**EVIDENCIA CIENTÍFICA**

**Grupo Congénito.**

***Artículo 3 – Ciclo 2 2023.***

**Fecha:** Lunes, 24 de abril de 2023.

**Hora:** 12:30 p.m. a 1:30 p.m.

**Lugar:** Auditorio de ASCARDIO.

**Responsable:** Cardiología Infantil y Grupo C de Cardiología Poblacional

**Ponente:** Dra. Osvir Perez Prato (Residente de tercer año de Cardiología Infantil)

**Relator:** Dra. Berenice Figueredo (Residente de segundo año de Cardiología Infantil).

**Asistentes:** Dra Elizabeth Infante, Dr. Reinaldo Ortiz, Dra. Raquel Gonzalez, Dra. Darkis Diaz (Cardiólogo infantil), Dra. Marinela Falcon (Hematólogo), Dra. Aiza Gauna, residentes de postgrado de cardiología clínica, cardiología infantil, angiología y residentes asistenciales de medicina cardiovascular.

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

**Área de revisión:** Cardiología infantil.

**Título: Tromboprofilaxis en pacientes con circulación de Fontan.**

***Colegio Americano de Cardiología. 2023.***

Se da apertura a la presentación del artículo titulado Tromboprofilaxis en pacientes con Circulación de Fontan, siendo un metaanálisis publicado por la fundación del Colegio Americano de Cardiología 31 de Enero 2023.

**INTERPRETACION DE RESULTADOS:**

* **FIGURA 1:** Diagrama de flujo PRISMA de los estudios incluidos en la búsqueda de datos. Esta revisión se realizó de acuerdo con esta declaración para la Búsqueda de literatura Biomédica.

Se revisaron 823 estudios, de los cuales fueron excluidos por estar duplicados 276 estudios, sin embargo para esta revisión se incluyeron solo 22 estudios, bajo los siguientes criterios de inclusión: Pacientes con circulación de Fontan, que tuvieran al menos 2 Intervenciones farmacológicas de interés, incluyendo estudios observacional o ensayos clínicos aleatorizados desde 2000 hasta febrero 2022.

Se Incluyeron finalmente 21 estudios con un total de 3.438 participantes entre el año 2000 y 2022, tasa de incidencia de 26.546 pacientes/año, distribuidos de la siguiente manera: ***AAS*** *11.802 pacientes/año*, ***Warfarina*** *11.219 pacientes/año*, ***NACO*** *346 pacientes/año,* ***Sin tromboprofilaxis*** *3.175 pacientes/año.*

* **TABLA 1:** Resumen de las características de cada estudio: todos los estudios obtuvieron una edad media conjunta al momento de la realización de la cirugía de Fontan de 5.5 años a, la edad media de inclusión fue de 9.3 años, con período de seguimiento medio conjunto de 8.1 años. La mayoría de los estudios incluyó pacientes con las técnicas quirúrgicas de cirugía de Fontan, sin embargo, algunos incluyeron sólo pacientes con técnica única como Conducto extracardíaco. Desde el punto de vista de la terapéutica se incluyeron estudios donde compararon dos brazos comparando aspirina vs warfarina e inclusive un tercer brazo con pacientes sin tromboprofilaxis, otros incluyeron los nuevos anticoagulantes no antagonistas de vitamina K (NACO); De los estudios incluidos 19 fueron restrospectivos observaciones y solo 2 ensayos clínicos aleatorizados.
* **FIGURA 2:** Tasa de incidencia agrupada según grupo de tratamiento para eventos tromboembólicos. Se organizan los resultados a través de un gráfico de forest plot o diagrama de bosque, donde muestran los estudios con año de publicación, número de eventos, tiempo, tasa de incidencia en diagrama de bosque propiamente dicho, la data cruda en tasas con su respectivo intervalo de confianza del 95% y el peso de cada estudio distribuidos en 6 columnas. En la parte inferior de la gráfica, se encuentra el estimado global del metaanálisis, analizado según el modelo fijo y el modelo aleatorio, no obstante, para decidir cuál de estos utilizar en el análisis del resultado, se debe precisar primeramente la heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis. en este caso, según I² y p con diferencias significativas y notable heterogeneidad, por lo tanto, debemos emplear el modelo aleatorio. Observándose:

En el estimado global según modelo de efectos aleatorios: heterogeneidad significativa (90%) con P estadísticamente significativa:

* + Tasa de incidencia global: 2 eventos/ 100 pacientes-año. Mientras que dentro del grupo sin tromboprofilaxis, con una heterogeneidad importante (92%), se presentó 3.5 evento/100 pacientes-año, sin embargo, observamos que los intervalos de confianza se superponen.
	+ En el grupo tratado con aspirina, también cuenta con una heterogeneidad importante, observándose tasa de incidencia de 1.5 eventos/100 pacientes-año, mientras que en el grupo que recibió Warfarina se presentó una tasa de incidencia: 1.3 eventos por cada 100 pacientes-año, observando intervalos de confianza de ambos grupos que se superponen, lo que orienta a que no hay diferencias en la ocurrencia de eventos con respecto a la terapia usada.
	+ En el grupo de NACO se observa una heterogeneidad menor, siendo un grupo más homogéneo con una tasa de incidencia: 2.2 eventos por cada 100 pacientes-año, en este caso si se puede usar el modelo de efectos fijo o aleatorio, que reveló estimaciones comparables. De igual manera, al obtener intervalos de confianza que se superponen, no muestra diferencia en la ocurrencia del evento con respecto al uso de las distintas estrategias terapéuticas.

-Dra. Infante: Estas tablas son muy importantes para poder definir la diferencia entre aspirina y otras. Para poder entender mejor, cuál es la diferencia entre el modelo fijo y el modelo aleatorio. ¿Cómo definirlo?

-Dra. Osvir: ambos son modelos matemáticos que permiten estimar modelar la variabilidad estimada que pudiera derivar de la heterogeneidad entre los estudios. Es por esto que, dependiendo de la heterogeneidad, si esta es elevada se prefiere el modelo aleatorio ya que el componente aleatorio lo que hace es sacar esa parte de variabilidad del error y lo modela aparte

-Dr Infante: Ellos hacen un modelo fijo para poder tener la estructura del análisis, y hacen el modelo aleatorio. Si hay una heterogeneidad importante se debe tomar en cuenta el modelo aleatorio. Con la tasa del 95%, hay una diferencia entre la aspirina, y los pacientes no tromboprofilaxis?

-Dra Osvir: En el modelo de efecto global, demostró una incidencia de 2.2 /100 pacientes años, si lo comparamos con el grupo de no tromboprofilaxis, aleatorizado o ramdomizado vemos que la tasa es de 3.5 eventos /100 pacientes años. Sin embargo, Los intervalos de confianza entre ambos grupos se superponen.

Dra Infante: Si usted compara el modelo Aspirina/No tromboprofilaxis es de 1.5 con el 3.5 respectivamente, es el doble de incidencia, pero no hay diferencia porque los intervalos de confianza se superponen.

¿En que se basó la heterogeneidad de estos estudios?

Dra. Osvir: Las técnicas quirúrgicas del Fontan eran las diferencias más grandes.

Dra. Infante: Lo importante del metaanálisis son varias cosas: La heterogeneidad, ver cuál de los estudios tienen mayor peso, cual tuvo mayor evento, que tipo de cirugía tenía ese estudio para obtener dicho resultado. Cuando un estudio tiene tanta heterogeneidad, ¿Quién está arrastrando ese resultado?

Dra. Lisseth: Se hicieron análisis de diferentes técnicas quirúrgicas, de los cuales algunos tienen mayor riesgo protrombóticos que otros.

Dra. Infante: ¿Qué estudio tiene mayor peso de eventos?

Dra. Osvir: en el grupo sin tromboprofilaxis, el que obtuvo mayor peso con respecto al total fue *Egbe* 2016, con una tasa de 4.3 eventos por cada 100 pacientes-año, siendo la tasa mayor de este grupo representando un 5.3% del peso total.

Dra. Infante: el que tiene mayor número de eventos o población, va a arrastrar los resultados.

Dra. Osvir: el grupo de Warfarina tiene una tasa de 1.3 eventos por cada 100 pacientes año (Modelo aleatorio por elevada heterogeneidad), sin embargo, cuando vamos al grupo de los NOAC, es un grupo más homogéneo, en este caso usamos el modelo fijo o aleatorio porque ambos son muy similares evidenciándose 2.2 pacientes en el grupo de modelo fijo y 2.1 de modelo aleatorio.

Dra. Infante: hay una superposición de intervalo de confianza, porque son pocos estudios.

Para hablar de incidencia, los que toman warfarina tuvieron 13 por 1000 pacientes año. En conclusión: Por cada 1000 pacientes hay 13 eventos trombóticos en un año en el grupo de pacientes que recibieron warfarina.

* **FIGURA 3:** Tasa de incidencia de sangrado mayor por cada grupo de tratamiento. En el grupo sin tromboprofilaxis, bastante homogéneo, con una heterogeneidad de 0%, si nos fijamos en ambos modelos de efecto tienen variabilidad, donde la tasa de incidencia revela menos de 1 evento por cada 100 pacientes-año con un intervalo de confianza de 1 a 0.1.

Ahora bien, si se evalúa el grupo de aspirina se puede ver que sigue siendo un grupo homogéneo. La heterogeneidad es menor de 75%, el modelo de efecto fijo y aleatorio sin variabilidad entre ambos pudiéramos decir que la tasa seria 1 evento por cada 100 pacientes-año, con intervalos de confianza que se superponen.

Dra. Infante: Los que tiene 0 eventos, igual sale la línea horizontal.

Dra. Osvir: En cada estudio se reportó una tasa de eventos muy baja o diferentes eventos para este denominador descrito como tiempo de seguimiento planteado en este estudio.

Dra. Infante: el ultimo con aspirina, McCrindle 2021: si registraron eventos 0 eventos en 34.000, donde la línea llega a 0.2, tomando como referencia la línea debajo, seria 0.23. ¿Qué significa eso?

Dra. Osvir: la línea vertical representa el modelo de efecto aleatorio y fijo., los cuales fueron similares en el estimado global.

Dra. Liseth: Si se fijan en el cuadrado más grande, ese fue el estudio que se presente la semana pasada (Lyegar 2016), donde se vio que esos 11 pacientes si tuvieron eventos de sangrado, sin embargo, esos eventos no fueron reportados, da el numero de 11 eventos, pero no mostró los intervalos de confianza.

Dra. Osvir: El tiempo es el denominador de la fórmula de la tasa de incidencia (sumatoria de tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de eventos en cada paciente). Es decir, si dividimos el número de eventos, *ejemplo: 11/2182.615 = 0.005 la conclusión será: 5 eventos por cada 100/pacientes-año.*

* **FIGURA 4:** Resultados del metaanálisis de la red de efectos aleatorios

Las figuras (A y B) demuestra diagramas de red (en forma de rombo):

-A: Muestran la combinación de estrategias que han sido probadas por su eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos, y las líneas están ponderadas según el número de estudios que comparan las 2 estrategias conectadas, vemos el brazo más grueso conformado por aspirina y warfarina con 20 estudios, seguidos de aspirina/no tromboprofilaxis o warfarina y no tromboprofilaxis.

- B: demuestra estrategias de seguridad en términos de hemorragias mayores, con igualmente la combinación de estrategias donde la que obtuvo mayores resultados con 11 fue la combinación de aspirina/warfarina y aspirina/no tromboprofilaxis con 7 estudios.

Ahora bien, a partir de esta figura 4, análisis de asociación e impacto de los efectos terapéuticos, determina si hubo o no asociación entre la ocurrencia de eventos trombóticos o hemorrágicos, con el uso de los diferentes fármacos. Para ello, se aplicó el estadístico de razón de tasa de incidencia con sus respectivos intervalos de confianza. Se puede ver:

 (E) diagramas de bosque para eventos tromboembólicos: todas las estrategias tienen un riesgo menor de trombosis en comparación con la ausencia de tratamiento.

(F) diagramas de bosque para hemorragias mayores: todas las estrategias estudiadas no hay diferencia en la ocurrencia. Entonces si aquí se compara tromboprofilaxis vs no tromboprofilaxis en el caso de eventos tromboembólicos vemos que cualquier estrategia disminuye la ocurrencia de eventos tromboembólicos.

Mientras que en los gráficos (C y D) se compara tromboprofilaxis vs no tromboprofilaxis para sangrados mayor y vemos que esos intervalos de confianza todos tocan la unidad, entonces no hay diferencia entre la ocurrencia de eventos con cualquiera de los esquemas farmacológicos.

Ahora bien el C y el D son diagramas de liga, de asociación o de alianza: que representan los resultados de los metaanálisis de red que comparan el efecto de todas las estrategias. **Para responder la pregunta del ciclo, esta parte es muy importante porque si comparamos aspirina con warfarina se evidencia una reducción de la tasa de incidencia de 6%, sin embargo, cuando observamos los intervalos de confianza no hay diferencia con el uso de estos fármacos para la prevención de eventos tromboembólicos.**

**De igual manera, si comparamos aspirina y warfarina para eventos o sangrados mayores vemos que pareciera disminuir la tasa de incidencia, pero cuando se observa que los intervalos de confianza tocan la unidad, confirmamos que no hay diferencia si usamos estos fármacos.**

En vista de la elevada cantidad de estudios observacionales en este metanálisis incluyó Funnel Plot o diagrama de embudo como una representación gráfica para evaluar la presencia de sesgo de publicación y sesgo de reporte, su interpretación es orientativa y subjetiva.

Funnel plots para eventos tromboembólicos (G). hemorragias mayores (H).

Eje de las Y: Error estándar. Eje de las X: Tasa de incidencia centrada en la comparación - Efecto específico

Se observa asimetría del embudo, se interpreta como sesgo de publicación, y cuando evaluamos con mayor objetividad con la prueba de regresión lineal de Egger, podemos evidenciar que en el caso de los eventos tromboembólicos con un valor menor a 0.1 se sospecha de sesgo de reporte.

**ILUSTRACION CENTRAL:**

Análisis bivariado: Los efectos del tratamiento con aspirina, warfarina y NOAC) se compararon utilizando la ausencia de tromboprofilaxis:

Las tasas de incidencia (IRR) de acontecimientos tromboembólicos (ET) se presentan en el eje Y, las tasas de incidencia IRR de hemorragias graves (MB) en el eje X, la ausencia de tromboprofilaxis ubicado como referencia en el lugar efecto neutro (para ambos TE y las MB), que es igual a 1.

Visualmente: Los NOAC se asociaron con la mayor reducción de episodios tromboembólicos, aunque con el mayor riesgo de hemorragia grave. La aspirina tendió a presentar el perfil general más favorable, con una reducción significativa del riesgo de episodios tromboembólicos y una tendencia hacia un menor riesgo de hemorragias mayores.

**Discusión:**

* 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.

**Lista de cotejo: Guía para el análisis de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis**

**Aportes del Grupo:** Si responde a la pregunta, ya que a partir de los resultados, se pudo constatar que no existe diferencia, entre tratar a estos pacientes con warfarina o AAS, tanto en relación con la ocurrencia de eventos trombóticos como hemorrágicos.

**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 metaanálisis que incluyó en su mayoría, estudios retrospectivos, se evidenció una notable limitación en el análisis estadístico de los resultados, al confirmarse la presencia de sesgos de publicación y de reporte de acuerdo a lo descrito con gráficos de Funnel Plot.

**Clínicos:**

* Menor tasa de incidencia de eventos Tromboembólico 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 antitrombótica frente a la Warfarina, justificado en la notable heterogeneidad (I2 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).

**Comentarios Finales:**

Dra. Infante concluye la presente sesión argumentando que es un análisis de un estudio muy difícil, donde la idea es obtener la mayor cantidad de información a pesar de recopilar muchos estudios. Destacando que lo importante es evaluar la línea de incidencia, (con eso de los que tienen eventos 0). Las conclusiones presentadas concuerdan, ya que son grupos heterogéneos que no se sabe exactamente, y no hay diferencia entre las estrategias antitrombóticas.

Asimismo, se destacó que al igual que en sesiones previas lo importante de revisar que tipo de cirugía tiene cada estudio, ya que, de acuerdo a esto indican un tipo de terapia diferente.

Para finalizar el Dr Ortiz, hace referencia lo relevante de este articulo y de cómo confronta la aspirina en este escenario planteado.