous in attenuation or signed intensity on all series
2. Mild T1 & T2 hyperintensity or isointensity
3. Mild or no restricted diffusion
4. Late arterial phase hyperintensity or isointensity
5. Hyperattenuation with fade to isointensity on portal or delayed phase
6. Lack of threshold growth (for those nodules in follow-up)
7. Normal AFP
8. Multiple and peripheral

Suspicious nodules in Fontan patients

1. Any nodule with increased AFP
2. Any arterial phase hyperenhancing nodule without typical features
3. Tumor in vein
4. Presence of pseudocapsule or washout
5. Presence of threshold growth during follow-up

Manejo del daño hepático (>10 años tras la cirugía de Fontan)

Estadio 1

Plaquetas y bazo normales

Mínimos cambios radiológicos

Ausencia de ascitis y varices

Fibrosis hepática leve y/o
rigidez hepática <15 kPa

**Seguimiento rutinario y cribado de
lesiones focales hepáticas**

Estadio 2

Plaquetas ↓ y/o esplenomegalia

Cambios radiológicos relevantes

Ausencia de descompensación

Fibrosis hepática avanzada y/o
rigidez hepática >20 kPa

**Seguimiento estrecho
Mejorar la circulación de Fontan
(médico + interv.)
Considerar trasplante cardíaco aislado**

Estadio 3

Plaquetas ↓ y/o esplenomegalia

Cambios radiológicos relevantes

Descompensación y/o CHC

Fibrosis hepática avanzada
(demostrada en biopsia)

**Mejorar la circulación de Fontan
(médico + interv.)
Considerar doble trasplante**



HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL
Centro de Referencia Nacional (CSUR)
“Asistencia Integral al Adulto con Cardiopatías Congénitas”

HEPATOLOGÍA

Médicos

L. Téllez
E. Rodríguez-Santiago
E. Garrido
A. Guerrero
J. Martínez
MA Rodríguez-Gandía
F. Gea
A. Albillos

Enfermería

M. Torres
L. Oña

CARDIOLOGÍA INFANTIL

E. Garrido-Lestache
I. Sánchez
M. Álvarez
M. Toledano
N. Rivero
I. Molina
MJ. del Cerro

RADIOLOGÍA

A. Olavarría
R. Romera

A. PATOLÓGICA

C. Perna



“Con un equipo entusiasmado puedes conseguir casi cualquier cosa”



luis.tellez@salud.madrid.org



[@DigestivoHRyC](https://twitter.com/DigestivoHRyC) © 2020



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá