**EVIDENCIA CIENTÍFICA**

**Grupo Congénito.**

***Artículo 6 – Ciclo 2 2023.***

**Fecha:** Lunes, 22 de mayo 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. Karen G. Parra Gil (Residente de segundo año de Cardiología Infantil)

**Relator:** Dra. Osvir A. Pérez Prato (Residente de tercer año de Cardiología Infantil).

**Asistentes:** Dra. Elizabeth Infante, Dr. Reinaldo Ortiz, Dra. Raquel Gonzalez, Dra. Irma Velásquez (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:** Evaluación de complicaciones tromboembólicas tardías posterior al procedimiento de Fontan, en relación al régimen terapéutico: 30 años de experiencia de seguimiento.

*Publicado en la revista Anales de Farmocoterapia, Arabia Saudita, 2019****.***

****

Se da apertura a la presentación del artículo titulado *Evaluación de complicaciones tromboembólicas tardías posterior al procedimiento de Fontan, en relación al régimen terapéutico: 30 años de experiencia de seguimiento*, un estudio retrospectivo publicado en 2019 por la revista Anales de Farmocoterapia, Arabia Saudita.

Antes de iniciar con el artículo se recuerdan las técnicas de la cirugía de Fontan, se resalta en la introducción que las complicaciones tromboembólicas (TEC) son frecuentes, y los factores asociados con las arritmias, el shunt D-I, las fenestraciones, el material protésico, entre otros.

**INTERPRETACION DE RESULTADOS:**

* **FIGURA 1:** Selección e inscripción de pacientes.

A través del registro de Defectos Congénitos Cardíacos del Hospital Especializado y centro de Investigación Rey Faisal entre 1985 y 2010se captaron 499 pacientes que representaban 516 procedimientos, , excluyendo los fallecidos, aquellos con pérdida de seguimiento y los que ameritaron un segundo Fontan en un período menor a un año (76), quedando 423 pacientes que representan 431 procedimientos, de los cuales fueron 419 a quienes se le confeccionó una derivación Fontan, y 12 que se les realizo más de un procedimiento.

En vista que no se demuestra de manera gráfica la discriminación en brazos de tratamiento, se realizó un diagrama donde estratifica a los pacientes de acuerdo al tratamiento que recibieron según lo descrito en el texto.

* **TABLA 1:** Características basales.

Con respecto a las características basales se observó que el 50% o menos se le realizó el diagnóstico de cardiopatía congénita a los 2.4 meses y se le realizó el Fontan a los 3 años al 50% o menos, el 58.46% era del sexo masculino y el 50% de los pacientes tenían un peso promedio de 14kg. Como se ha visto clásicamente, la cardiopatía más frecuente en la que realiza este procedimiento fue la atresia tricuspídea. Con respecto a la técnica quirúrgica, el tipo de procedimiento más frecuente fue el túnel lateral. Destacando la presencia de fenestraciones en 92/431 procedimientos, lo que representó 21.35%, y las arritmias como factor de riesgo potencial para el desarrollo de eventos tromboembólicos en 123/431 procedimientos, con predominio de arritmias supraventriculares 88.61% (109/431 procedimientos).

Llamando la atención que en esta tabla no discriminan entre los grupos de tratamiento, aseverando que los pacientes cambiaron o cruzaron de un tratamiento a otro sin criterios claros, probable razón por la cual no describen características comparables agrupados según tratamiento. Se muestra un diagrama diseñado según lo descrito en el texto que permite reconocer la ubicación de 385 pacientes tratados inicialmente con Warfarina, 22 con aspirina y 24 sin tratamiento.

* **TABLA 2:** Complicaciones tromboembólicas posterior al procedimiento de Fontan.

Durante el tiempo estudiado se presentaron 43 complicaciones tromboembólicas, que representó el 9.97% del total de procedimientos incluidos. 6 de ellos se presentaron antes del año de seguimiento y 37 después del año, de estos últimos 6 fueron eventos recurrentes y 31 fue un debut o primer evento tromboembólico, de los cuales 15 recibían warfarina (3.8%) con INR fuera de rango (1.3 ± 0.9), 14 de ellos recibían aspirina (63.6%) y 2 permanecían sin terapia antitrombótica (8.3%). Con una tasa de incidencia de 17 eventos por cada 1000 pacientes/año en un tiempo de seguimiento de 13.6años. Se reporta una razón de incidencia entre aquellos que recibían warfarina o aspirina de 1.34 con un intervalo de confianza (0.68-2.6) que demuestra que no hubo diferencia entre ambos tratamientos.

Con respecto a la localización de la lesión, el sitio comprometido con mayor frecuencia fue el conducto intraatrial en un 46% de los casos, seguido de stroke en un 19%. Para el diagnóstico fueron usados técnicas como ETT, ETE, RMN, angiografía, reportes anatomopatológicos, etc. Se mencionan nuevamente la presencia de la taquicardia supraventricular como factor de riesgo en un 75.67% y en aquellos con fenestraciones en el circuito 21.62%.

Con enfoque académico, en un intento de corroborar el cálculo de la tasa de incidencia se realizan las operaciones necesarias para obtener tal valor con los datos obtenidos y según lo efectuado logra hacerse que por cada 1000 pacientes a quienes se les realizó el procedimiento de Fontan, 7 de ellos presentaron eventos tromboembólicos a lo largo de 13.6 años de seguimiento, es decir, representando 0.7% a lo largo de este período.

 **FIGURA 2:** Libertad de complicaciones tromboembólicas tardías posterior al procedimiento de Fontan.

La curva de supervivencia de Kaplan Meier que muestra la relación entre las complicaciones tromboembólicas en función del tiempo de seguimiento, en el cual muestran una tasa libre de eventos a los 5, 10, 15 y 20 años de 97.54%, 96,09%. 90,7% Y 88,07% respectivamente, evidenciando que el 30% de los pacientes que se logran contactar presentó complicaciones tromboembólicas durante el tiempo de seguimiento. Llama la atención que el número de procedimientos no coincide con los porcentajes descritos en la gráfica, aunado a que no explica que ocurrió con estos pacientes sin embargo, se plantea un esquema que expresa que 305 se encontraban vivos al momento del estudio, 104 se perdieron durante el seguimiento y 22 de ellos fallecieron, 16 de ellos por insuficiencia cardiaca, 3 por sepsis y 3 por otras razones; estos hallazgos fueron descritos en el texto sin embargo no da razón de que ocurrió con cada paciente y en qué tiempo.

* **FIGURA 3:** Libertad de complicaciones tromboembólicas posterior al egreso del procedimiento de Fontan en relación al grupo de warfarina, aspirina y sin tratamiento.

Demuestra en gráfica de Kaplan Meier, que las curvas de warfarina, aspirina y grupo sin tratamiento se mantienen unidas hasta los 5 años, posteriormente, comienzan a separarse con mayor tasa de eventos en el grupo de warfarina. Similar a la gráfica anterior, el porcentaje libre de eventos no se correlaciona con el número de pacientes descritos, evidenciándose una pérdida de pacientes durante el seguimiento de 60%, 85% y 93%, los cuales no reportan que ocurrió con ellos. Se destaca que a pesar que en el texto se menciona que 385 fue el número de pacientes que recibió warfarina, 22 aspirina y 24 sin tratamiento tromboprofiláctico, esto no se correlaciona con el número de pacientes que muestra el gráfico. Llama la atención que a los 20 años, no había pacientes en el grupo de sin tratamiento. Por otra parte, reporta un HR de 0.92, sin un intervalo de confianza, con valor de *p* estadísticamente no significativa.

* **FIGURA 4:** Libertad de complicaciones tromboembólicas posterior al año del procedimiento de Fontan en relación al grupo de warfarina, aspirina y sin tratamiento.

Similar a la gráfica anterior, las curvas se mantienen unidas hasta los 6 años, luego comienzan a separarse, presentando mayor tasa de eventos en el grupo de warfarina; a los 15 años se evidencia un descenso de la curva de Aspirina, inferior a la de warfarina, mostrando que hubo mayor número de eventos tromboembólicos, lo que no se corresponde con el gráfico anterior que reporta 0 eventos en el grupo de aspirina, exponiendo incoherencia en relación a la presencia de TEC en el tiempo de seguimiento. Al igual que en las gráficas anteriores, los datos no se correlacionan con el número de pacientes descritos, con pérdida de pacientes durante el seguimiento. Además, reporta un HR de 0.47, sin un intervalo de confianza, con una p de 0.218, no estadísticamente significativa.

* **FIGURA 5:** Libertad de complicaciones tromboembólicas posterior al año del procedimiento de Fontan basada en la técnica de Fontan.

Esta figura extraída el apéndice suplementario en la cual muestran que hubo mayor número de eventos en el grupo que se le realizo túnel lateral sin embargo, llama la atención posterior a los 15 años de seguimiento no habían pacientes en el grupo de conducto extracardiaco, haciendo ver que hubo mayor eventos tromboembólicos en el grupo a quienes se le realizo la técnica de túnel lateral. Similar a los gráficos anteriores, el número de pacientes con túnel lateral no coincide con la tabla de características basales. EL HR no muestra el intervalo de confianza además que presenta una p estadísticamente no significativa.

* **FIGURA 6:** Libertad de complicaciones tromboembólicas posterior al año del procedimiento de Fontan basada en la presencia de fenestraciones.

Esta imagen es extraída del apéndice suplementario, una curva de Kaplan Meier que muestra la relación entre la aparición de complicaciones tromboembólicas y la presencia de fenestraciones, observando que ambas curvas se mantienen unidas, por lo que no muestra diferencia entre la presencia o no de fenestraciones, a pesar que el articulo lo menciona como factor de riesgo potencial refiriendo que el 21,62% de los pacientes que presentaron TEC tenían fenestraciones. EL HR no muestra el intervalo de confianza además que presenta una p estadísticamente no significativa. Por otra parte, el texto menciona Odds ratio de 9.68 con p estadísticamente significativa, refiriendo que la ocurrencia de stroke fue 9.6 veces mayor en los pacientes que tenían fenestraciones que en aquellos pacientes que no los tenían, mostrando una fuerte asociación entre la presencia de stroke y fenestraciones.

* **FIGURA 7:** Libertad de complicaciones tromboembólicas posterior al año del procedimiento de Fontan basada en la presencia de arritmias.

Imagen extraída del apéndice suplementario donde se evidencia una curva de supervivencia que relaciona la tasa libre de eventos tromboembólicos en relación a la presencia de arritmias, observando que ambas curvas se separan desde el inicio, mostrando una clara asociación entre los eventos tromboembólicos y la presencia de arritmias, reportando que el 75,67% que presento TEC también presentó arritmias, mostrando un HR= 5.43, con p de <0.001 que, a pesar que no muestra el intervalo de confianza, se considera estadísticamente significativo.

Como último resultado, muestran un cuadro diseñado por el expositor, basado en el texto en relación a la tasa de sangrado mayor, no mayor y no mayor en relación a cada grupo de tratamiento, cabe acotar que el texto no explica a qué se refiere con cada uno de ellos sin embargo, se observó que hubo mayor proporción de eventos de sangrado asociados al grupo de warfarina, con una razón de tasa de hemorragia mayor y menor clínicamente relevante fue de 2,34 (IC 95% 1.16 a 4,72) cuando se comparó la warfarina con la aspirina.

 Continuando con la discusión, el estudio compara los resultados obtenidos con resultados publicados por la clínica Mayo en un tiempo de seguimiento de 18 años los cuales son similares a los 5 y 10 años de seguimiento, con diferencia a los 20 años en el cual reporta un 63% de tasa libre de eventos en la clínica Mayo. En relación al régimen terapéutico, refieren que el tratamiento indicado fue decido por 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, además refiere que primero iniciaban con warfarina por 6 meses y posteriormente aspirina.

Con base en los factores de riesgo, resaltan relación entre los eventos tromboembólico y la presencia de arritmias, refiriendo que la más frecuente fue la fibrilación auricular. También mencionan las fenestraciones como factor de riesgo, sin embargo, en base a las curvas de Kaplan meier no había diferencias significativas entre los pacientes que se les realizo fenestraciones y a los que no. Continuando con la técnica de fontan, resaltan que el túnel lateral presento mayores complicaciones tromboembólicas con comparación con el conducto extracardiaco, cabe destacar que a esta técnica con la que se compara, no se le realizo seguimiento completo. Continuando con el INR reportan que el 42.2% de los pacientes que recibían warfarina se mantuvo en rango adecuado, y que el 26,32% de los pacientes que presentaron TEC no se encontraban en rango. En relación al sangrado, no hubo diferencias significativas entre el grupo de aspirina y warfarina, no obstante, la tasa de sangrado mayor y no mayor fue mayor en el grupo con Warfarina.

**LIMITACIONES:** Entre las limitaciones del estudio declaran una alta tasa de pérdida durante el seguimiento ya que se realizó en un hospital de atención terciaria, además de Los cambios frecuentes de régimen antitrombótico, aunque imitan la práctica de la vida real, dificultaron la correlación con el desarrollo de TEC.

 Como conclusión reportan que la tasa de TEC en esa población es baja. Con base al tratamiento, en el uso de Warfarina en comparación con Aspirina no produjo mejores resultados para la prevención de TEC tardíos, además se asoció a una mayor tasa combinada de sangrado mayor y no mayor, por lo que sugieren comenzar con Warfarina en los primeros 3 a 6 meses, luego cambiar a Aspirina, a menos que exista una contraindicación.

**LISTA DE COTEJO**: Se evalúa este articulo según la lista de cotejo de tratamiento evidenciando que carece de validez estadística en vista de todas las limitaciones metodológicas previamente mencionadas, con un HR: 0.47 p 0.218.

**Continuando con la pregunta de 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?**

Este articulo no tiene suficientes elementos metodológicos de validez, ya que hay inconsistencia entre los grupos de tratamiento, hubo una pérdida importante de pacientes, no se especifica que ocurre con ellos, no muestra diferencias entre warfarina y aspirina, no se usó el estadístico adecuado y no hay una medida de muestra que avale los resultados, por lo que, basados en la pregunta, no permite dar una respuesta.

**APORTES DEL GRUPO:**

Con base a los aportes metodológicos, se trata de un eestudio retrospectivo unicéntrico lo que limita la obtención de información, con muchos objetivos planteados los cuales no fueron alcanzados ni graficados, para lo cual se basaron en número de procedimientos, no de pacientes. Por otra parte, hubo una pérdida importante de pacientes en el seguimiento. En relación al tratamiento, no discriminaron entre Warfarina y Aspirina en la tabla de características basales, además del cambio de tratamiento durante el seguimiento, el cual no especifica, limitando la correlación con los eventos tromboembólicos y de sangrado durante el seguimiento. Además, no coinciden los datos de los gráficos con los porcentajes y los reportados en la redacción del artículo.

 En relación a los aportes clínicos, llama la atención que los médicos tratantes escogieron con mayor frecuencia el tratamiento con Warfarina, el cual se asoció a una mayor tasa combinada de sangrado mayor y no mayor, a pesar que no se aclaró que es sangrado mayor y no mayor. Continuando con los factores de riesgo, hubo mayor ocurrencia de Stroke en los pacientes que presentaron fenestraciones, además se encontró una relación entre las TSV y los TEC. También se observó que el uso de material protésico no aumento la presencia de TEC.

**COMENTARIOS FINALES:**

* Dra. Lisseth Pérez: destaca que a pesar que el presente artículo no puede ser incluido para la toma de decisiones con respecto a la postura del servicio de cardiología infantil, debido a su inviable calidad metodológica, cabe mencionar que este artículo fue incluido en el metaanálisis discutido previamente y en la guía canadiense de 2023 a pesar de su inconsistencia metodológica.
* Dr. Reinaldo Ortiz: Algunas de las características que siguen llamando la atención, como se comentó el principio de la discusión, es tomar en cuenta los distintos contextos en los cuales se ha evaluado el curso clínico del postoperatorio de pacientes con cirugía de Fontan, haciendo especial énfasis en la influencia de la técnica quirúrgica utilizada y la relación del perfeccionamiento de la técnica, la presencia de fenestraciones y arritmias, con el comportamiento tromboembólico. Sin ofrecer resistencia al cambio, de acuerdo a la evolución en el tiempo y su comprensión como lo ha demostrado los artículos que han sido discutidos.
* Dra. Elizabeth Infante: resalta la importancia de discutir las debilidades metodológicas como se logró durante esta revisión científica. Destacando entre varios gráficos la no concordancia con el valor absoluto descritos con el número de pacientes reflejados en las gráficas y los porcentajes de libertad de eventos.

De igual manera, se destacó que toda curva de Kaplan meier puede emplear Hazard ratio, así sea un estudio retrospectivo, para evaluar el evento en estudio desde el momento cero, donde todos los pacientes están libres del evento, para conocer la aparición del mismo a lo largo del tiempo, a pesar que no se haya establecido intervalos de confianza.

Con respecto al crossover o cambios de tratamiento, se puede considerar que se mantuvo la intención a tratar. Se observa que aquellos que recibieron warfarina, que fueron los que clásicamente presentan mayor sangrado, algunos estaban en nivel subterapéutico de INR, es decir, fuera de rango para evitar el evento.

* Dra. Karen Parra: en el estudio precisan que en algunos casos ameritaron cambio de tratamiento, sin embargo, no se especificó si se mantiene o no la intención a tratar. Explicando que esa toma de decisiones se mantuvo con el fin de imitar a la práctica clínica.