Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental - ASCARDIO
Postgrado de Cardiología Infantil y Cardiopatías Congénitas del Adulto

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Evidencia científica

Grupo Congénito

Dra. Berenice Figueredo (Relator)
Residente de 2do año

Dra. Osvir Pérez (Expositor)
Residente de 3er año

Abril, 2023

Cardiología Infantil
ASCARDIO

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?

JACC
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 81, NO. 4, 2023
© 2023 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation

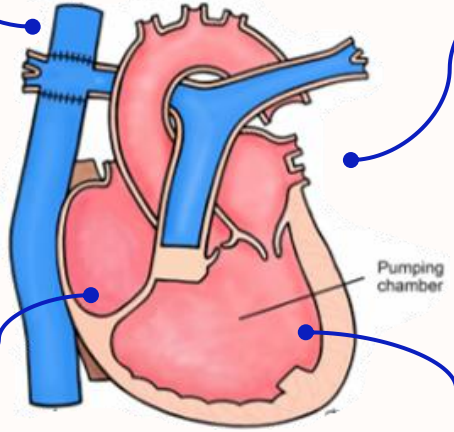
Jef Van den Eynde, BSc,[a,b,*] Mathias Possner, MD,[c,d,*] Fares Alahdab, MD, MSc,[e] Gruschen Veldtman, MBBS,[f] Bryan H. Goldstein, MD,[g] Rahul H. Rathod, MD,[h] Arvind K. Hoskoppal, MD,[g] Anita Saraf, MD,[g] Brian Feingold, MD, MS,[g] Tarek Alsaied, MD, MSc[g]

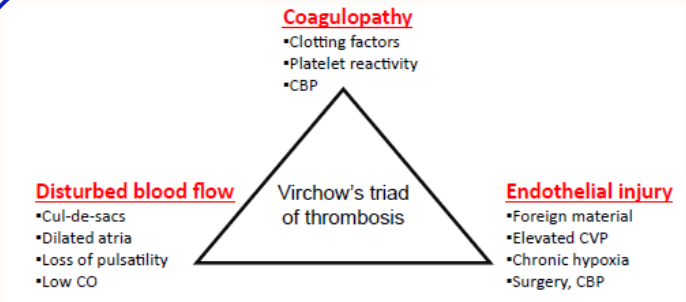
Introducción

La paliación de Fontan ha transformado las expectativas de supervivencia de pacientes con corazón funcionalmente univentricular.

Desvío de sangre venosa sistémica directamente al lecho vascular pulmonar

Complicaciones variables a corto y largo plazo





Aumento de riesgo tromboembólico

Necesidad de tratamiento antitrombótico

Se desconoce estrategia óptima

Metodología

Cardiología Infantil
ASCARDIO

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

.1 METANÁLISIS

Análisis estadístico de los resultados analíticos, con el propósito de **integrar los hallazgos**

CUANTITATIVO

.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Síntesis de los resultados de varios estudios primarios, mediante técnicas que limitan los sesgos y el error aleatorio.

CUALITATIVO

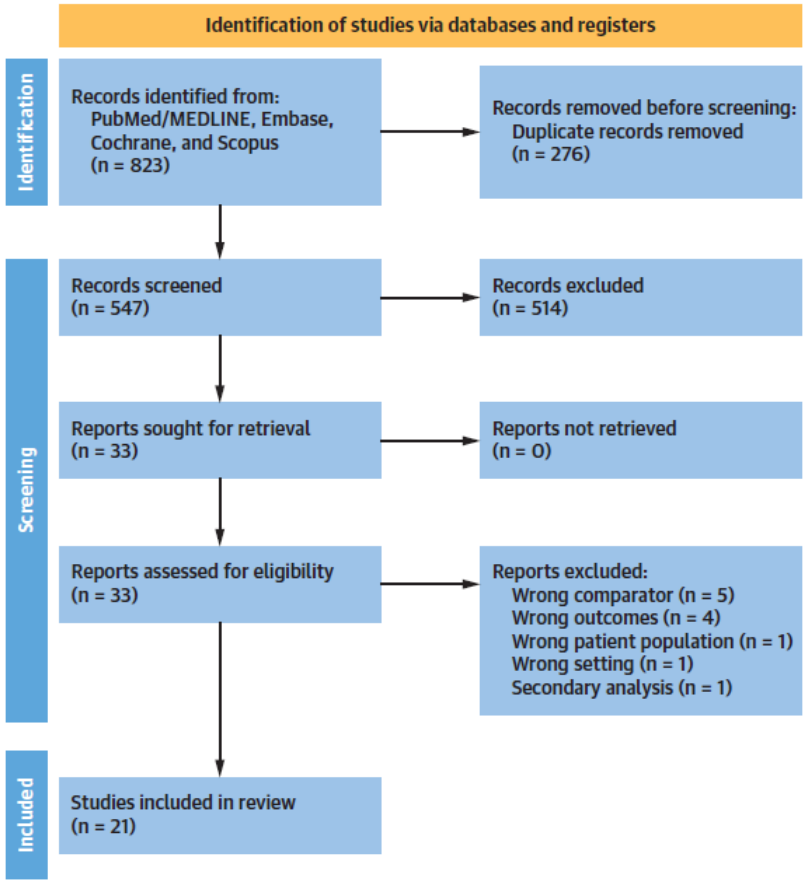
.1 Punto primario de eficacia

Los **eventos tromboembólicos** en el seguimiento más largo disponible.

.2 Punto secundario de seguridad

Los **eventos de hemorragia grave** en el seguimiento más largo posible.

FIGURE 1 PRISMA Flow Diagram of Studies Included in Data Search



PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram for the meta-analysis detailing identification of the included studies.

PRISMA

TRANSPARENT REPORTING OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Criterios de Inclusión

Pacientes con circulación de Fontan | 2 Intervenciones de interés | Ensayo clínico aleatorizado u observacional | Desde 2000 hasta febrero 2022

Fuentes y estrategia de búsqueda

.1 Múltiples bases de datos

MEDLINE

Scopus

Cochrane Library

Embase

.2 Selección de estudios

✓ Estrategia diseñada Invertigador experimentado (1).
✓ Revisores independientes (2).
✓ Formulario estandarizado.

.3 Extracción de datos

- Datos demográficos
- Diseño del estudio.
- Detalles de la intervención.
- Resultados de interés.

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Análisis estadístico

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

Análisis estadístico : software R (Versión 4.1.1 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

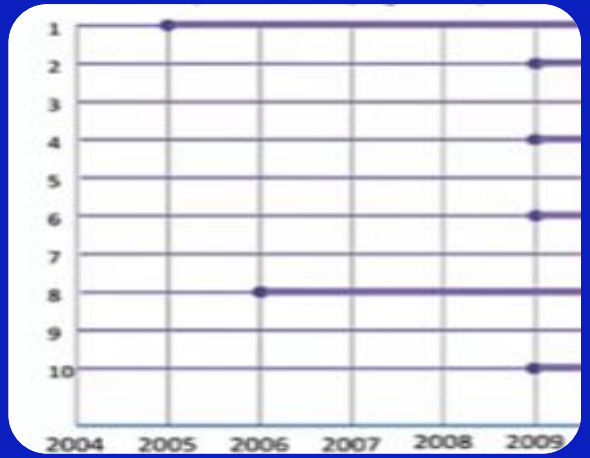
Se calcularon ***tasas de incidencia***, con ***intervalos de confianza del 95%,*** y valores de ***p*** para cada estudio.

Los resultados globales se calcularon aplicando los modelos matemáticos de **efectos aleatorios** y **efectos fijos** con *varianza Inversa de Dersimonain and Laird.*

Tasa de Incidencia

Relación estadística entre el número de nuevos casos en un lapso de tiempo concreto, y la suma de todos los períodos de observación.

$$\frac{\text{Nuevos eventos}}{\text{Suma de los tiempos de observación de cada individuo}} \times 100 \quad \text{(Personas-año)}$$



Continuación...

Se calculó el ***I²***, aceptando valores superiores al **75%** como **heterogeneidad considerable**, con **valor de p** correspondiente

Se utilizó **Razón de Tasa de Incidencia (IRR)** como **medida de asociación e impacto,** con **valor de *p* e IC (95%)** correspondiente

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Resultados

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

3.438 participantes entre el año 2000 y 2022

21 Estudios

26.546 pacientes/año

AAS *11.802 pacientes/año*
Warfarina *11.219 pacientes/año*
NACO *346 pacientes/año*
Sin tromboprofilaxis *3.175 pacientes/año*

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

TABLE 1 Summary of Study Characteristics

First Author Year	Study Design	N	Study Period	Age at Fontan (y)	Age at Study Inclusion	Follow-Up (y)	Fontan Type	Study Drug
Al-Jazairi et al[20] 2019	Retrospective	423	1985-2010	3.0 (IQR: 2.0)	Following Fontan	13.6 (IQR: 8.7)	AP (n = 7) LT (n = 307) ECC (n = 107) Other (n = 2)	Aspirin (n = 22) Warfarin (n = 385) None (n = 24)
Attard et al[21] 2021	Retrospective	121	1975-2020	4.8 (range 3.6-6.6)	20.8 (range 15.5-28.1) (at least 5 y after Fontan procedure)	16.2 (range 11.3-22.70)	AP (n = 12) LT (n = 28) ECC (n = 78) Unknown (n = 3)	Aspirin (n = 54) Warfarin (n = 67)
Barker et al[22] 2005	Retrospective	402	1975-1998	2.2	Following Fontan	3.5	LT (n = 306) ECC (n = 15) Other (n = 81)	Aspirin (n = 277) Warfarin (n = 39) None (n = 36) Unknown (n = 50)
Cheung et al[23] 2005	Retrospective	85	1980-2002	6.2 ± 4.8	Following Fontan	6.6 ± 3.8	AP (n = 51) LT (n = 19) ECC (n = 15)	Aspirin (n = 8) Warfarin (n = 46) None (n = 31)
d'Udekem et al[24] 2007	Retrospective	215	1980-2000	4.4 (IQR: 3.0-7.0)	Following Fontan	12 ± 6	AP (n = 152) LT (n = 105) ECC (n = 48) (305 patients that underwent a Fontan procedure in the intervention period)	Aspirin (n = 18) Warfarin (n = 176) None (n = 21)
Egbe et al[25] 2016	Retrospective	278	1994-2004	15 ± 6	31 ± 9	7.3 ± 1.2	AP (n = 225) LT (n = 37) ECC (n = 16)	Aspirin (N=181) Warfarin (n = 88) NOAC (n = 3) None (n = 6)
Faircloth et al[26] 2017	Retrospective	89	1997-2014	3 (IQR: 1.88-3.88) (event) 3.5 (IQR: 3-4.5) (no event)	Following Fontan	8.3 (IQR: 6.8-11.4)	AP (n = 0) LT (n = 19) ECC (n = 70)	Not specified
Haas et al[27] 2000	Retrospective	45	1990-1997	4	Following Fontan	5.3	ECC (n = 45)	Aspirin (n = 38) Warfarin (n = 7)
Iyengar et al[28] 2016	Retrospective	475	1997-2010	4.4 (IQR: 3.5-5.6) (<1 y)/5.2 (IQR: 4.4-6.2) (>1 y)	Following Fontan	7 (IQR: 4.7-9.7)	ECC (n = 475)	At <1 y Aspirin (n = 52) Warfarin (n = 410) None (n = 10) At >1 y Aspirin (n = 157) Warfarin (n = 301) None (n = 17)
Kaulitz et al[29] 2005	Retrospective	142	1988-2002	5.5	Following Fontan	7.6	LT (n = 121) ECC (n = 21)	Aspirin (n = 86) Warfarin (n = 11) None (n = 45)
Kawamatsu et al[30] 2021	Retrospective	139	2015-2018	13 ± 10	27 ± 7	7.9 ± 5.3	AP (n = 9) LT (n = 48) ECC (n = 81) Unknown (n = 1)	Antiplatelet (n = 43) Warfarin (n = 54) NOAC (n = 37) None (n = 5)
Lin et al[31] 2016	Retrospective	57	1992-2014	5.4 (IQR: 3.1-6.8)	17.3 (IQR: 11.1-20.8)	8.1 (IQR: 3.25-12.9)	AP (n = 35) LT (n = 17) ECC (n = 2) Other (n = 3)	Not specified

[a]The denominator might be different from the number of subjects included in the meta-analysis depending on the way the data is reported in the individual studies. [b]Acute treatment strategies for thromboembolic events have not been reported universally. Heparin has been used in several reported cases for the acute management of thromboembolic events.

AP = atriopulmonary; ECC = extracardiac conduit; LT = lateral tunnel; NA = not applicable/assessed; NOAC = nonvitamin K oral anticoagulant; PA = pulmonary artery; PE = pulmonary embolism; RA = right atrium; TCPC = total cavopulmonary connection; TIA = transient ischemic attack.

TABLE 1 Continued

First Author Year	Study Design	N	Study Period	Age at Fontan (y)	Age at Study Inclusion	Follow-Up (y)	Fontan Type	Study Drug
Mahnke et al[32] 2005	Retrospective	132	1976-2001	Not mentioned	Following Fontan	7.6	AP (n = 40) LT (n = 74) ECC (n = 18)	Aspirin (n = 87) Warfarin (n = 28) None (n = 17)
Manlhiot et al[33] 2012	Retrospective	162	2000-2009	3.4	Following Fontan	2.3	LT (n = 35) ECC (n = 124) Other (n = 3)	Aspirin (n = 26) Warfarin (n = 126) None (n = 10)
McCrindle et al[34] 2021	RCT	112	2016-2020	4.0 ± 1.6	Following Fontan	1	Not reported	Aspirin (n = 34) NOAC (n = 78) NOAC were used in prophylactic doses
Monagle et al[35] 2011	RCT	111	1998-2003	4.8	Following Fontan	2	ECC (n = 95) LT (n = 16)	Aspirin (n = 57) Warfarin (n = 54)
Potter et al[36] 2013	Retrospective	210	1973-1991	8.5	Following Fontan	14.5	AP (n = 102) LT (n = 81) ECC (n = 4) Other (n = 23)	Aspirin (n = 51) Warfarin (n = 54) None (n = 105)
Seipelt et al[37] 2002	Retrospective	101	1986-1998	7.3	Following Fontan	5.7	AP (n = 40) LT (n = 61)	Aspirin (n = 14) Warfarin (n = 26) None (n = 45)
Small et al[38] 2018	Retrospective	52	2004-2017	8.2 (median)	25.9 (range 16.2-39.4)	2.8	AP (n = 52)	Aspirin (n = 13) Warfarin (n = 13) None (n = 2) Other (n = 5)
Takawira et al[39] 2008	Retrospective	13	1997-2002	4.9	Following Fontan	5.2	ECC	Aspirin (n = 10) Warfarin (n = 2) None (n = 1)
Yang et al[40] 2019	Retrospective	74	2014-2019	1.4±0.9 y	32 ± 10	1.2 (median)	AP (n = 26) TCPC (n = 48)	NOAC (n = 74)

TABLE 1 Summary of Study Characteristics

First Author Year	Study Design	N	Study Period	Age at Fontan (y)	Age at Study Inclusion	Follow-Up (y)	Fontan Type	Study Drug
Al-Jazairi et al[20] 2019	Retrospective	423	1985-2010	3.0 (IQR: 2.0)	Following Fontan	13.6 (IQR: 8.7)	AP (n = 7) LT (n = 307) ECC (n = 107) Other (n = 2)	Aspirin (n = 22) Warfarin (n = 385) None (n = 24)
Attard et al[21] 2021	Retrospective	121	1975-2020	4.8 (range 3.6-6.6)	20.8 (range 15.5-28.1) (at least 5 y after Fontan procedure)	16.2 (range 11.3-22.70)	AP (n = 12) LT (n = 28) ECC (n = 78) Unknown (n = 3)	Aspirin (n = 54) Warfarin (n = 67)
Barker et al[22] 2005	Retrospective	402	1975-1998	2.2	Following Fontan	3.5	LT (n = 306) ECC (n = 15) Other (n = 81)	Aspirin (n = 277) Warfarin (n = 39) None (n = 36) Unknown (n = 50)
Cheung et al[23] 2005	Retrospective	85	1980-2002	6.2 ± 4.8	Following Fontan	6.6		
d'Udekem et al[24] 2007	Retrospective	215	1980-2000	4.4 (IQR: 3.0-7.0)	Following Fontan	12		
Egbe et al[25] 2016	Retrospective	278	1994-2004	15 ± 6	31 ± 9	7.3		
Faircloth et al[26] 2017	Retrospective	89	1997-2014	3 (IQR: 1.88-3.88) (event) 3.5 (IQR: 3-4.5) (no event)	Following Fontan	8.3 (IQR: 6.8-11.4)	AP (n = 0) LT (n = 19) ECC (n = 70)	Not specified
Haas et al[27] 2000	Retrospective	45	1990-1997	4	Following Fontan	5.3	ECC (n = 45)	Aspirin (n = 38) Warfarin (n = 7)
Iyengar et al[28] 2016	Retrospective	475	1997-2010	4.4 (IQR: 3.5-5.6) (<1 y)/5.2 (IQR: 4.4-6.2) (>1 y)	Following Fontan	7 (IQR: 4.7-9.7)	ECC (n = 475)	At <1 y Aspirin (n = 52) Warfarin (n = 410) None (n = 10) At >1 y Aspirin (n = 157) Warfarin (n = 301) None (n = 17)
Kaulitz et al[29] 2005	Retrospective	142	1988-2002	5.5	Following Fontan	7.6	LT (n = 121) ECC (n = 21)	Aspirin (n = 86) Warfarin (n = 11) None (n = 45)
Kawamatsu et al[30] 2021	Retrospective	139	2015-2018	13 ± 10	27 ± 7	7.9 ± 5.3	AP (n = 9) LT (n = 48) ECC (n = 81) Unknown (n = 1)	Antiplatelet (n = 43) Warfarin (n = 54) NOAC (n = 37) None (n = 5)
Lin et al[31] 2016	Retrospective	57	1992-2014	5.4 (IQR: 3.1-6.8)	17.3 (IQR: 11.1-20.8)	8.1 (IQR: 3.25-12.9)	AP (n = 35) LT (n = 17) ECC (n = 2) Other (n = 3)	Not specified

[a]The denominator might be different from the number of subjects included in the meta-analysis depending on the way the data is reported in the individual studies. [b]Acute treatment strategies for thromboembolic events have not been reported universally. Heparin has been used in several reported cases for the acute management of thromboembolic events.

AP = atriopulmonary; ECC = extracardiac conduit; LT = lateral tunnel; NA = not applicable/assessed; NOAC = nonvitamin K oral anticoagulant; PA = pulmonary artery; PE = pulmonary embolism; RA = right atrium; TCPC = total cavopulmonary connection; TIA = transient ischemic attack.

5.5 años

9.3 años

8.1 años

TABLE 1 Continued

First Author Year	Study Design	N	Study Period	Age at Fontan (y)	Age at Study Inclusion	Follow-Up (y)	Fontan Type	Study Drug
Mahnke et al[32] 2005	Retrospective	132	1976-2001	Not mentioned	Following Fontan	7.6	AP (n = 40) LT (n = 74) ECC (n = 18)	Aspirin (n = 87) Warfarin (n = 28) None (n = 17)
Manlhiot et al[33] 2012	Retrospective	162	2000-2009	3.4	Following Fontan	2.3	LT (n = 35) ECC (n = 124) Other (n = 3)	Aspirin (n = 26) Warfarin (n = 126) None (n = 10)
McCrindle et al[34] 2021	RCT	112	2016-2020	4.0 ± 1.6	Following Fontan	1	Not reported	Aspirin (n = 34) NOAC (n = 78) NOAC were used in prophylactic doses
Monagle et al[35] 2011	RCT	111	1998-2003	4.8	Following Fontan	2	ECC (n = 95) LT (n = 16)	Aspirin (n = 57) Warfarin (n = 54)
Potter et al[36] 2013	Retrospective	210	1973-1991	8.5	Following Fontan	14.5	AP (n = 102) LT (n = 81) ECC (n = 4) Other (n = 23)	Aspirin (n = 51) Warfarin (n = 54) None (n = 105)
Seipelt et al[37] 2002	Retrospective	101	1986-1998	7.3	Following Fontan	5.7	AP (n = 40) LT (n = 61)	Aspirin (n = 14) Warfarin (n = 26) None (n = 45)
Small et al[38] 2018	Retrospective	52	2004-2017	8.2 (median)	25.9 (range 16.2-39.4)	2.8	AP (n = 52)	Aspirin (n = 13) Warfarin (n = 13) None (n = 2) Other (n = 5)
Takawira et al[39] 2008	Retrospective	13	1997-2002	4.9	Following Fontan	5.2	ECC	Aspirin (n = 10) Warfarin (n = 2) None (n = 1)
Yang et al[40] 2019	Retrospective	74	2014-2019	1.4±0.9 y	32 ± 10	1.2 (median)	AP (n = 26) TCPC (n = 48)	NOAC (n = 74)

FIGURE 2 Pooled Incidence Rates of Thromboembolic Events for Each Treatment Group

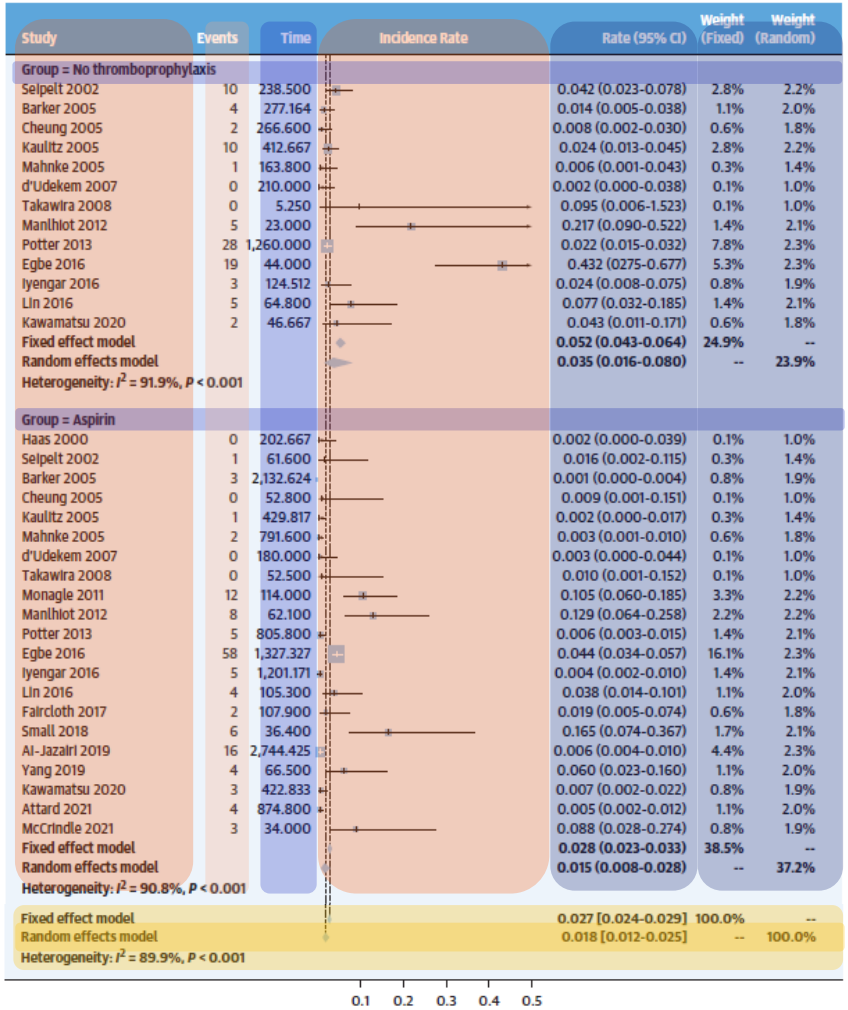
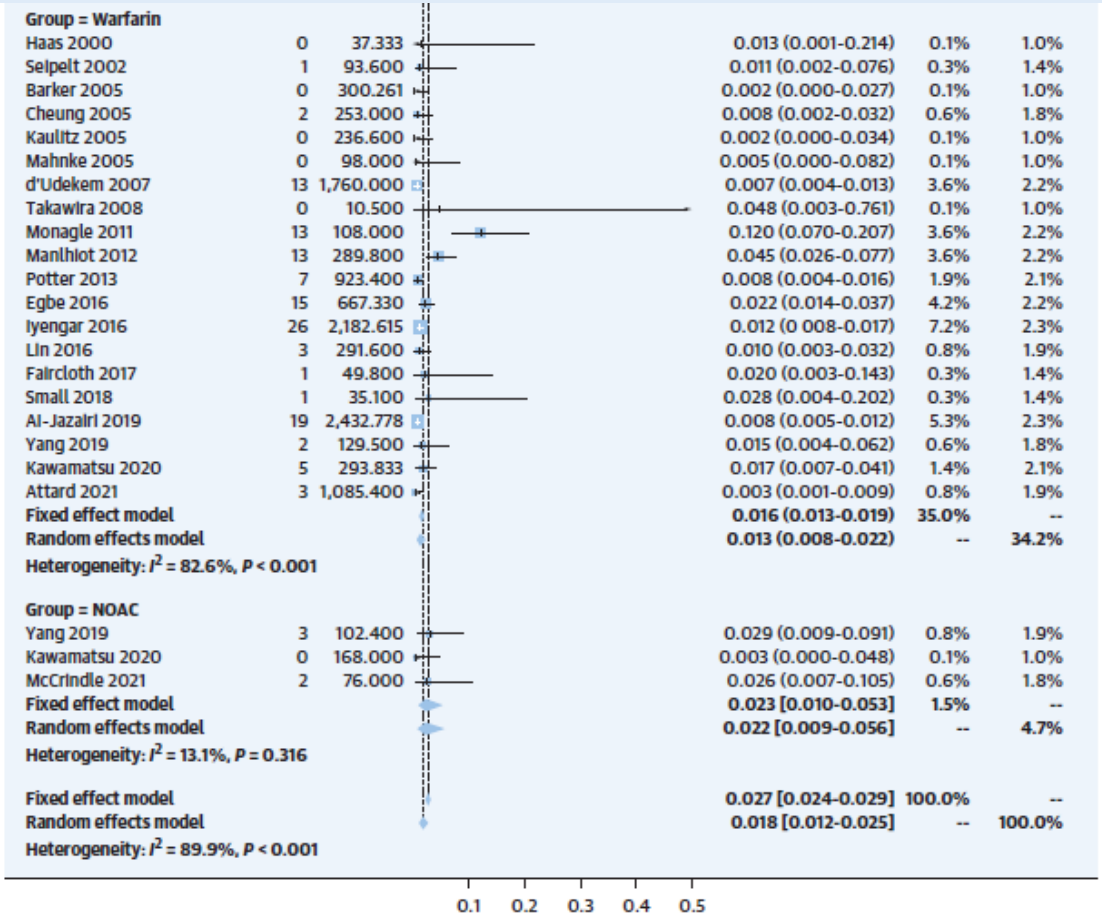


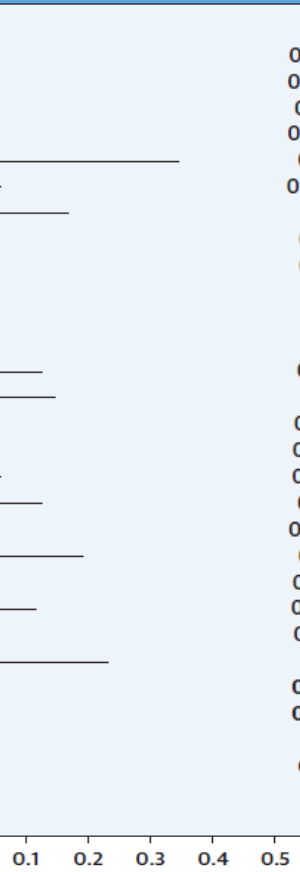
FIGURE 2 Pooled Incidence Rates of Thromboembolic Events for Each Treatment Group



The **top** represents no treatment, followed by aspirin, warfarin, and nonvitamin K oral anticoagulant (NOAC).

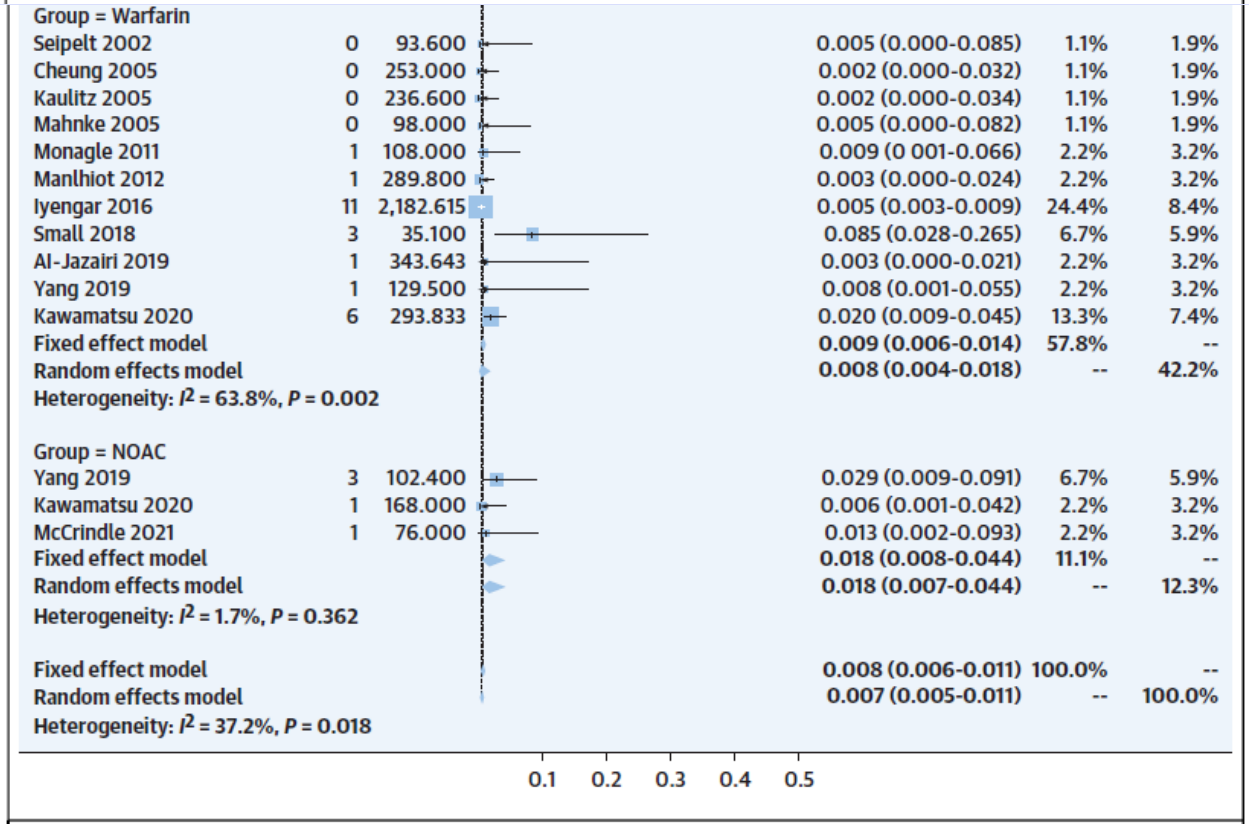
FIGURE 3 Pooled Incidence Rates of Major Bleeding for Each Treatment Group

Study	Events	Time	Rate (95% CI)	Weight (Fixed)	Weight (Random)
Group = No thromboprophylaxis					
Seipelt 2002	0	238.500	0.002 (0.000-0.034)	1.1%	1.9%
Cheung 2005	0	266.600	0.002 (0.000-0.030)	1.1%	1.9%
Kaulitz 2005	0	412.667	0.001 (0 000-0.019)	1.1%	1.9%
Mahnke 2005	0	163.800	0.003 (0.000-0.049)	1.1%	1.9%
Manlhiot 2012	0	23.000	0.022 (0.001-0.348)	1.1%	1.9%
Iyengar 2016	0	124.512	0.004 (0.000-0.064)	1.1%	1.9%
Kawamatsu 2020	0	46.667	0.011 (0.001-0.171)	1.1%	1.9%
Fixed effect model			0.004 (0.001-0.011)	7.8%	--
Random effects model			0.004 (0.001-0.011)	--	13.4%
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $P = 0.788$					
Group = Aspirin					
Seipelt 2002	0	61.600	0.008 (0 001-0.130)	1.1%	1.9%
Cheung 2005	0	52.800	0.009 (0.001-0.151)	1.1%	1.9%
Kaulitz 2005	0	429.817	0.001 (0.000-0.019)	1.1%	1.9%
Mahnke 2005	0	791.600	0.001 (0.000-0.010)	1.1%	1.9%
Monagle 2011	1	114.000	0.009 (0.001-0.062)	2.2%	3.2%
Manlhiot 2012	0	62.100	0.008 (0.001-0.129)	1.1%	1.9%
Iyengar 2016	1	1,149.901	0.001 (0.000-0.006)	2.2%	3.2%
Small 2018	1	36.400	0.027 (0.004-0.195)	2.2%	3.2%
Al-Jazairi 2019	1	270.270	0.004 (0.001-0.026)	2.2%	3.2%
Yang 2019	0	66.500	0.008 (0.000-0.120)	1.1%	1.9%
Kawamatsu 2020	3	422.833	0.007 (0.002-0.022)	6.7%	5.9%
McCrindle 2021	0	34.000	0.015 (0 001-0.235)	1.1%	1.9%
Fixed effect model			0.006 (0.003-0.010)	23.3%	--
Random effects model			0.006 (0.003-0.010)	--	32.1%
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $P = 0.449$					
Fixed effect model			0.008 (0.006-0.011)	100.0%	--
Random effects model			0.007 (0.005-0.011)	--	100.0%
Heterogeneity: $I^2 = 37.2\%$, $P = 0.018$					



The **top** represents no treatment, followed by aspirin, warfarin and nonvitamin K oral anticoagulant (NOAC).

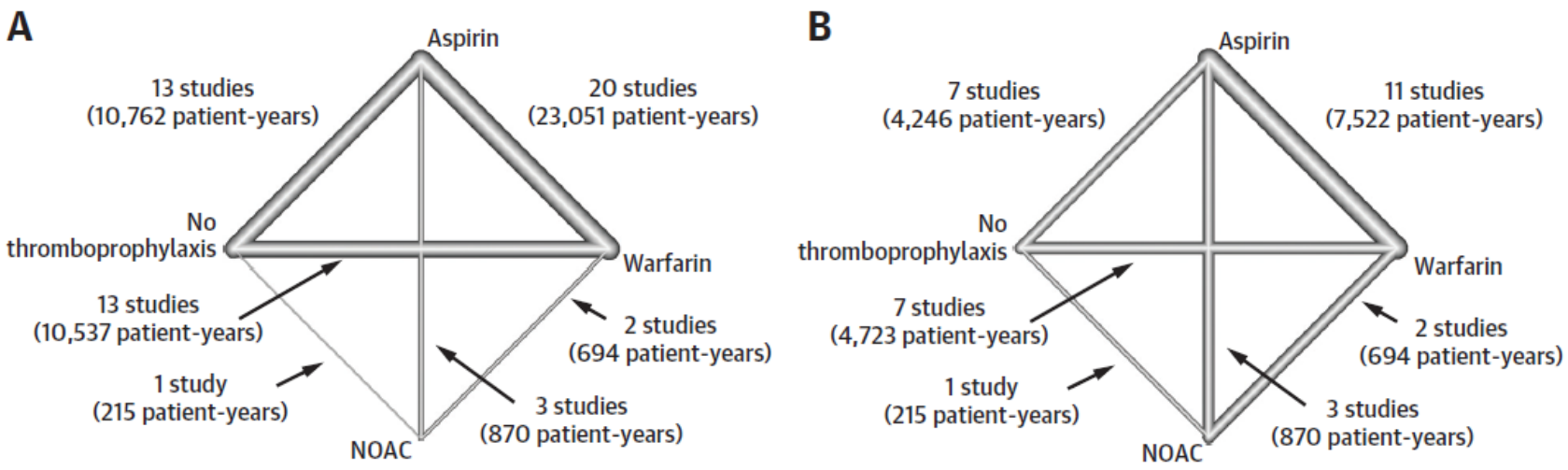
FIGURE 3 Pooled Incidence Rates of Major Bleeding for Each Treatment Group



The **top** represents no treatment, followed by aspirin, warfarin and nonvitamin K oral anticoagulant (NOAC).

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

FIGURE 4 Results of the Random-Effects Network Meta-Analysis



(A and B) Network plots showing the strategies that have been tested for their efficacy in preventing thromboembolic events **(A)** and safety in terms of major bleeding **(B)**. **Lines** are weighted according to the number of studies comparing the 2 connected strategies. **(C and D)** League plots representing the results of the network meta-analyses comparing the effect of all strategies. The estimates (incidence rate ratio [IRR], 95% CI) are presented for each comparison; IRR >1 favors the row-defining treatment, and IRR <1 favors the column-defining treatment. **(E and F)** Forest plots summarizing the network estimates for each thromboprophylaxis strategy compared with no thromboprophylaxis. **(G and H).** All strategies have a lower risk for thrombosis compared with no treatment and no increased risk of bleeding. Funnel plots for thromboembolic events **(G)** and major bleeding **(H)**. The results resemble a symmetrical inverted funnel suggesting low between study heterogeneity. NOAC = nonvitamin K oral anticoagulant.

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

FIGURE 4 Results of the Random-Effects Network Meta-Analysis

C Thromboembolic Events

IRR (IC 95%)

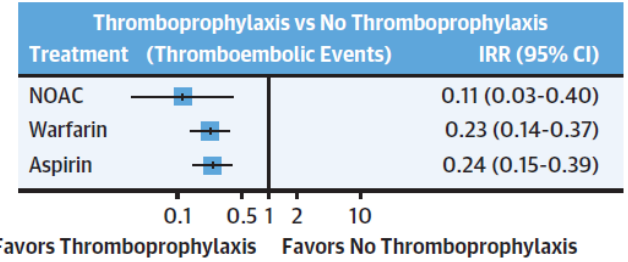
NOAC			
0.50 (0.15-1.69)	Warfarin		
0.47 (0.14-1.54)	0.94 (0.63-1.43)	Aspirin	
0.11 (0.03-0.40)	0.23 (0.14-0.37)	0.24 (0.15-0.39)	No thrombo-prophylaxis

D Major Bleeding

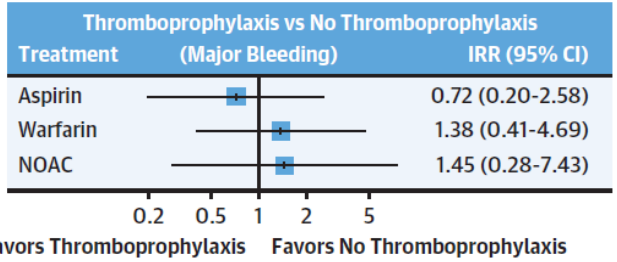
IRR (IC 95%)

Aspirin			
0.72 (0.20-2.58)	No thrombo-prophylaxis		
0.49 (0.15-1.68)	0.69 (0.13-3.52)	NOAC	
0.52 (0.06-1.40)	0.72 (0.21-2.46)	0.95 (0.29-3.03)	Warfarin

E



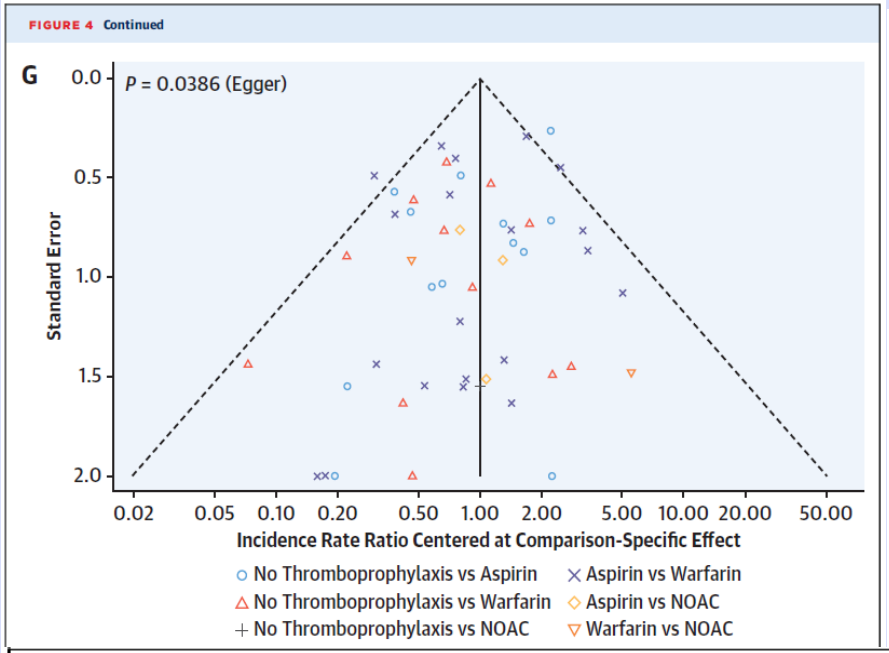
F

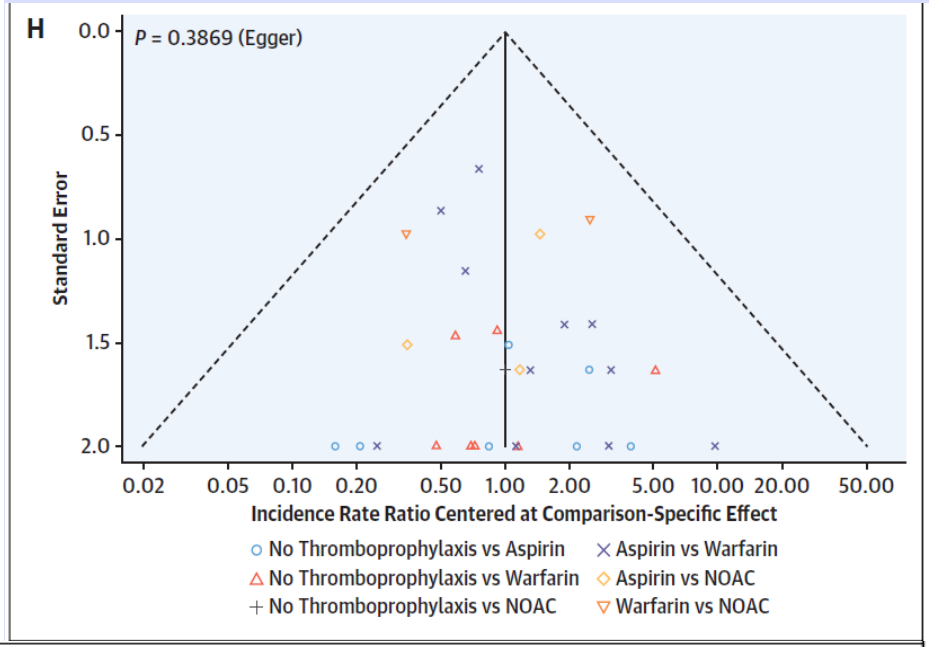


(A and B) Network plots showing the strategies that have been tested for their efficacy in preventing thromboembolic events **(A)** and safety in terms of major bleeding **(B)**. **Lines** are weighted according to the number of studies comparing the 2 connected strategies. **(C and D)** League plots representing the results of the network meta-analyses comparing the effect of all strategies. The estimates (incidence rate ratio [IRR], 95% CI) are presented for each comparison; IRR >1 favors the row-defining treatment, and IRR <1 favors the column-defining treatment. **(E and F)** Forest plots summarizing the network estimates for each thromboprophylaxis strategy compared with no thromboprophylaxis. **(G and H).** All strategies have a lower risk for thrombosis compared with no treatment and no increased risk of bleeding. Funnel plots for thromboembolic events **(G)** and major bleeding **(H)**. The results resemble a symmetrical inverted funnel suggesting low between study heterogeneity. NOAC = nonvitamin K oral anticoagulant.

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

FIGURE 4 Continued

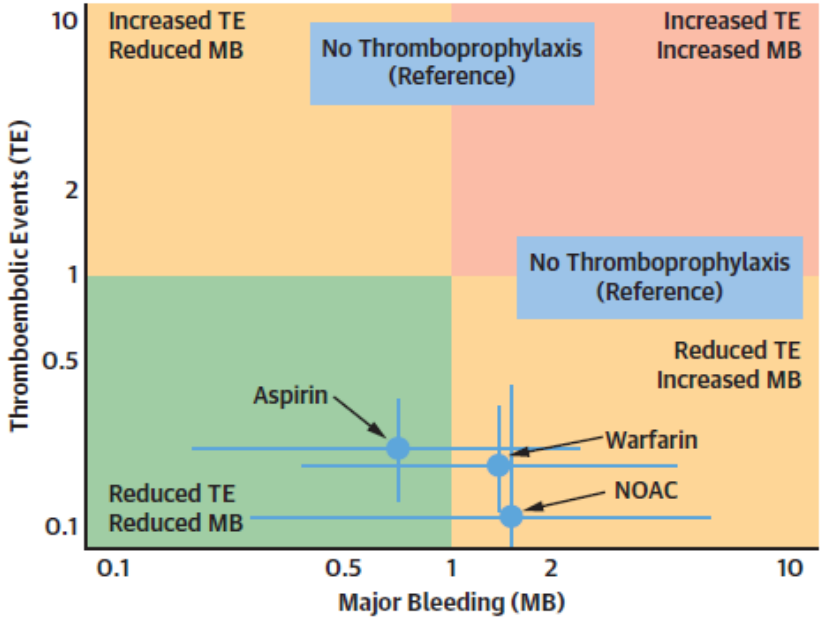




(A and B) Network plots showing the strategies that have been tested for their efficacy in preventing thromboembolic events **(A)** and safety in terms of major bleeding **(B)**. **Lines** are weighted according to the number of studies comparing the 2 connected strategies. **(C and D)** League plots representing the results of the network meta-analyses comparing the effect of all strategies. The estimates (incidence rate ratio [IRR], 95% CI) are presented for each comparison; IRR >1 favors the row-defining treatment, and IRR <1 favors the column-defining treatment. **(E and F)** Forest plots summarizing the network estimates for each thromboprophylaxis strategy compared with no thromboprophylaxis. **(G and H)**. All strategies have a lower risk for thrombosis compared with no treatment and no increased risk of bleeding. Funnel plots for thromboembolic events **(G)** and major bleeding **(H)**. The results resemble a symmetrical inverted funnel suggesting low between study heterogeneity. NOAC = nonvitamin K oral anticoagulant.

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

CENTRAL ILLUSTRATION Treatment Effects of Different Antithrombotic Strategies in the Fontan Circulation



Van den Eynde J, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(4):374-389.

Treatment effects of aspirin, warfarin, and nonvitamin K oral anticoagulants (NOACs) were compared using no thromboprophylaxis as a reference in a bivariate analysis. Incidence rate ratios (IRRs) of thromboembolic events (TEs) are reported on the y-axis and IRRs of major bleeding (MB) on x-axis. No thromboprophylaxis as a reference has a neutral effect on TE and MB, which equals 1 on the x- and y-axes. NOAC were associated with the greatest reduction in thromboembolic events, yet the greatest risk of major bleeding. Aspirin tended to have the most favorable overall profile, with both a significantly reduced risk of thromboembolic events and a tendency toward lower risk of MB.

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Discusión

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation.

La Warfarina, AAS y NACO reducen el riesgo de episodios tromboembólicos en comparación con la ausencia de tratamiento antitrombótico.

El AAS tiende a presentar un perfil general más favorable, con una disminución significativa de eventos tromboembólicos y una tendencia a menor riesgo de hemorragia.

Existe una eficacia antitrombótica similar de aspirina y warfarina en la prevención primaria de episodios tromboembólicos.

Los NACO parecen ser más eficaces en la prevención de episodios tromboembólicos. Sin embargo, respetando las limitaciones estadísticas, **la elección del régimen antitrombótico en pacientes con circulación Fontan debe individualizarse.**

LIMITACIONES

1. **Estudios Observacionales No aleatorizados** (retrospectivos+ 2 ECA).
2. **Escaso número de pacientes/estudios de pacientes con NOAC** en comparación con otras terapias (1,2% del total de pacientes-año).
3. Estrategia de tromboprofilaxis modulada de acuerdo al **riesgo basal de pacientes en cada estudio.**
4. **No se conoce la tasa de episodios tromboembólicos de aquellos pacientes asintomáticos no evaluados mediante técnicas de imagen**. Reflejo de la variedad y la frecuencia de las pruebas que se utilizaron para el cribado de los acontecimientos.

Conclusión

En este metaanálisis, la AAS, la warfarina y los NOAC fueron regímenes antitrombóticos eficaces en pacientes con circulación Fontan. NOAC mostró mayor efecto antitrombótico, sin embargo, el nro de pacientes y la heterogeneidad fue limitada. Los eventos hemorrágicos fueron comparables en los distintos regímenes.

Lista de cotejo

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Lista de cotejo

Guía para el análisis de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

1. ¿Fue proporcionado el diseño del estudio?
La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben establecerse antes de la realización de la revisión.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos duplicada?
Debe haber al menos dos extractores de datos independientes y debe existir un procedimiento de consenso para desacuerdos

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?
Al menos dos fuentes electrónicas deben ser buscadas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (EMBASE y MEDLINE) / Las palabras clave y / o los términos MESH deben establecerse y, cuando sea factible, debe proporcionarse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deben complementarse consultando los contenidos actuales, revisiones, libros de texto, registros especializados o expertos en el campo particular de estudio, y revisando las referencias en los estudios encontrados.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Lista de cotejo

Guía para el análisis de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

4. ¿Se utilizó el estado de publicación como criterio de inclusión?
Los autores deben indicar que buscaron informes independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben indicar si excluyeron o no algún informe (de la revisión sistemática), en función de su estado de publicación, idioma, etc.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?
Se debe proporcionar una lista de estudios incluidos y excluidos.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos?
De forma agregada, como una tabla, los datos de los estudios originales deben proporcionarse a los participantes, las intervenciones y los resultados. Los rangos de características en todos los estudios analizados. Se debe informar la edad, raza, sexo, datos socioeconómicos relevantes, estado de la enfermedad, duración, gravedad u otras enfermedades.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

Lista de cotejo

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Guía para el análisis de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?

Se deben proporcionar métodos de evaluación "a priori" (p. Ej., Para los estudios de efectividad si el autor eligió incluir solo estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o la ocultación de la asignación como criterios de inclusión); para otros tipos de estudios, los artículos alternativos serán relevantes.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos se utilizó adecuadamente al formular conclusiones?

Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión, y expresados explícitamente en la formulación de recomendaciones.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?

Para los resultados combinados, se debe realizar una prueba para garantizar que los estudios sean combinables, para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba de Chi cuadrado para la homogeneidad, I2). si existe heterogeneidad, se debe usar un modelo de efectos aleatorios y / o se debe tener en cuenta la conveniencia clínica de combinar (es decir, ¿es sensato combinar?).

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Lista de cotejo

Guía para el análisis de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?
Una evaluación del sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) y / o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de regresión de Egger).

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

11. ¿Se declaró el conflicto de interés?
Las posibles fuentes de apoyo deben ser claramente reconocidas tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos.

- [x] Si
- [ ] No
- [ ] No puede responder
- [ ] No aplica

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Aportes del grupo

Cardiología Infantil
ASCARDIO

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?

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Aportes del grupo

Metodológicos:

- ✓ Escasos resultados procedentes de ensayos clínicos. (Observacionales no aleatorizados, excepto 2 ECA)
- ✓ Al **comparar la tasa de incidencia** de **eventos trombóticos** con las hemorrágicas, en cada grupo farmacológico, se evidenció **mayor ocurrencia en el primero de estos**.
- ✓ Tratándose de un metanalisis que incluyó en su mayoría, estudios retrospectivos, se evidenció una notable **limitación en el análisis estadísticos de los resultados**, al confirmarse la **presencia de sesgos de publicación y de reporte** de acuerdo a lo descrito con gráficos de Funnel Plot.

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Aportes del grupo

Clínicos:

- ✓ Menor tasa de incidencia de eventos TE usando cualquier estrategia antitrombótica comparado con la no tromboprofilaxis **[IR: 0,018 eventos x p/año (IC 95%: 0,012-0,025) *vs* IR: 0,035 eventos x p/año (IC 95%: 0,016-0,080), respectivamente].**
- ✓ Existe una eficacia antitrombótica similar de aspirina y warfarina en la prevención primaria de episodios ET y SM **[IRR: 0,94 (IC 95%: 0,63-1,43)]**
- ✓ Los **NOAC pudieran considerarse una alternativa antitrombóica frente a la Warfarina,** justificado en la notable heterogeneidad **(I^2 63.4%, p 0.002)** de los resultados de este último grupo, planteándose que la misma se deba a la dependencia de la eficacia de la Warfarina según un Tiempo en Rango Terapéutico (TTR).

Cardiología Infantil
ASCARDIO

Gracias por su atención