

Evidencia científica

Artículo 6.

Dra. Karen G. Parra Gil
R2 Cardiología Infantil

Dra. Osvir A. Pérez Prato
R3 Cardiología Infantil

Barquisimeto, 22 de Mayo de 2023.

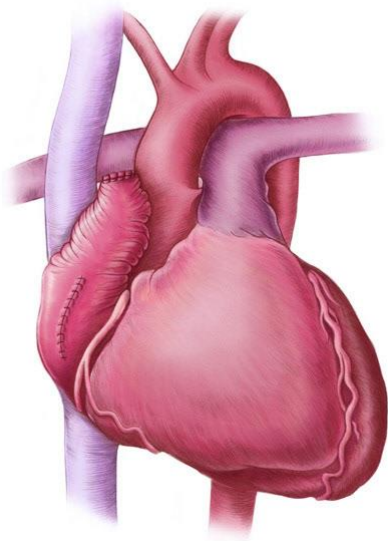
Interrogante del Ciclo



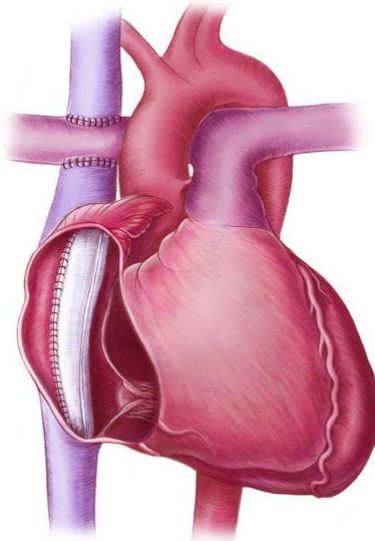
En pacientes en postoperatorio mayor o igual de 6 meses de cirugía de Fontan, **el tratamiento antitrombótico con warfarina versus AAS**, ¿Reduce el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos?

CIRUGÍA UNIVENTRICULAR

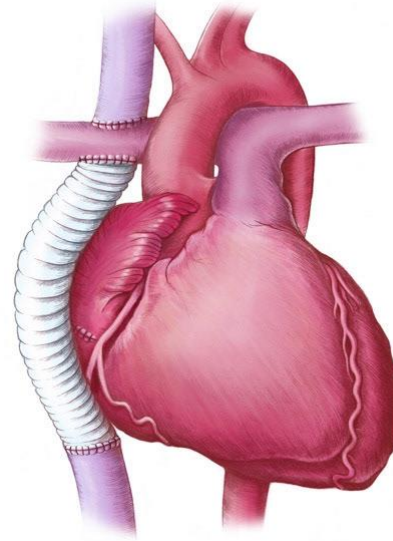
Técnicas de Fontan.



Túnel Lateral



Conducto extracardiaco



Evidencia científica



Research Report

Evaluación de complicaciones tromboembólicas tardías posterior al procedimiento de Fontan, en relación al régimen terapéutico: 30 años de experiencia de seguimiento.

**Abdulrazaq S. Al-Jazairi, PharmD, MBA, FCCP, BCPS (AQ-Cardiology)¹,
Hana A. Al Alshaykh, PharmD¹, Giovanni Di Salvo, MD, PhD, MSc¹,
Edward B. De Vol, PhD¹, and Zohair Y. Alhalees, MD¹**

Annals of Pharmacotherapy

1–8

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

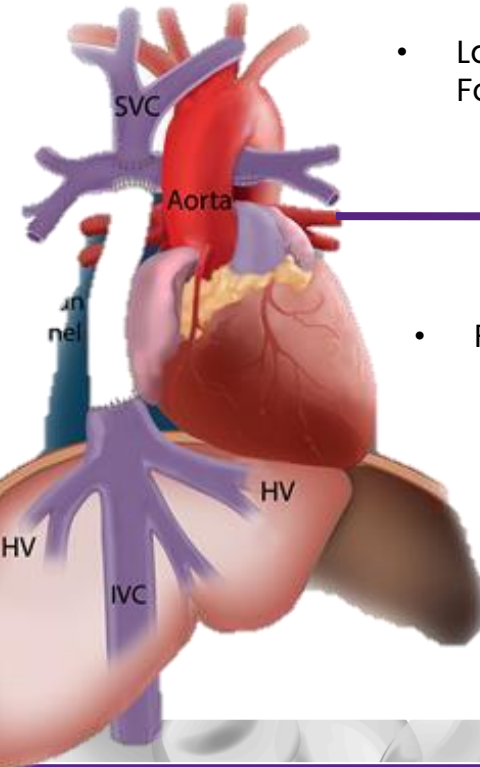
sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1060028019829860

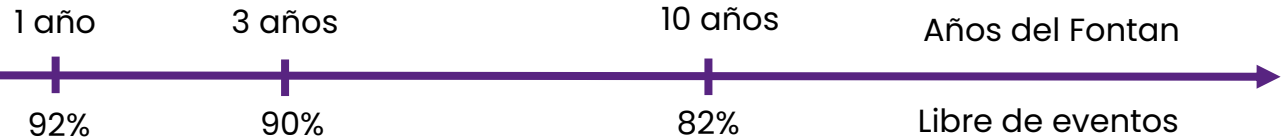
journals.sagepub.com/home/aop

 **SAGE** journals

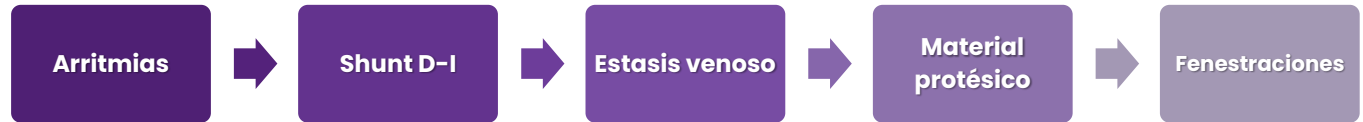
Introducción



- La verdadera frecuencia de eventos tromboembólicos posterior al procedimiento de Fontan se desconoce.



- Factores de riesgo asociados a la formación de trombos.



CHEST

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Supplement

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

2.36. For children after Fontan surgery, we recommend aspirin or therapeutic UFH followed by VKAs over no therapy (Grade 1C).



مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Fahad Specialist Hospital & Research Centre
مركز الأبحاث
Research Centre

Congenital Heart Defects Registry



Reporte 1985 – 2010.

Metodología

- Cohorte retrospectivo.
- Seguimiento de 13.6 años. Mínimo de 6 años.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes del registro entre 1985 –2010.

Criterios de exclusión

- Fallecidos
- Pérdida de seguimiento
- 2do Fontan en <1 año.

Fontan

1 año

1er Tiempo

2do Tiempo

Metodología

Objetivos del estudio



Investigar la tasa de incidencia libre de eventos trombóticos (TEC) posterior a 1 año del procedimiento de Fontan.

Comparación la tasa de incidencia de TEC entre **Warfarina y Aspirina**.

Tasa de incidencia libre de TEC en relación a la **duración del tratamiento**.

Tasa de incidencia libre de TEC en relación a **factores de riesgo**.

Tasa de **sangrado mayor, no mayor y menor** después de 1 año del procedimiento de Fontan.

Comparación entre la **Warfarina y Aspirina** en relación con los eventos de **sangrado**.

Metodología

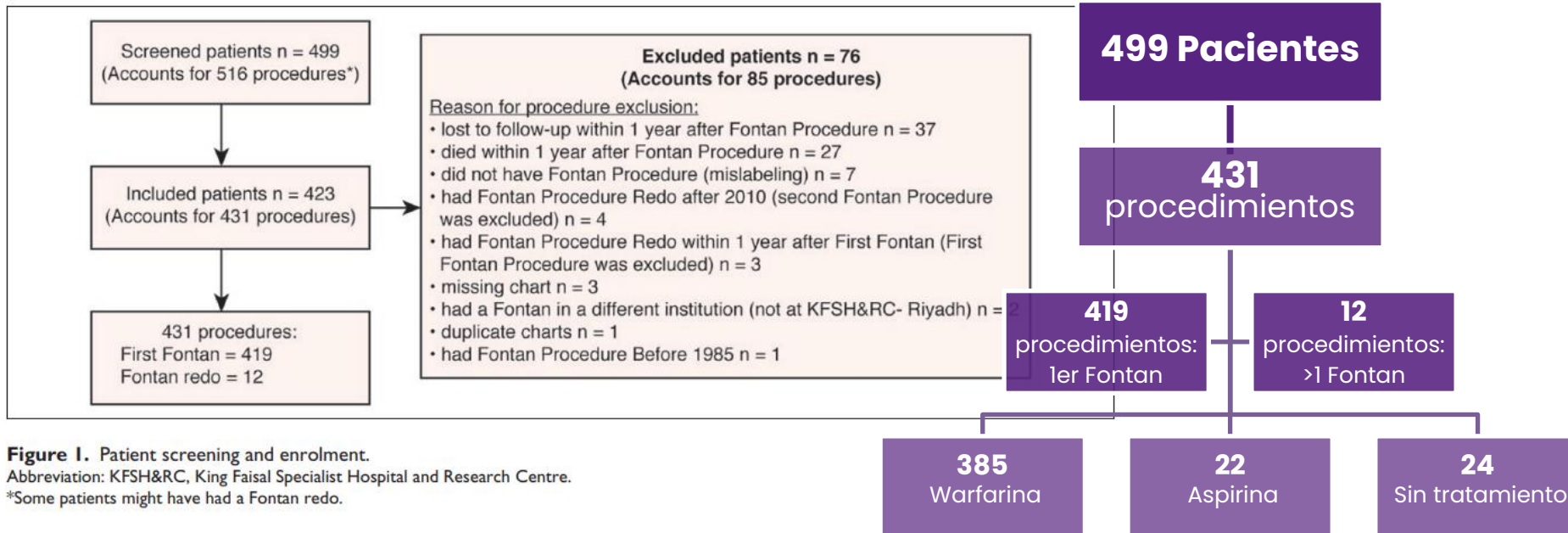


Figure 1. Patient screening and enrolment.

Abbreviation: KFSH&RC, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre.

*Some patients might have had a Fontan redo.

Análisis Estadístico

Variables discretas

- Porcentajes y Tabulaciones cruzadas

Variables continuas

- Media + DE
- Mediana + rango intercuartilar

Tiempo hasta el evento

- Kaplan Meier

Comparación de grupos

- Prueba de rango logarítmico
- Modelo de riesgos proporcionales
- Modelo de Poisson

P < 0.05





Resultados

Table 1. Baseline Characteristics.

Characteristic	n (%), Or mean \pm SD, or median IQR
Age at diagnosis, months	2.4, IQR 8.4
Most common underlying anomaly, some patients might have associated cardiac anomalies	
Tricuspid atresia	121 (28.07)
Double inlet ventricle	104 (24.13)
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	92 (21.35)
Unbalanced atrioventricular defect	76 (17.63)
Hypoplastic left heart syndrome	53 (12.30)
Straddling atrioventricular valve	16 (3.71)
Age at Fontan procedure, years	3.0, IQR 2.0
Weight at Fontan procedure, kg	14.4 \pm 6.9
Type of procedure	
Lateral tunnel	307 (71.23)
Extracardiac conduit	107 (24.83)
Percutaneous Fontan	10 (2.32)
Atriopulmonary connection	7 (1.62)
Type of extracardiac conduit (n = 107)	
GORE-TEX	94 (87.85)
Gelseal Vascutek graft	6 (5.60)
Other	4 (3.73)
Size of the conduit, mm	19.40 \pm 3.3
Fenestration	92 (21.35)
Size of fenestration, mm	4.30 \pm 1.0
Potential risks for TECs	
Arrhythmia	123 (28.53)
Supraventricular tachycardia	109 (88.61)

Abbreviations: IQR, interquartile range; TEC, thromboembolic complication.

Resultados

No discriminación de sexo
Warfarina, Aspirina
499 Pacientes
que recibieron
tratamiento.

- El 58.46% era del sexo masculino. **431** procedimientos
- IQR: reporta un solo valor, no un rango.
- Tipo de procedimiento más frecuente: Tunnel lateral **419** procedimientos; Fenestration **12** procedimientos; Atriopulmonary connection **7** procedimientos.
- Tipos de fenestración: Fenestration **431** procedimientos; Fenestration con Fontan **22** procedimientos; Fenestration con Fontan con Fenestration **24** procedimientos.
- Tipos de anticoagulación: Warfarina **385** procedimientos; Aspirina **22** procedimientos; Sin tratamiento **24** procedimientos.

Resultados

Table 2. Thromboembolic Complications (TECs) Post-Fontan Procedure.

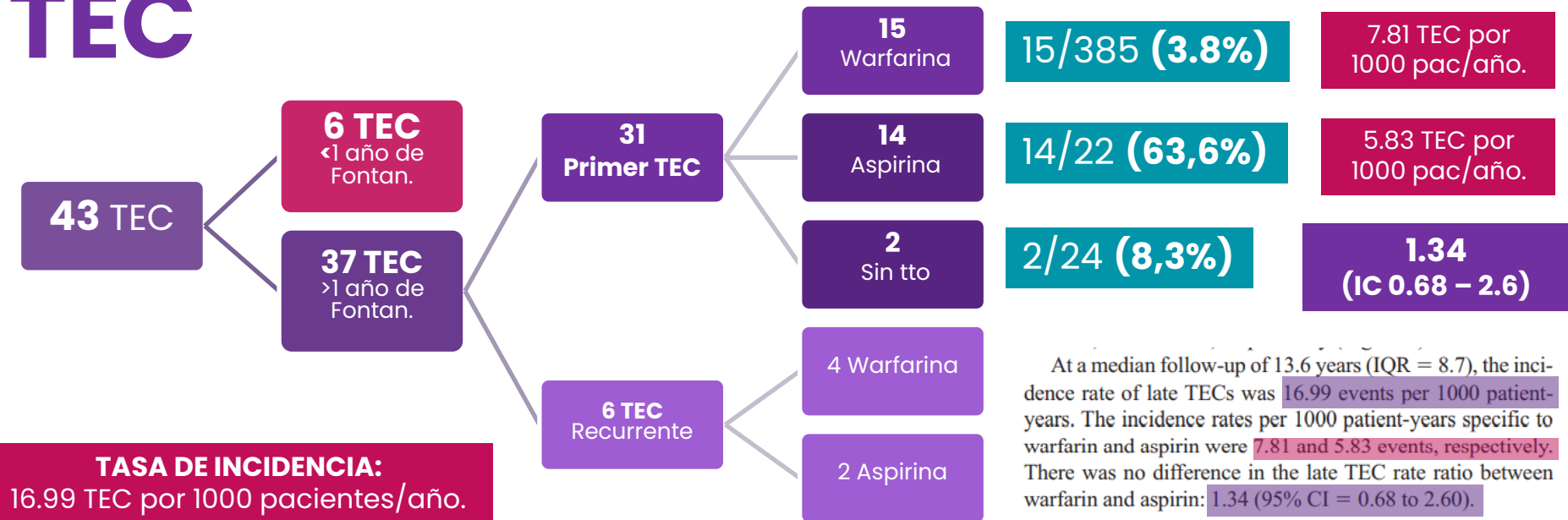
Outcomes	n (%)
TECs over the study follow-up	43 (9.97)
Early TECs (within 1 year after the Fontan procedure)	6 (13.95)
Late TECs (1 year after the Fontan procedure)	37 (86.04)
First late TECs	31 (72.09)
Antithrombotic regimen at first late TECs (n = 31)	
Warfarin	15 (48.38)
INR at time of TECs (Mean ± SD)	1.3 ± 0.9
Aspirin	14 (45.16)
No anticoagulation	2 (6.45)
Recurrent late TECs	6 (13.95)
Antithrombotic regimen at recurrent late TECs (n = 6)	
Warfarin	4 (66.66)
INR at time of TECs (Mean ± SD)	1.8 ± 1.2
Aspirin	2 (33.33)

Anatomical location of late TECs	
Fontan conduit/right atrial thrombus	17 (45.94)
Stroke	7 (18.91)
Venous thromboembolism	5 (13.51)
Other (eg, jugular vein, radial artery, popliteal artery)	4 (10.81)
Mode of diagnosis of late TECs	
Transesophageal echocardiography	8 (21.62)
Transthoracic echocardiography	7 (18.91)
CT scan	5 (13.51)
Duplex ultrasound	4 (10.81)
Angiography	4 (10.81)
Clinical	3 (8.10)
MRI	3 (8.10)
Other (eg, pathological report)	2 (5.40)
Risk factors for TEC	
Supraventricular tachycardia	28 (75.67)
Fenestration	8 (21.62)

Abbreviations: CT, computed tomography; INR, international normalized ratio; MRI, magnetic resonance imaging.

Resultados

TEC



Tasa de Incidencia

Table 2. Thromboembolic Complications (TECs) Post-Fontan Procedure.

Outcomes	n (%)
TECs over the study follow-up	43 (9.97)
Early TECs (within 1 year after the Fontan procedure)	6 (13.95)
Late TECs (1 year after the Fontan procedure)	37 (86.04)
First late TECs	31 (72.09)
Antithrombotic regimen at first late TECs (n = 31)	
Warfarin	15 (48.38)
INR at time of TECs (Mean ± SD)	1.3 ± 0.9
Aspirin	14 (45.16)
No anticoagulation	2 (6.45)
Recurrent late TECs	6 (13.95)
Antithrombotic regimen at recurrent late TECs (n = 6)	
Warfarin	4 (66.66)
INR at time of TECs (Mean ± SD)	1.8 ± 1.2
Aspirin	2 (33.33)

Tasa de incidencia = $\frac{\text{número de casos nuevos}}{\text{suma de todos los periodos libres de la enfermedad durante el periodo definido en el estudio (tiempo-persona)}}$

Población	Seguimiento	TEC
423 pacientes	13.6 años	43

$$\frac{43 \text{ nuevos casos de TEC}}{423 \text{ personas en riesgo de TEC} \times 13.6 \text{ años de seguimiento}} = \frac{43 \text{ TEC}}{5752.8 \text{ personas-año}} = 0,0075$$

7,5 TEC por cada 1000 pacientes año.

Resultados

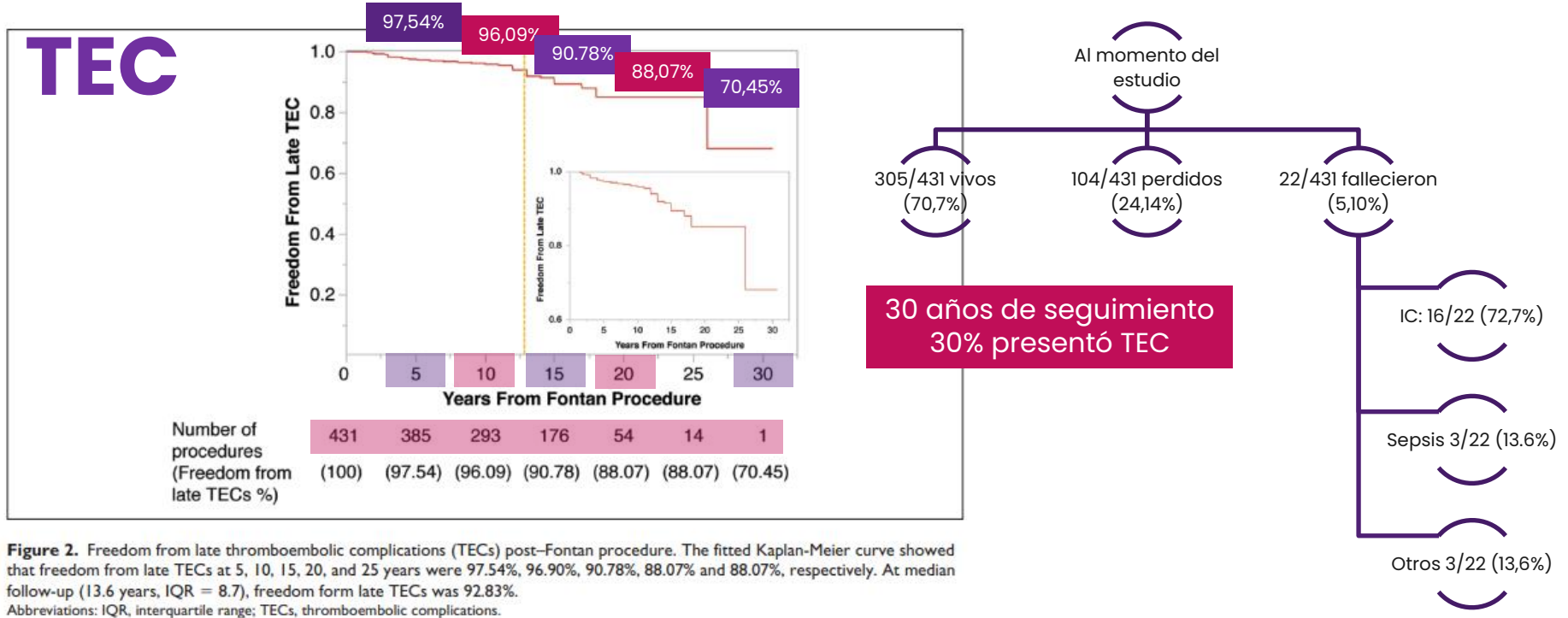
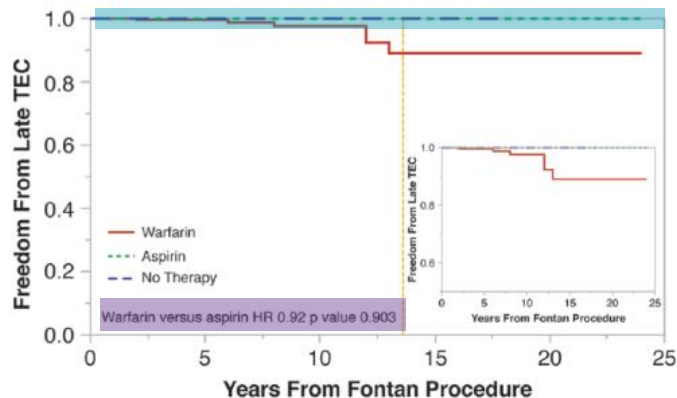


Figure 2. Freedom from late thromboembolic complications (TECs) post-Fontan procedure. The fitted Kaplan-Meier curve showed that freedom from late TECs at 5, 10, 15, 20, and 25 years were 97.54%, 96.90%, 90.78%, 88.07% and 88.07%, respectively. At median follow-up (13.6 years, IQR = 8.7), freedom from late TECs was 92.83%. Abbreviations: IQR, interquartile range; TECs, thromboembolic complications.

Resultados

TEC Posterior al Fontan



	Warfarin	Aspirin	No Therapy
Number of procedures	366 (100)	36 (100)	29 (100)
Freedom from late TECs (%)	142 (100)	17 (100)	10 (100)
	52 (98.04)	6 (100)	5 (100)
	24 (89.43)	3 (100)	3 (100)
	8 (89.43)	2 (100)	—

60%

85%

93%

499 Pacientes

431

procedimientos

419

procedimientos:
1er Fontan

12

procedimientos:
2do Fontan

385

Warfarina

22

Aspirina

24

Sin tratamiento

plastic bronchitis) 13.63% (3/22). The most commonly prescribed antithrombotic regimen at discharge post-Fontan procedure was warfarin (89.33%, 385/431), followed by aspirin (5.10%, 22/431), whereas 5.57% (24/431) were discharged without antithrombotic therapy. The majority of the

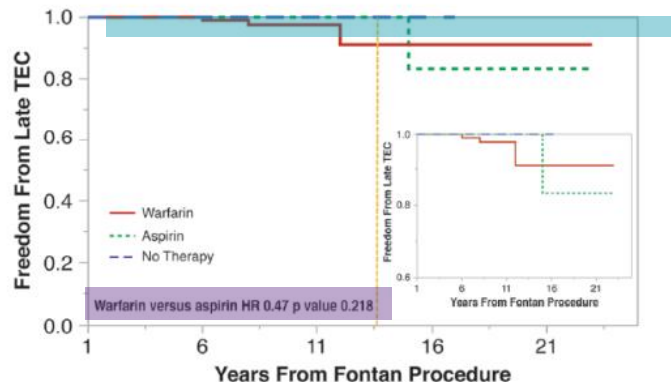
HR: 0.92 p 0.90

Figure 3. Freedom from late thromboembolic complications (TECs) post-Fontan procedure based on antithrombotic regimen duration at discharge until switching to different agent or development of late TECs. The fitted Kaplan-Meier method examined the freedom from late TECs based on the antithrombotic agents' duration of therapy. We narrowed the follow-up duration to capture late TECs that occurred within the window starting from discharge after the Fontan procedure until switching to different agent or development of late TECs. There was no significant difference comparing warfarin with aspirin. Median follow-up = 13.6 years (IQR 8.7). Abbreviations: HR, hazard ratio; IQR, interquartile range.

Resultados

TEC

1 año posterior al Fontan



Number of procedures (Freedom from late TECs %)	Warfarin	Aspirin	No Therapy
253 (100)	106 (99.06)	36 (100)	27 (100)
37 (97.53)	13 (100)	7 (100)	4 (100)
17 (91.03)	5 (83.33)	3 (83.33)	3 (100)
4 (91.03)	3 (83.33)	—	—

55%

85%

93%



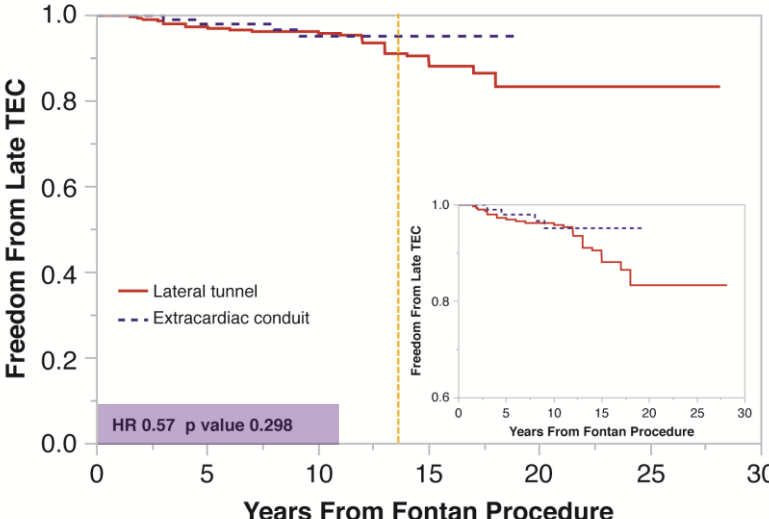
plastic bronchitis) 13.63% (3/22). The most commonly prescribed antithrombotic regimen at discharge post-Fontan procedure was warfarin (89.33%, 385/431), followed by aspirin (5.10%, 22/431), whereas 5.57% (24/431) were discharged without antithrombotic therapy. The majority of the

HR: 0.47 p 0.218

Figure 4. Freedom from late thromboembolic complications (TECs) post-Fontan procedure based on antithrombotic regimen duration at 1-year post-Fontan procedure until switching to different agent or development of late TECs. We used the Kaplan-Meier method to examine the freedom from late TECs based on the antithrombotic agents' duration of therapy. We narrowed the follow-up duration to capture late TECs that occurred within the window starting from 1-year post-Fontan until switching to a different agent or development of late TECs. There was no significant difference comparing warfarin with aspirin. Median follow-up = 13.6 years (IQR = 8.7).

Abbreviations: HR, hazard ratio; IQR, interquartile range.

Figure 5: Freedom from Late Thromboembolic Complications (TECs) Post Fontan Procedure Based on Procedure Type.



Number of procedures (Freedom from late TECs %)	Lateral tunnel	313 (100)	277 (96.96)	233 (95.81)	151 (88.14)	51 (83.34)	12 (83.34)
	Extracardiac conduit	107 (100)	96 (97.98)	51 (95.15)	21 (95.15)	—	—

Fenestration was present in 21.62% (8/37) who developed late TECs. This baseline characteristic wasn't significantly associated with time to late TECs.
 ----- = Median follow-up, 13.6 years IQR 8.7. TECs = Thromboembolic complications, HR = Hazard ratio, IQR = Interquartile range.

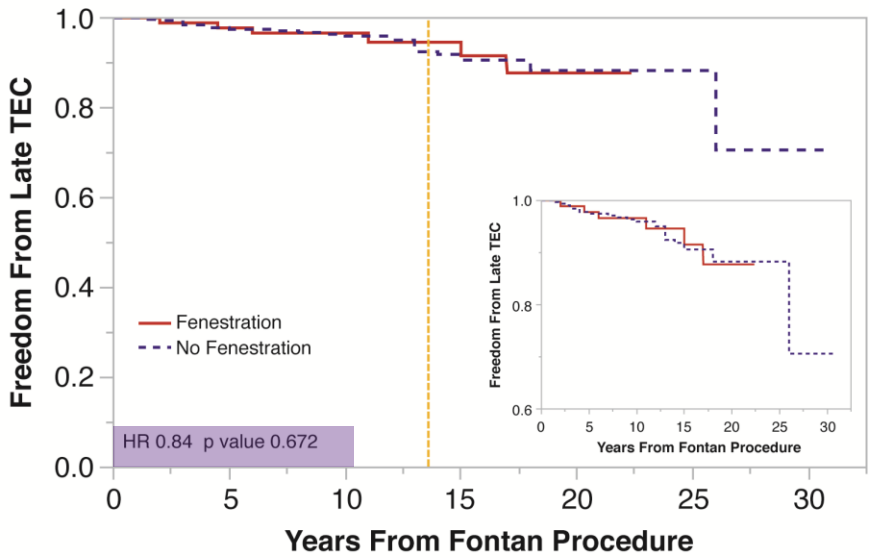
Resultados

HR= 0.57, p 0.298

Table 1. Baseline Characteristics.

Characteristic	n (%), Or mean ± SD, or median IQR
Type of procedure	
Lateral tunnel	307 (71.23)
Extracardiac conduit	107 (24.83)
Percutaneous Fontan	10 (2.32)
Atriopulmonary connection	7 (1.62)

Figure 6: Freedom from Late Thromboembolic Complications (TECs) Post Fontan Procedure Based on Presence of Fenestration



Number of procedures (Freedom from late TECs %)	Fenestration	92 (100)	86 (97.79)	58 (96.62)	31 (91.56)	7 (87.74)	—
	No fenestration	339 (100)	299 (97.48)	235 (95.97)	145 (90.61)	47 (88.29)	47 (88.29)

Fenestration was present in 21.62% (8/37) who developed late TECs. This baseline characteristic wasn't significantly associated with time to late TECs.

----- = Median follow-up, 13.6 years IQR 8.7. TECs= Thromboembolic complications, HR = Hazard ratio, IQR= Interquartile range.

Resultados

HR = 0.84, p 0.672

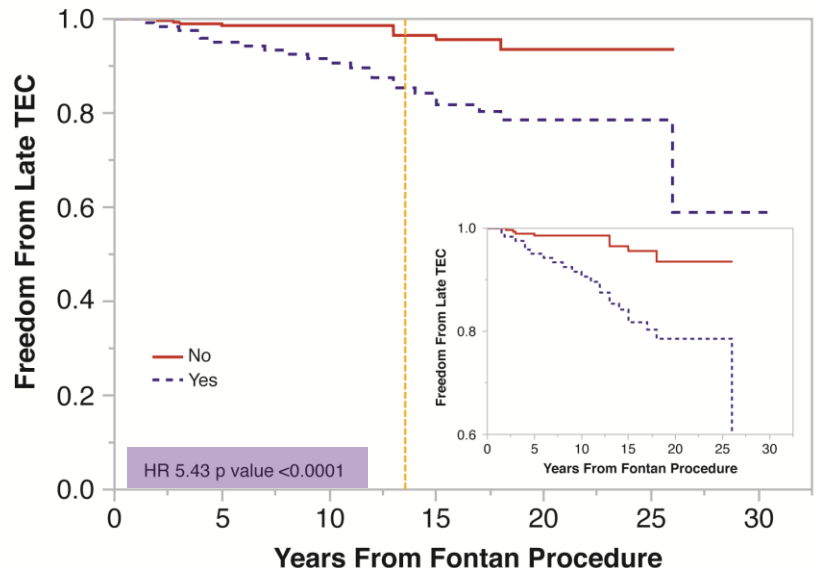
Table I. Baseline Characteristics.

Characteristic	n (%), Or mean ± SD, or median IQR
Size of the conduit, mm	19.40 ± 3.3
Fenestration	92 (21.35)
Size of fenestration, mm	4.30 ± 1.0

yet the presence of fenestration was significantly associated with higher number of strokes (odd ratio = 9.68; P = 0.0059). The occurrence of supraventricular arrhythmia

STROKE OR = 9.68, p 0.0059

Figure 7: Freedom from Late Thromboembolic Complications (TECs) Post Fontan Procedure Based on Presence of Arrhythmia



Number of procedures (Freedom from late TECs %)	Arrhythmia	123 (100)	116 (95.07)	96 (90.63)	69 (81.77)	30 (78.55)	9 (78.55)	1 (58.92)
	No arrhythmia	388 (100)	270 (98.59)	197 (98.59)	107 (95.61)	24 (93.53)	—	—

The occurrence of supraventricular arrhythmia was significantly associated with a shorter time to late TECs.

----- = Median follow-up, 13.6 years IQR 8.7. TECs= Thromboembolic complications, HR = Hazard ratio, IQR= Interquartile range.

Resultados

HR= 5.43, p < 0.001

Table I. Baseline Characteristics.

Characteristic	n (%), Or mean ± SD, or median IQR
Potential risks for TECs	
Arrhythmia	123 (28.53)
Supraventricular tachycardia	109 (88.61)

0.0059). The occurrence of supraventricular arrhythmia was significantly associated with a shorter time to late TECs (HR = 5.43; P < 0.0001). Overall, the time in therapeutic

Resultados

Sangrado

	Sangrado mayor	Sangrado no mayor	Sangrado menor
Warfarina	9/18 (3.7 x 1000pctes/año)	11/16 (4.52 x 1000pctes/año)	41/66 (16,8 x 1000pctes/año)
Aspirina	8/18 (2.9 x 1000pctes/año)	5/18 (1.81 x 1000pctes/año)	25/66 (9.11 x 1000pctes/año)
Sin tratamiento	1		
Total	18	16	66

Razón de sangrado entre Warfarina y Aspirina:
2.34 (IC: 1.16 – 4.72)

Discusión

Libre de TEC	C. Mayo (18±4a)	Estudio (13.6 años)
10 años	96%	96.09%
15 años	87%	90.78%
20 años	63%	88.07%

Régimen de Tratamiento:

Algunos médicos indican **warfarina** los primeros **6 meses**, **seguido de aspirina**, porque se afirma que el riesgo de trombosis es mayor en los primeros meses.

Régimen de Tratamiento:

Según criterio médico en base al riesgo de sangrado, resaltado que los pacientes que fueron egresados sin tratamiento (24/431), probablemente presentaban INR elevado por congestión hepática.

Factores de riesgo:

- La mayoría de los pacientes con TEC tardíos fueron diagnosticados con arritmia (75,67%).
- La FA fue mas común, por lo que indicaron warfarina.

Discusión

Factores de riesgo:

- Las **fenestraciones** son un factor de riesgo potencial de embolización sistémica.
- **21.62% con TEC tenían circulación de Fontan fenestrada.**
- Se asocio a un numero mayor de Stroke

Técnica de Fontan:

- Las técnicas evolucionaron con el fin de disminuir complicaciones (TEC y Arritmias)
- Los pacientes con Tunel lateral de Fontan tendían a desarrollar mayor numero de TEC en comparación con el conducto extracardiaco.

INR:


- El INR en rango terapéutico durante el periodo de seguimiento fue de 41,42%.
- Entre los que **no** estaban en rango terapéutico, se reportó 26,32% de TEC.

Sangrado:

- El estudio no mostro diferencias entre Warfarina y Aspirina en relación a sangrado mayor.
- La tasa de sangrado mayor y no mayor fue mayor en el grupo con Warfarina.



Limitaciones

- Estudio unicéntrico retrospectivo.
 - Alta tasa de pérdida durante el seguimiento ya que se realizó en un hospital de atención terciaria.
 - Los cambios frecuentes de régimen antitrombótico, aunque imitan la práctica de la vida real, dificultaron la correlación con el desarrollo de TEC.
 - La selección de la terapia antitrombótica se basó en la discreción del cirujano y los factores del paciente.
 - No se evaluó función hepática por no disponer de esa información completa.
- 

Conclusión

La tasa de TEC en esa población es baja.

El uso de Warfarina en comparación con Aspirina no produjo mejores resultados para la prevención de TEC tardíos.

La Warfarina se asocio a una mayor tasa combinada de sangrado mayor y no mayor.

Sugieren: Comenzar con Warfarina en los primeros 3 a 6 meses, luego cambiar a Aspirina, a menos que exista una contraindicación.

Lista de Cotejo



ascordio

CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

Guía para analizar estudios sobre tratamiento o intervenciones (versión 2014)

VALIDEZ: ¿Son válidos los resultados de este estudio terapéutico individual? Si / No / No Aplica

AZAR 1. ¿La asignación de los pacientes fue en forma aleatoria?		X	
LOS GRUPOS COMPARABLES 2. ¿Eran comparables los grupos de pacientes originados por la asignación aleatoria al inicio del ensayo?			X
INTENCION A TRATAR 3. ¿En el análisis todos los pacientes se mantuvieron en su asignación original?		X	
DOBLE CIEGO 4. ¿El personal del estudio, el personal del equipo de salud y los pacientes eran ciegos respecto al tratamiento?		X	
OTRAS TERAPIAS 5. Aparte del tratamiento objeto del estudio, ¿Todos los pacientes recibieron igual tratamiento o intervención?	✓		
SEGUIMIENTO 6. ¿El seguimiento de los pacientes fue completo (todos los pacientes enrolados llegaron al final del estudio)?		X	
7. ¿El seguimiento de los pacientes fue suficientemente largo (tiempo mínimo estimado para que aparezca el punto final primario estudiado)?	✓		
8. ¿Se explica qué pasó con todos los pacientes que entraron en el estudio?		X	
IMPORTANCIA: Si los resultados son válidos, ¿también fueron importantes?			
9. ¿Cuál fue la magnitud del efecto del tratamiento o la intervención? $NNT = 1/RAR * 100$			X
10. ¿Cuál fue la precisión del efecto del tratamiento o la intervención? IC95%		HR: 0.47 p 0.218	
11. ¿Se cuantificaron los eventos adversos? $NNH = 1/IAR * 100$			X
12. ¿Cuál fue la precisión de cada evento adverso cuantificado? IC95%		X	
APLICABILIDAD: ¿Son estos resultados válidos e importantes, aplicables a nuestros pacientes?			
13. ¿Los pacientes del estudio se parecen a los existentes en mi medio de trabajo?	✓		
14. ¿Es este tratamiento factible en mi entorno?	✓		

Lista de Cotejo

VALORES Y EXPECTATIVAS: ¿Se satisfacen con el tratamiento y sus consecuencias?

Nota: Si el artículo presenta información sobre las consideraciones de estos aspectos por parte de los autores

15. ¿Se expone con claridad respecto al valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?		✗
16. ¿Se expone respecto a si el paciente está claro sobre el valor (beneficio) y preferencia del tratamiento?	✗	
17. ¿Este tratamiento y sus consecuencias satisfacen esos valores (beneficios) y preferencias?		✗

PRÁCTICA CLÍNICA:

18. En la vida real de práctica clínica, luego del análisis de validez, ¿usted hubiese leído este artículo?	✓
---	---

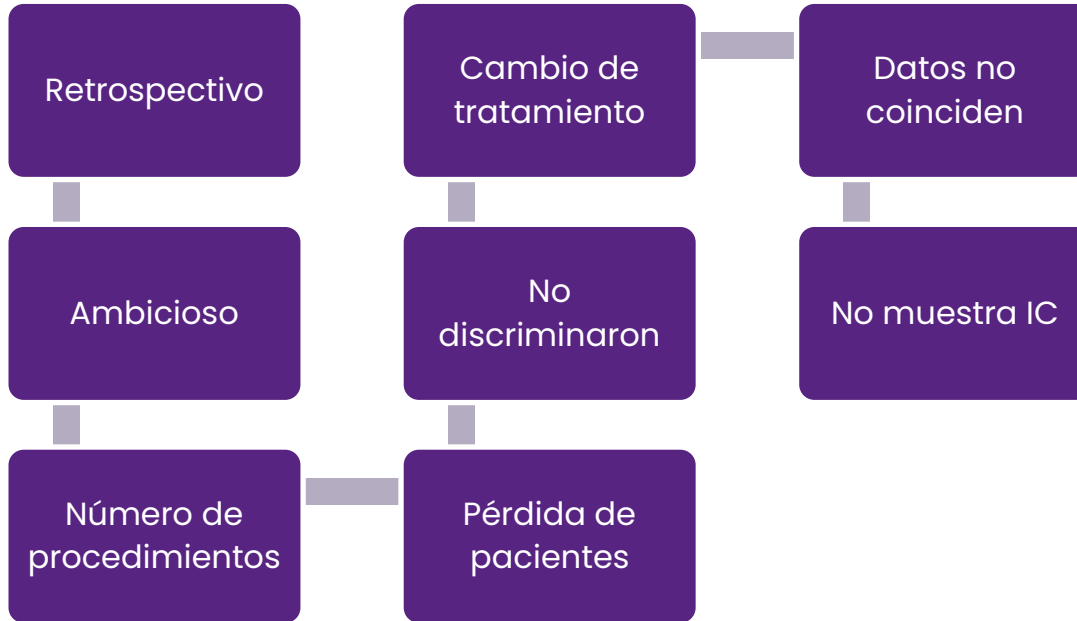
Interrogante del Ciclo



En pacientes en postoperatorio mayor o igual de 6 meses de cirugía de Fontan, **el tratamiento antitrombótico con warfarina versus AAS**, ¿Reduce el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos?

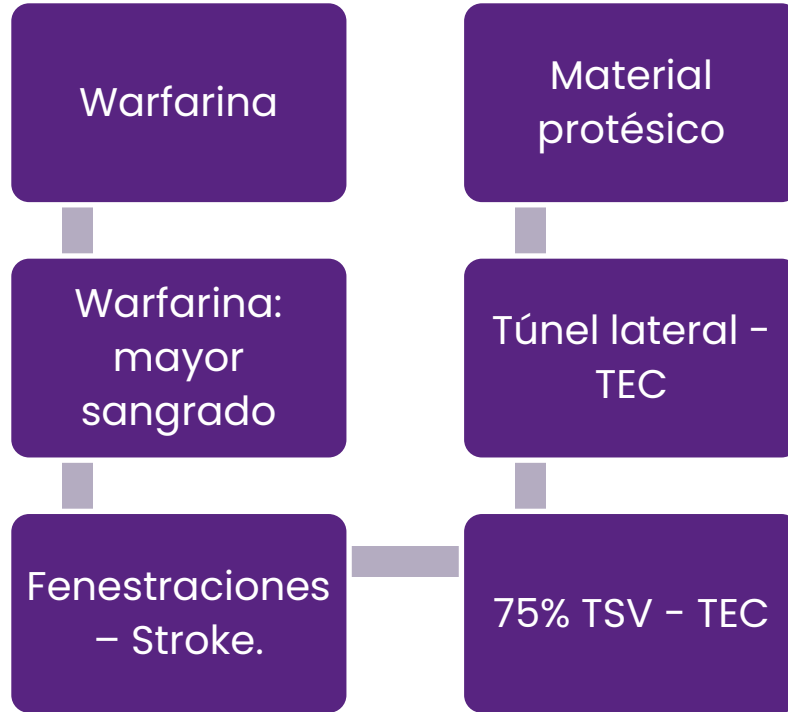
Aportes del Grupo

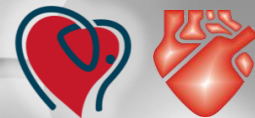
Aporte Metodológico



Aportes del Grupo

Aporte clínico





GRACIAS