Cardiología Infantil
ASCARDIO

Artículo de revisión de evidencia científica

Grupo congénito Art 4

Dra. Ana Apóstol (Expositora)
Dra. Ana Trivilion(Relatora)

Mayo de 2023

Journal of the American College of Cardiology
© 2011 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 58, No. 6, 2011
ISSN 0735-1097/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2011.01.061

Congenital Heart Disease

UN ENSAYO ALEATORIZADO, MULTICENTRICO QUE COMPARA HEPARINA/WARFARINA Y ACIDO ACETILSALICILICO COMO TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA DURANTE 2 AÑOS POSTERIOR AL PROCEDIMIENTO DE FONTAN EN NIÑOS

Paul Monagle, MD, MSc, MBBS,* Andrew Cochrane, MD,* Robin Roberts, MSc,†
Cedric Manlhiot, BSc,‡ Robert Weintraub, MBBS,* Barbara Szechtman, BA,†
Marina Hughes, DPhil,§ Maureen Andrew, MD,‡ Brian W. McCrindle, MD, MPH,‡
for the Fontan Anticoagulation Study Group

Melbourne, Victoria, Australia; and Toronto and Hamilton, Ontario, Canada

Introducción

- ✓ El principio de la cirugía de Fontan es derivar el retorno venoso sistémico a las arterias pulmonares, mientras que el ventrículo único funciona como ventrículo sistémico.
- ✓ La trombosis sigue siendo una complicación importante después de la cirugía de Fontan, la cual puede ser intracardiaca o intravascular
- ✓ Encuestas que utilizan ECOTE reportan una prevalencia de trombosis intracardiaca del 17-33%.
- ✓ Estudios de Cohortes que tenían trombosis venosas o arteriales reportan una incidencia que a desde 3-19%.
- ✓ Mientras que la mortalidad postcirugía de Fontan se estima en 25%.
- ✓ En este sentido, se han sugerido múltiples estrategias para Tromboprofilaxis, pero sin datos prospectivos en que basar los protocolos.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado, de anticoagulación profiláctica primaria después de la cirugía de Fontan

OBJETIVO

Comparar la seguridad y eficacia del acido acetilsalicílico y la Warfarina para la Tromboprofilaxis después del procedimiento de Fontan.

SUJETOS DE ESTUDIO

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• Todos los pacientes elegibles para procedimiento de Fontan	• Presencia de indicación reconocida para anticoagulación a largo plazo • Características asociadas a mayor riesgo de sangrado • Contraindicación medica para el uso de heparina, Warfarina o AAS. • Imposibilidad de supervisar la terapia por razones sociales o geográficas • Embarazo o embarazo potencial durante el tiempo del estudio.

ALEATORIZACION

Se realizo de forma centralizada inmediatamente después del procedimiento y se estratifico por centro.

METODOLOGIA

Los pacientes iniciaron el AAS al tolerar la vía oral en el periodo postquirúrgico.

La dosis usada fue 5mg/kg/día OD

No se uso heparina inicial ni tampoco se le hizo seguimiento a la dosis.

AAS

WARFARINA

Inicialmente recibieron heparina (10-20 U/kg/h)

A las 24 horas al tolerar la vía oral se administro una dosis de carga de Warfarina 0,1mg/kg

Se ajusto la dosis para alcanzar un INR entre 2-3, y se suspendió la heparina al alcanzar 2

- ✓ 2-3: sin cambios
- ✓ 1,1-1,4: se aumenta 20%
- ✓ 1,5-1,9: se aumenta 10%
- ✓ 3,1-3,5: se disminuye 10%
- ✓ >3,5: Se suspende hasta que el INR alcance 3,5 y se reinicia con el 20% menos.

Los ajustes posteriores se realizaron según el valor de INR

No se utilizo grupo control debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas establecido para pacientes con circulación de Fontan

SEGUIMIENTO

Revisión de registros médicos

Obtención de datos basales

Seguimiento clínico

3, 6, 12, 18, 24 meses.

Cuando estuviera clínicamente indicado

Monitoreo de INR y ajuste de tratamiento

Estuvo a cargo de cada centro.

Monitoreo de INR cada 2 o 3 semanas o antes.

Se realizo ECOTT y ECOTE de rutina a los 3 y 24 meses.

- ✓ *Se solicito a los participantes que continuaran asistiendo al control independientemente de los eventos presentados*
- ✓ *La trombosis sintomática, las complicaciones hemorrágicas graves, la eliminación de Fontan, la muerte y todos los demás eventos adversos graves fueron medidos en todos los pacientes.*

METODOLOGIA

CEGAMIENTO O ENMASCARAMIENTO

Técnica usada para evitar que se favorezca una intervención en especifico, tanto por los investigadores como por los participantes.

Este se complementa con la aleatorización para tratar de garantizar la objetividad e imparcialidad del estudio.

- ✓ El uso de medicamento fue de etiqueta abierta
- ✓ Las evaluaciones ecocardiográficas fueron realizadas por ecografistas de manera ciega
- ✓ Adjudicando de forma central e independiente ecocardiogramas clínicos o de rutina
- ✓ Todas las trombosis y eventos clínicos fueron adjudicados por un panel de expertos.

	Abierto	**Ciego simple**	**Ciego doble**	**Ciego triple**
Participante	+	-	-	-
Investigador	+	+	-	-
Evaluador	+	+	+	-

PUNTOS FINALES

El punto final primario fue cualquier evento trombótico (venoso o arterial)

Definido como la aparición ecográfica de una LOE dentro del sistema cardiovascular (sin incluir el engrosamiento laminar leve de la superficie interna de la vía de Fontan) o la aparición de un evento clínico que se sabe que está fuertemente asociado con el trombo (ictus cardioembólico, embolia pulmonar)

Puntos finales adicionales, incluyeron la eliminación del Fontan, muerte y la interrupción o cruce de fármaco de estudio.

DATOS ESTADISTICOS

- Medias y desviaciones estándar, medianas con rango intercuartilar o frecuencia.
- Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba T de Student con corrección de Satterthwaite para la estimación de la varianza y la prueba exacta de Fisher.
- El análisis de eventos cronometrados de trombosis después de la aleatorización se realizo, utilizando estimaciones no paramétricas de Kaplan-Meier. Este análisis se realizo en dos momentos, una vez que el paciente fue censurado por la interrupción del fármaco y con la censura al finalizar el estudio.
- Todos los análisis se basaron en la intención a tratar.
- Se realizo utilizando el software estadístico SAS versión 9.1 (Instituto SAS, Cary, Carolina del Norte).

ALEATORIZACION

Los pacientes fueron reclutados de 6 instituciones desde 1998 hasta 2003

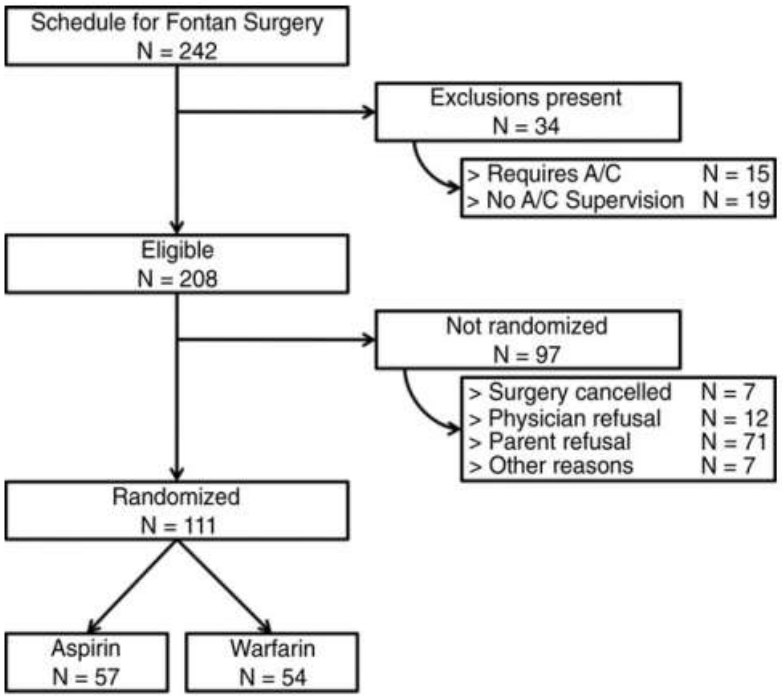


Figure 1 **Study Screening and Enrollment**

Of 242 patients screened, 208 were eligible for the trial of whom 111 were eventually randomized. Of the 111 patients randomized, 54 (49%) were randomized to warfarin and 57 (51%) were randomized to acetylsalicylic acid. A/C = anticoagulation.

Table 1 Patient Characteristics

	ASA (n = 57)	Warfarin (n = 54)
Demographics		
Male	34 (60%)	37 (69%)
Age at Fontan surgery, yrs	4.6 ± 2.3	5.1 ± 3.4
Weight at date of surgery, kg	16.5 ± 4.4	18.1 ± 9.3
Major cardiac defect		
Tricuspid atresia	11 (19%)	10 (19%)
Double inlet left ventricle	13 (23%)	8 (15%)
Double outlet right ventricle	4 (7%)	8 (15%)
Pulmonary atresia and intact ventricular septum	1 (2%)	5 (9%)
Unbalanced atrioventricular septal defect	4 (7%)	6 (11%)
Hypoplastic left heart	8 (14%)	9 (17%)
Ebstein's anomaly	1 (2%)	1 (2%)
Other/multiple anomalies	15 (26%)	7 (13%)
Previous cardiac surgical procedures (not mutually exclusive)		
Cardiac catheter/interventional procedures	32 (56%)	31 (57%)
Norwood operation	11 (19%)	13 (24%)
Damus-Kaye-Stansell procedure (for subaortic stenosis)	8 (14%)	8 (15%)
Bidirectional cavopulmonary shunt	40 (70%)	40 (74%)
Bilateral cavopulmonary shunt	7 (12%)	8 (15%)
Aortic coarctation repair	5 (9%)	3 (6%)
Other cardiac surgical procedures	21 (37%)	24 (44%)
Thrombosis history		
Patient has a previous thrombotic event	10 (18%)	5 (9%)
Years (range) since last event	2.4 (0.3–4.3)	2.2 (1.2–2.9)
On anticoagulation within 7 days of randomization	6 (11%)	2 (4%)
Fontan procedure		
Type of Fontan procedure: extracardiac conduit vs. lateral tunnel	49 (86%)	46 (85%)
Type of baffle or conduit used: GORE-TEX vs. homograft	43 (75%)	38 (70%)
Size of baffle or conduit used, mm	[54] 19 ± 3	[47] 19 ± 4
Fenestration	37 (65%)	32 (59%)
Size of fenestration used, mm	[35] 4.8 ± 2.0	[32] 4.3 ± 1.3
Concurrent procedures	25 (44%)	29 (54%)
Perioperative characteristics		
Cardiopulmonary bypass time, min (range)	96 (29–307)	104 (11–313)
Aortic cross-clamping used	19 (33%)	22 (41%)
Circulatory arrest used	2 (4%)	2 (4%)
Reoperation		
Bleeding	1 (2%)	1 (2%)
Delayed sternal closure	1 (2%)	2 (4%)
Open/close fenestration	2 (4%)	1 (2%)
Revise Fontan connections	3 (5%)	1 (2%)
Thrombosis	0 (0%)	1 (2%)

Values are n (%), mean ± SD, or median (minimum–maximum). Numbers in square brackets represent available sample size if there are any missing values.

ASA = acetylsalicylic acid.

Table 1 Patient Characteristics

	ASA (n = 57)	Warfarin (n = 54)
Demographics		
Male	34 (60%)	37 (69%)
Age at Fontan surgery, yrs	4.6 ± 2.3	5.1 ± 3.4
Weight at date of surgery, kg	16.5 ± 4.4	18.1 ± 9.3
Major cardiac defect		
Tricuspid atresia	11 (19%)	10 (19%)
Double inlet left ventricle	13 (23%)	8 (15%)
Double outlet right ventricle	4 (7%)	8 (15%)
Pulmonary atresia and intact ventricular septum	1 (2%)	5 (9%)
Unbalanced atrioventricular septal defect	4 (7%)	6 (11%)
Hypoplastic left heart	8 (14%)	9 (17%)
Ebstein's anomaly	1 (2%)	1 (2%)
Other/multiple anomalies	15 (26%)	7 (13%)
Previous cardiac surgical procedures (not mutually exclusive)		
Cardiac catheter/interventional procedures	32 (56%)	31 (57%)
Norwood operation	11 (19%)	13 (24%)
Damus-Kaye-Stansell procedure (for subaortic stenosis)	8 (14%)	8 (15%)
Bidirectional cavopulmonary shunt	40 (70%)	40 (74%)
Bilateral cavopulmonary shunt	7 (12%)	8 (15%)
Aortic coarctation repair	5 (9%)	3 (6%)
Other cardiac surgical procedures	21 (37%)	24 (44%)
Thrombosis history		
Patient has a previous thrombotic event	10 (18%)	5 (9%)
Years (range) since last event	2.4 (0.3–4.3)	2.2 (1.2–2.9)
On anticoagulation within 7 days of randomization	6 (11%)	2 (4%)
Fontan procedure		
Type of Fontan procedure: extracardiac conduit vs. lateral tunnel	49 (86%)	46 (85%)
Type of baffle or conduit used: GORE-TEX vs. homograft	43 (75%)	38 (70%)
Size of baffle or conduit used, mm	[54] 19 ± 3	[47] 19 ± 4
Fenestration	37 (65%)	32 (59%)
Size of fenestration used, mm	[35] 4.8 ± 2.0	[32] 4.3 ± 1.3
Concurrent procedures	25 (44%)	29 (54%)
Perioperative characteristics		
Cardiopulmonary bypass time, min (range)	96 (29–307)	104 (11–313)
Aortic cross-clamping used	19 (33%)	22 (41%)
Circulatory arrest used	2 (4%)	2 (4%)
Reoperation		
Bleeding	1 (2%)	1 (2%)
Delayed sternal closure	1 (2%)	2 (4%)
Open/close fenestration	2 (4%)	1 (2%)
Revise Fontan connections	3 (5%)	1 (2%)
Thrombosis	0 (0%)	1 (2%)

Values are n (%), mean ± SD, or median (minimum–maximum). Numbers in square brackets represent available sample size if there are any missing values.

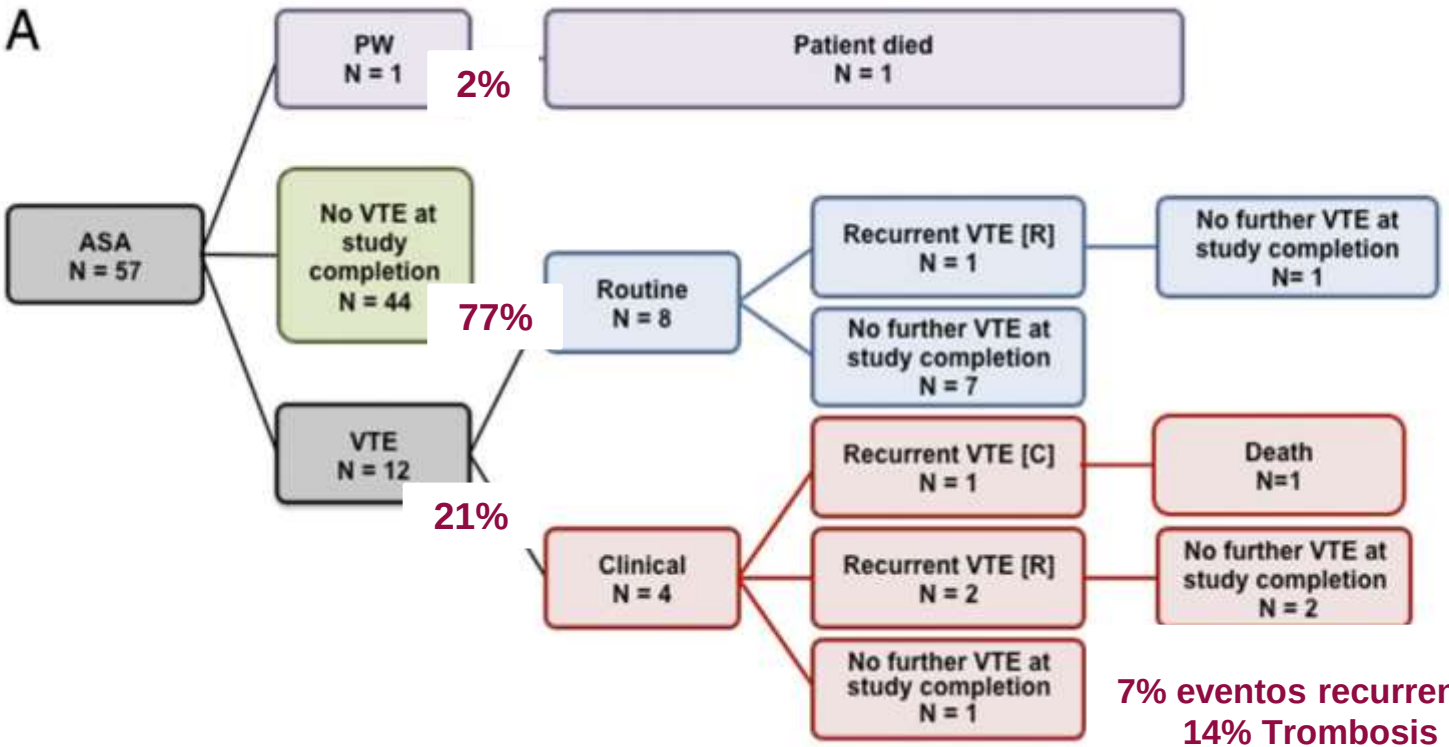
ASA = acetylsalicylic acid.

- ✓ El 92% de los pacientes de AAS y el 84% de los pacientes de Warfarina completaron el estudio (p 0,02)
- ✓ El abandono temprano de la medicación fue mayor en el grupo de Warfarina en comparación al grupo de AAS (19% vs 9%)

Table 2 Frequency of Patient Withdrawal and Early Drug Discontinuation

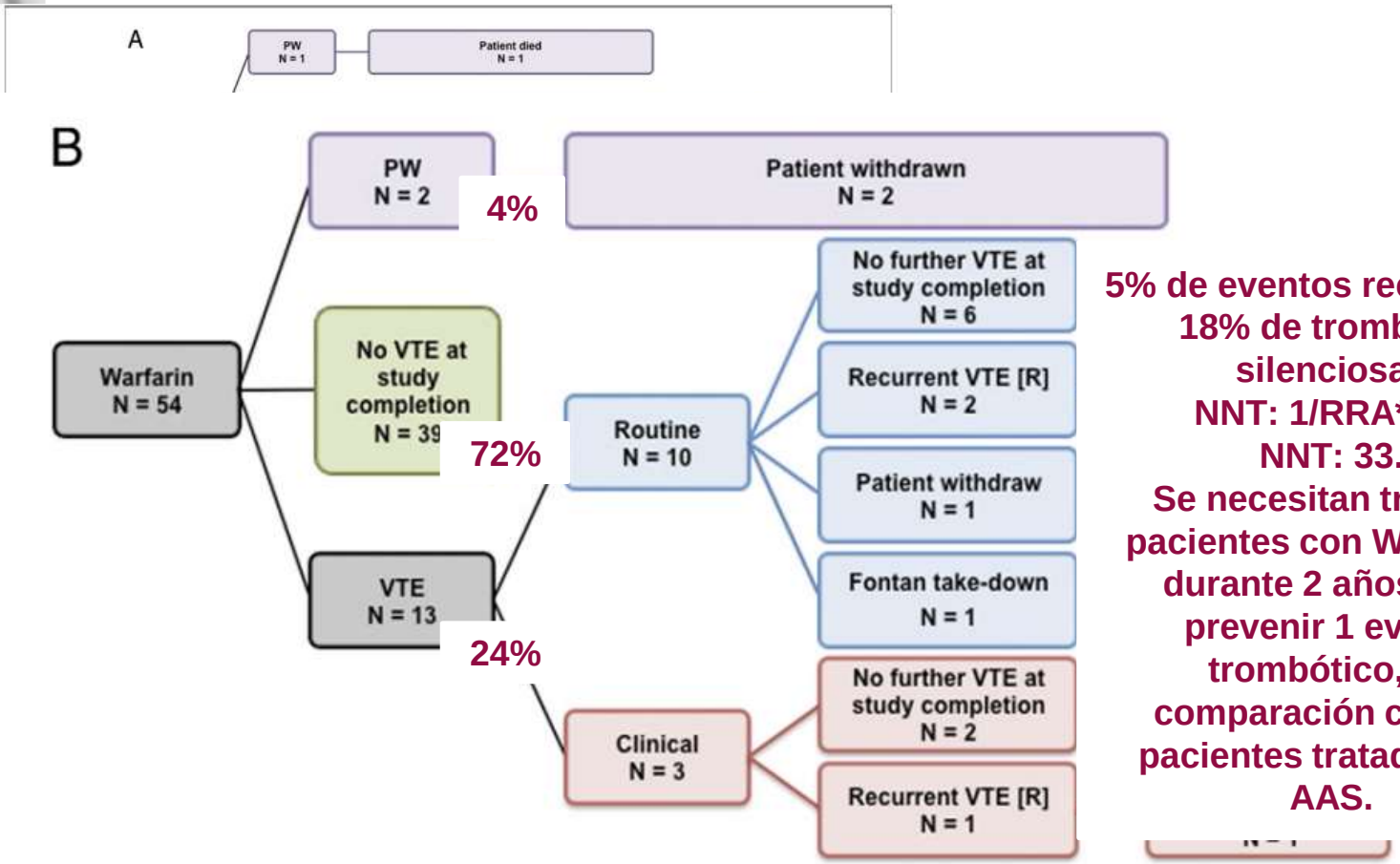
	ASA (n = 57)	Warfarin (n = 54)	p Value
Patient withdrew	0 (0%)	2 (4%)	0.23
Death	1 (2%)	0 (0%)	1.00
Patient stopped study drug	2 (4%)	3 (6%)	0.68
Physician stopped study drug	3 (5%)	6 (11%)	0.49
Study drug stopped after adverse event	0 (0%)	1 (2%)	1.00
Early discontinuation for any reason	6 (11%)	12 (22%)	0.13

ASA = acetylsalicylic acid.



7% eventos recurrentes, 1 muerte.
14% Trombosis silenciosa

domized to warfarin, 2 patients prematurely withdrew from the study, 39 (72%) completed the study without venous thrombotic events, 10 (19%) experienced venous thrombotic events (2 clinical/8 routine) without recurrence, and 3 (6%) (1 clinical/2 routine) with recurrence. PW = premature withdrawal; recurrent VTE [R] = routine recurrent venous thrombotic event; recurrent VTE [C] = clinical recurrent venous thrombotic event; VTE = venous thrombotic event.



5% de eventos recurrentes
18% de trombosis silenciosas
NNT: 1/RRA*100
NNT: 33.
Se necesitan tratar 33 pacientes con Warfarina durante 2 años para prevenir 1 evento trombótico, en comparación con los pacientes tratados con AAS.

25 pacientes que presentaron trombosis

9 recibieron heparina y regresaron a su grupo de tratamiento inicial

8 pacientes que recibían AAS

- 6 recibieron heparina y luego cruzaron a Warfarina
- 2 cruzaron directamente a Warfarina

5 pacientes que recibían Warfarina

- 3 Solo se aumento la dosis
- 1 recibió heparina y volvió a su grupo de tratamiento inicial

3 pacientes no se cambiaron de tratamiento

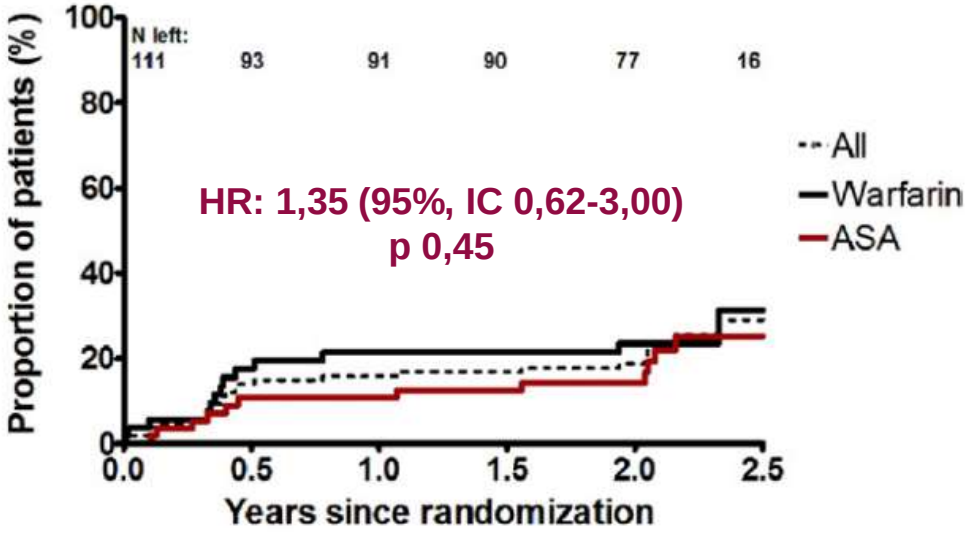


Figure 3 **Thrombosis After Randomization**

Patients classified by randomization, no censoring for drug discontinuation. Kaplan-Meier estimate for the proportion of patients with thrombosis 2 years after randomization was 19% (24% in patients randomized to warfarin vs. 14% in patients randomized to aspirin). Hazard ratio for thrombosis for patients randomized to warfarin vs. acetylsalicylic acid (ASA) was 1.35 (95% confidence interval: 0.62 to 3.00), p = 0.45.

- ✓ El 81% de los pacientes se realizaron ECOTE al menos una vez durante el seguimiento y 48% cumplieron el protocolo de ECO completo

- ✓ El 95% de los pacientes completaron el seguimiento.

- ✓ El análisis post hoc revelo, solo en aquellos pacientes que recibían Warfarina y que tenían una alta prevalencia de mediciones de INR subterapéuticas (<30% de mediciones de INR >2) hubo un importante aumento en el riesgo de trombosis ***(HR: 5.95; 95% IC 2.01-37.9; p 0.003)***, comparado con aquellos pacientes que mantenían buenos rangos de INR (≥30% de mediciones de INR >2)

Table 3 Adverse Events and Monitoring

	ASA (n = 57)	Warfarin (n = 54)	p Value
Bleeding events			
Nose	8 (14%)	12 (26%)	0.33
Oral	1 (2%)	5 (9%)	0.11
Gastrointestinal	3 (5%)	4 (7%)	0.72
Genitourinary	2 (4%)	4 (8%)	0.43
Skin	4 (7%)	9 (17%)	0.15
Other	5 (9%)	9 (17%)	0.26
Any minor bleeding	8 (14%)	18 (33%)	0.03
Major bleed event	1 (2%)	1 (2%)	1.00
Abnormal warfarin monitoring (n = 2,143)			
INR >5 to <7	—	30 (1.4%)	—
INR ≥7 to <9	—	10 (0.5%)	—
INR ≥9	—	7 (0.3%)	—

ASA = acetylsalicylic acid; INR = international normalized ratio.

NNH: 1/AAR*100
NNH: 6
Se necesitan tratar a 6 pacientes con Warfarina durante 2 años para producir 1 evento de sangrado, en comparación con los pacientes tratados con AAS.

45% INR 2-3
41% INR < 2
14% INR > 3

Discusión

01

La cirugía de Fontan continua siendo el **procedimiento paliativo para corazones univentriculares**, esta provee de una hemodinamia cardiovascular estable, permitiendo una calidad de vida a largo plazo.

02

La **trombosis es la mayor complicación** temprana y tardía de la cirugía. Muchas unidades de cirugía cardiovascular utilizan Warfarina o AAS como Tromboprofilaxis primaria por tiempo variable sin datos prospectivos que los comparen.

03

Este estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado mostro una taza de **incidencia acumulada para trombosis de 23% en los primeros 2 años** después de la cirugía. Sin embargo, no hubo diferencias entre la Warfarina vs AAS para la Tromboprofilaxis.

04

Este estudio mostró una **tasa de trombosis sintomática del 8%,** sin reportar eventos tromboembólicos en SNC, lo que difiere de otros estudios que muestran una tasa de Stroke de hasta 19%.

Discusión

05

El uso de evaluaciones ecocardiográficas de rutina con **ECOTE demostró un incremento en la detección de trombosis.** (la detección con ECOTE fue del 84% vs ECOTT 52%, 20% de estas trombosis fueron detectadas por ECOTE pero no con ECOTT)

06

Es importante resaltar que la **trombosis silenciosa** es relativamente alta en los pacientes de este estudio, y que esto contribuye a un aumento del riesgo de disfunción del circuito de Fontan a largo plazo.

07

El estudio inicialmente estuvo diseñado para más pacientes (113 pacientes por grupo, 226 en total para un poder **estadístico del 80 %, y lograr una reducción del 15 %** en la tasa de eventos), pero el reclutamiento mas lento del paciente y el requisito del ECOTE hizo que muchas familias declinaran.

08

Los eventos de **sangrado** menor fueron los mas observados en el grupo de **Warfarina,** esto supone una carga considerable para los niños, al requerir analisis de laboratorio frecuentes y restricciones en el estilo de vida.

Conclusión

- La trombosis es un problema frecuente después de la cirugía de Fontan a pesar de la tromboprofilaxis
- Se desconoce si el uso de NACO, uso combinado de AAS y Warfarina o antiplaquetarios mas potentes disminuya el riego de trombosis
- El daño a largo plazo producto del embolismo de microtrombos a la circulación pulmonar sigue sin estar claro
- Hasta ahora la evidencian respalda que la ECOTE es mas sensible que la ECOTT para la detección de trombosis

ascardio

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?	✓
LOS GRUPOS COMPARABLES 2. ¿Eran comparables los grupos de pacientes originados por la asignación aleatoria al inicio del ensayo?	✓
INTENCIÓN A TRATAR 3. ¿En el análisis todos los pacientes se mantuvieron en su asignación original?	✓
DOBLE CIEGO 4. ¿El personal del estudio, el personal del equipo de salud y los pacientes eran ciegos respecto al tratamiento?	✗
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)?	✗
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?	✗

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	✓ **NNT: 33**
10. ¿Cuál fue la precisión del efecto del tratamiento o la intervención? IC95%	**HR: 1,35 (95%, IC 0,62-3,00) p 0,45**
11. ¿Se cuantificaron los eventos adversos? NNH=1/IAR * 100	✓ **NNH: 6**
12. ¿Cuál fue la precisión de cada evento adverso cuantificado? IC95%	✗
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?	✓

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?	✓

PRÀCTICA CLÌNICA:

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

Interrogante

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

Aportes del grupo

Si responde la interrogante.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con aspirina y Warfarina para la reducción de eventos tromboembólicos.

Aportes del grupo

METODOLOGICOS

- No alcanzo poder estadístico.
- Perdida de pacientes durante el seguimiento 30% a los dos años
- No se explica adecuadamente el monitoreo anormal de la Warfarina
- Fueron aleatorizados en el estudio pacientes que tenían eventos tromboembólicos previos
- El análisis Post Hoc muestra IC muy amplios ***(HR: 5.95; 95% IC 2.01-37.9; p 0.003)***.

CLINICOS

- La trombosis es una complicación importante, mostrando una incidencia del 20%
- El ECOTE tiene una sensibilidad mayor que el ECOTT para la detección de trombosis
- Un menor tiempo en rango terapéutico se asocia a mayor riesgo de eventos tromboticos ***(HR: 5.95; 95% IC 2.01-37.9; p 0.003)***
- Según el NNT y NNH la Warfarina parece ser un tratamiento eficaz mas no seguro.
- El uso de Warfarina se asocia con mayores tasas de sangrado.
- No se reportan eventos trombótico en SNC.