**EVIDENCIA CIENTÍFICA**

**Grupo Congénito.**

***Artículo 2 – Ciclo 2 2023.***

**Fecha:** Lunes, 17 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. Lisseth Pérez Jaspe (Residente de tercer año de Cardiología Infantil)

**Relator:** Dra. Ana Apóstol (Residente de segundo año de Cardiología Infantil).

**Asistentes:** Dra. Elizabeth Infante, Dr. Reinaldo Ortiz, Dra. Raquel González, Dra. Mayrelis Peraza (Cardiólogo infantil), Dra. Marinela Falcon (Hematólogo), Dra. Aiza Gauna, Dr. Luis Giménez (Cirujano Cardiovascular), Dr. Monasterios, 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.

**Estudio de revisión:** No hay diferencia entre el tratamiento con aspirina y Warfarina posterior a Fontan extracardiaco en un análisis de puntuación de propensión en 475 pacientes.

Para iniciar, se recuerda la pregunta del ciclo y se da inicio al articulo antes mencionado, publicado por la revista europea de Cirugía Cardiotorácica en el año 2016, el cual estuvo basado en la población integrada en el registro de Fontan desde 1997, el cual fue llevado a cabo en Australia y Nueva Zelanda, siendo un estudio observacional, retrospectivo, el cual plantea como hipótesis, que no hay diferencias entre el tratamiento con Aspirina y Warfarina en pacientes a quienes se le realizo cirugía de Fontan extracardiaca, teniendo como objetivo evaluar el tiempo de aparición de eventos tromboembólicos y hemorrágicos posterior al año de seguimiento.

Puntos finales:

1. Tiempo transcurrido hasta el primer evento tromboembólico: los cuales incluían trombos en el conducto de Fontan (asintomáticos o no), TVP o TEP, AIT, ECV, infarto de órgano blanco.
2. Punto final compuesto de eventos tromboembólicos y sangrados mayores.

El análisis estadístico se realizó a través de, regresión de riesgos proporcionales de Cox, curvas de supervivencia de Kaplan Meier, modelo multivariable, análisis de puntuación de propensión, planteando como porcentaje de sesgo estandarizado aceptable por debajo del 5% en la cohorte emparejada.

RESULTADOS:

1. Tabla 1: Características basales según el tipo de Tromboprofilaxis: incluía pacientes sin Tromboprofilaxis (17), que recibieron aspirina (157) y Warfarina (301). La mayoría fue del sexo masculino, con ventrículo sistémico izquierdo. Resalta que la presencia de colaterales veno-venosas, fenestraciones e intervenciones del arco aórtico recibió Warfarina con mayor porcentaje en relación a la aspirina. Muestra una tabla donde resalta las fenestraciones, colaterales, el corazón izquierdo hipoplásico, intervenciones de arco aórtico previas y numero de procedimientos previos, presentando una razón de ocurrencia mayor en los pacientes con Warfarina comparados con los pacientes que recibieron aspirina, con un intervalo de confianza que no toca la unidad.
2. Tabla 2: Características basales de acuerdo a eventos tromboembólicos. Resalta que el 58% de los pacientes que presentaron eventos tromboembólicos antes del año tenían morfología ventricular derecha. En relación con las fenestraciones, el 50% presento eventos antes del primer año. De los que presentaron eventos: 3 ECV, 2 AIT, 10 trombos en conductos y 3 embolismo pulmonar, 8 de estos pacientes tenían INR menor de 2. La Dra Raquel Gonzalez pregunta cuales son las variables mas resaltantes para esto, a lo que se responde que la presencia de Fenestraciones y colaterales.
3. Tabla 3: Características en los pacientes con match por puntuación de propensión de acuerdo con el grupo de Tromboprofilaxis. Muestra que las colaterales y fenestraciones presentan mayores eventos tromboembólicos, siendo estadísticamente significativos (P menor de 0.01)
4. Figura 1: Grafica que muestran el porcentaje libre de eventos tromboembólicos, sangreados y el compuesto entre ambos. A: los pacientes que recibieron Warfarina presentaron mayor inclinación de la curva por presencia de mayor numero de eventos tromboembólicos resaltando que el 97% estuvo libre al año, el 94% a los 5 años y el 91% a los 10 años para ambos grupos. Posteriormente resalta que 12 pacientes presentaron sangrados mayores, representando el 3% de la población, 11 de ellos recibía tratamiento con Warfarina y 4 de ellos con INR mayor de 3.
5. Figura 2: Función de riesgo suavizada de eventos tromboembólicos y combinación de eventos tromboembólicos y sangrado, demostrando un alto riesgo prematuro en la fase de seguimiento, con un descenso progresivo del riesgo posteriormente en comparación con otros eventos. En relación con los eventos combinados se ve una gráfica estacionaria.
6. Figura 3: función de riesgo suavizada en el grupo de pacientes con Tromboprofilaxis, mostrando que aquellos pacientes que recibiendo tratamiento con Warfarina presentaron una disminución progresiva y acentuada que se aplana a partir de los 6 años, sin embargo, los pacientes que recibieron aspirina, se mantiene aplanada, sin evidenciar disminución de riesgo con un ascenso a los 6 años. En relación a la curva de eventos combinados, se evidencia un aumento de los eventos en relación al tratamiento con Warfarina, resaltando que pudiera deberse a que toma en cuenta los eventos de sangrado, sin embargo, los intervalos de confianza para cada grupo tocan la unidad, por lo que no se puede afirmar su efecto beneficioso.
7. Resultados del análisis de regresión de Cox con puntuación de propensión ajustado y emparejado. Sin evidencias significativas entre los eventos ajustados.

En la prosa del artículo se describe un análisis de sensibilidad por puntuación de propensión, usando un tamaño mínimo 164 pacientes por cada grupo y 18 eventos en total, con cociente de riesgos instantáneos mínimo de 3.8, para alcanzar una potencia del 80%; el cual no fue alcanzado.

Discusión:

* No hubo diferencias entre Warfarina y aspirina
* Ligero aumento de eventos tromboembólicos en el grupo de Warfarina

Limitaciones: estudio retrospectivo, solo se informaron los eventos clínicamente relevantes, hubo un sesgo residual mayor al planteado aceptable por los autores y no se alcanzó el poder estadístico.

Conclusión del articulo: No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el uso de tratamiento antitrombótico con aspirina vs Warfarina en pacientes con postoperatorio de Fontan mayor a 1 año, para la prevención de eventos tromboembólicos.

APORTES DEL GRUPO:

* Este articulo responde la pregunta del ciclo, planteando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento antitrombótico con aspirina o Warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos, sin embargo, se hace énfasis en que es deficiente respecto a sus aspectos metodológicos y estadísticos, por lo que no será tomado para crear las pautas de tratamiento en estos pacientes.
* Metodológicos: Se trata de estudio retrospectivo, observacional, con información incompleta, donde no se expresa con exactitud los valores de INR. No especifican que ocurrió con algunos pacientes. Donde el análisis de sangrado debió realizarse de forma aislada.
* Estadístico: Las curvas de Kaplan Meier estaban magnificadas dando la percepción visual de separación de las curvas, no alcanzo el poder estadístico planteado.
* Clínico: No hubo diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observó mayores eventos de sangrado en pacientes que reciben Warfarina y que para la toma de decisiones respecto a la anticoagulación en estos pacientes se deben evaluar las características previas al Fontan así como la técnica utilizada.

COMENTARIOS

* Dra Raquel González: refiere que el articulo no fue valido, tiene déficit metodológico, en base a esto, como se puede plantear que responde la pregunta, a lo que la Dra Lisseth Pérez responde, el articulo refiere que no hay diferencias entre ambos grupos, sin embargo, no es estadísticamente significativo, pero brinda aportes clínicos.
* Dra Infante: El articulo plantea que no hay diferencia y lo ponen en las tablas, no cumplieron el análisis de propensión y poder estadístico, y aunque tenga estas fallas, llegan a una conclusión en el cual se responde la interrogante con el análisis de las tablas, a pesar de que no se puede afirmar superioridad o igualdad entre ambos tratamientos.
	+ En relación con las figuras 2 y 3, se menciona que son tablas confusas que muestran los años de seguimiento, a pesar de que no hay un estadístico que las respalde.
	+ Con respecto a la figura 2, pregunta que significa las curvas punteadas, la Dra Lisseth Pérez responde: la prosa menciona que se trata una tasa por 100 pacientes/año, sin embargo, en la prosa no se explica en las unidades en que se expresan dichos valores, esto hace que no se entiendan las tablas.
	+ Así mismo, expresa que, si se habla de tendencia, se habla de un estudio prospectivo longitudinal, aquí habla de un riesgo (retrospectivo) No especifica los valores de la grafica y de donde se sacó dicha información.
* Dra. Raquel González: menciona que ¿cómo se analizan las figuras si no se sabe de donde vienen los datos?, A lo que la Dra Lisseth Pérez responde que las mismas se interpretaron de manera visual y se insiste en los probables errores metodológicos y estadísticos. Y aporta que se debe evaluar el fenotipo de cada paciente para la toma de decisiones de terapia antitrombótica y que características como la presencia de fenestraciones y presencia de colaterales preFontan son un punto importante para plantear uso de Warfarina.
* Dra Infante: concluye que no se puede llegar a una conclusión en la gráfica de eventos combinados tromboembólico y sangrado por lo antes ya mencionado.
* Dra Infante expresa con respecto a la tabla 2: Esta tabla no compara ambos medicamentos, solo menciona la presencia de eventos tromboembólicos antes y después del año. Así mismo, pregunta acerca de donde están los pacientes que se cambiaron de tratamiento, la Dra. Lisseth responde que la prosa especificca que fueron analizados hasta el momento del cruce sin embargo impresiona que fueron analizados hasta el final.
* Dra. Infante: estos pacientes que se cambiaron fueron incluidos en la aleatorización, no realiza esa discriminación, ocasionando una deficiencia metodológica en el artículo.
* Dra Falcone: Puede o no tener poder estadístico, en base a esto se deben tomar decisiones. Si no cumple con los criterios estadísticos, no se puede concluir sobre la superioridad de ambos tratamientos.
* Dr Ortiz: Resalta que el grupo de pacientes posterior al matching fue más homogéneo tratando de hacer poblaciones par a par, la técnica de fontan realizada fue la misma para todos los pacientes, Discrimina sobre tipo de ventrículo sistémico.
* Dra Falcone: Resalta que la discriminación de los factores de riesgo asociados a eventos tromboembólicos como las Fenestraciones y colaterales fue un aporte importante del artículo.
* Dr Ortiz: hay ciertas incoherencias metodológicas en cuanto al sesgo que le restan valor al artículo, por lo que queda la duda de que se puede concluir con lo que nos muestra este artículo, lo cual parece ser que no hubo diferencias entre aspirina y Warfarina.
* Dra Infante: Hasta los 3 años se hace seguimiento adecuadamente, a partir de esta fecha se pierden pacientes, siendo así, que a los 10 años se pierde el 80% de los pacientes.
* Dra Falcone: Pregunta si realizaron estudios de imágenes cerebrales pre-fontan, a lo que se le responde que el articulo no lo describe, Solo hicieron imágenes posteriores al Fontan aparentemente a los pacientes que presentaron clínica, no se especifica con claridad en la prosa.
* Dra Mayrelis Peraza: acota que entre el 5 y 6to año posterior a la cirugía de Fontan hay un pico descrito de mortalidad en estos pacientes y en el consenso de expertos, resalta que los pacientes de riesgo presentaban Colaterales y Fenestraciones.
* Dr Ortiz: pregunta ¿que información aporta el material suplementario? la Dra. Lisseth Pérez responde: Solo mencionaba las características para la creación del score de propensión.