



**MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Título.**

**Impacto pronóstico de la fibrilación auricular  
en el anciano que sufre un síndrome coronario  
agudo sin elevación de ST.**

**Alumno: Martín Dorado, Ernesto**

**Tutor: Ruiz Nodar, Juan Miguel**

**Curso: 2016/2017**

## RESUMEN / PALABRAS CLAVE.

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular (ECV), es la principal causa de muerte en la población anciana de más de 80 años. Dentro de ellas la cardiopatía isquémica es la enfermedad más prevalente, aumentado exponencialmente según avanza la edad. Muchos de estos pacientes toman tratamiento anticoagulante para la prevención de ictus cardioembólico en el contexto de fibrilación auricular (FA), de forma que se presentan como un importante reto para el cardiólogo clínico. El tratamiento antitrombótico estándar utilizado en el síndrome coronario agudo (SCA) unido al tratamiento anticoagulante puede aumentar considerablemente la aparición de eventos adversos como el sangrado mayor.

**Objetivos:** Nuestro objetivo principal es evaluar el factor pronóstico de la FA en pacientes octogenarios que ingresan por un SCASEST, en cuanto a mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus.

**Métodos:** Estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico en el que se incluyen a todos los pacientes mayores de 80 años que ingresa por SCASEST, entre enero de 2018 y enero de 2020. Se recogen durante el ingreso todos los antecedentes, tipo de episodio y tratamiento y se realiza un seguimiento a los 6 y 12 meses.

Ancianos.

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Fibrilación auricular.

Anticoagulantes.

## **ABSTRACT / KEYWORDS.**

**Introduction:** Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of death in people over 80 years. Coronary artery disease (CAD) is the most prevalent CVD, increasing exponentially over the years. Many patients are receiving oral anticoagulant therapy as thromboprophylaxis of cardioembolic stroke in context of atrial fibrillation (AF). In this term, the management of patients with CAD and AF is an important challenge for clinicians. Antithrombotic therapies, which are used in the management of acute coronary syndrome (ACS) in combination with anticoagulant therapy, may increase considerably adverse events like major bleeding.

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate the impact of AF on prognosis in elderly patients with ACS. We will focused on cardiovascular death, acute myocardial infarction and stroke.

**Methods:** We conducted a multicentric prospective cohort study of consecutive patients with non-ST-segment elevation ACS aged 80 and over admitted in the Hospital between January 2018 and January 2020. We will record clinical and demographic characteristics of the patients, type of event and treatment. Clinical follow-up will be performed at 6 and 12 months.

Aged 80 and over.

Non-ST Elevated Myocardial Infarction

Atrial fibrillation.

Anticoagulants.

## ÍNDICE.

### Aspectos Preliminares.

- RESUMEN / PALABRAS CLAVE. 1
- ABSTRACT / KEYWORDS. 2

### Cuerpo del TFM.

- INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN. 4
- HIPÓTESIS. 7
- OBJETIVOS. 7
- METODOLOGÍA.
  - Diseño. 8
  - Pacientes. 9
  - Definición de eventos. 10
  - Tamaño muestral y procedimiento. 10
  - Variables del estudio y recogida de datos. 11
  - Análisis de datos. 14
  - Dificultades y limitaciones. 14
- PLAN DE TRABAJO. 15
- ASPECTOS ÉTICOS. 17
- EXPERIENCIA DEL GRUPO. 17
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS. 18
- PRESUPUESTO. 18

### Bibliografía. 20

## INTRODUCCIÓN.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en los países industrializados en la población anciana(1), además el síndrome coronario agudo es el primer exponente de esta enfermedad. Para la mujer es la primera causa de muerte en todas las edades, en cambio para los hombres es la segunda causa por detrás de los tumores, sin embargo, cuando hacemos un análisis por grupos de edad, la mortalidad cardiovascular experimenta un incremento exponencial, y se sitúa como la más frecuente en personas de más de 75 años(2).

La cardiopatía isquémica, con su presentación más representativa, el síndrome coronario sin elevación del ST (SCASEST), y la enfermedad cerebrovascular son las etiologías que causaron mayor número de muertes dentro de la ECV en 2006 en España. Ambas constituyen el 57.9% de la mortalidad cardiovascular total, de los cuáles el 30.7% corresponde a enfermedad coronaria y un 27.2% a ictus, en tercer lugar y a mayor distancia se encuentra la insuficiencia cardiaca con un 15.6% de la mortalidad cardiovascular total (3, 4).

Los ancianos representan una gran porción de los pacientes ingresados por SCASEST, sin embargo están incluidos en muy pocos ensayos clínicos (5). La edad es un factor pronóstico muy relevante en este tipo de pacientes, ya que no solo implican más años, sino un cambio en las características basales. Las poblaciones ancianas incluyen más del 70% de hipertensos, más del 35% de diabéticos, un 20% de enfermedad renal, así como mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) previo, ictus, fibrilación auricular (FA) o enfermedad arterial periférica(6). Además este tipo de pacientes suelen tener una puntuación muy alta en las escalas de fragilidad, lo cual se ha demostrado en estudios recientes ser un marcador de eventos adversos importante (7).

Todos estos factores infieren en el pronóstico a corto y a largo plazo, por lo hay que tenerlo en cuenta a la hora de valorar la estrategia terapéutica en cada uno de los casos.

Las guías de práctica clínica recomiendan un tratamiento temprano e invasivo en aquellos pacientes de alto riesgo (8). A pesar de que, como comentamos anteriormente, los ancianos corresponden a un subgrupo de la población de muy alto riesgo, la práctica clínica real demuestra una tendencia a tratar a estos pacientes con técnicas menos invasivas y más conservadoras (9). En el ensayo *After Eighty* (10), se aleatorizó a 457 pacientes mayores de 80 años, y que sufría un SCASEST a recibir tratamiento invasivo frente a tratamiento médico únicamente, con una reducción del evento primario (IAM, necesidad de revascularización urgente, ictus y muerte) en el grupo de estrategia invasiva (61.4% frente al 40.6%,  $p=0.0001$ ).

Por otro lado, la FA es la arritmia más común en la población y es un factor de riesgo independiente para el de ictus y mortalidad cardiovascular total. En pacientes con antecedentes de IAM, se estima que la prevalencia de FA en hombres es del 28% y en mujeres del 14% significativamente inferior a los pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica (11). El estudio *OFRECE*, es el primer estudio de prevalencia poblacional que nos revela datos sobre esta enfermedad en nuestro país. De esta forma, estima que un 4.4% de la población española mayor de 40 años sufre FA, siendo similar en cuanto a sexos, aumentando progresivamente con la edad a partir de los 60 años. Así cómo, los pacientes con FA presentaron con mayor frecuencia antecedentes de accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar, cardiopatía isquémica o antecedentes de insuficiencia cardiaca (12).

En el momento actual se desconoce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento de pacientes ancianos que sufren un SCASEST y FA. Varios estudios han analizado el pronóstico de la FA en este contexto clínico y en la población general, siendo esta un factor pronóstico negativo en la mayoría de ellos. Se estima que la mortalidad después de un año de seguimiento es del 18.4%, la incidencia de ictus del 3.3% y el infarto agudo de miocardio del 11.7%, significativamente superior a la población sin FA (13).

En este contexto, pacientes que sufren FA y además un SCASEST suponen un reto para el cardiólogo clínico. El régimen óptimo de antiagregación y anticoagulación, en estos

pacientes no está claro, todas las nuevas recomendaciones en las guías de práctica clínica se basan en consenso de expertos o en pequeños estudios que brindan un nivel de evidencia “C”(14). La doble antiagregación con aspirina y un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> es el tratamiento estándar para pacientes que sufren un SCA. Sin embargo, para muchos de estos pacientes, la terapia con anticoagulantes orales han demostrado una mayor reducción de ictus a largo plazo en comparación con la doble terapia antitrombótica, y la combinación de ambas terapias pueden aumentar de manera considerable el riesgo hemorrágico, más aún cuando se utilizan antiagregantes como el Prasugrel o el Ticagrelor (15, 16). El ensayo *WOEST*, evaluó la eficacia y seguridad de la triple terapia, utilizando antagonistas de la vitamina K (AVK), aspirina y clopidogrel frente a la doble terapia con clopidogrel y AVK, se observó una reducción del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con AVK en combinación con clopidogrel respecto a los tratados con la terapia triple (el 6,5 frente al 12,7%;  $p = 0,01$ ), sin encontrarse por el contrario diferencias significativas en cuando a IAM recurrente, trombosis del stent o muerte(17). Recientemente publicado el ensayo *PIONEER AF-PCI*, que analiza varias estrategias de tratamiento anticoagulante (rivaroxabán y AVK) y antiagregante, con menores tasas de sangrado clínicamente significativos en los pacientes tratados con rivaroxabán, sin embargo este ensayo no tuvo la potencia estadística suficiente para demostrar diferencias en la reducción de eventos tromboembólicos (18).

En resumen, numerosos pacientes añosos sufren un SCASEST y muchos de ellos reciben tratamiento anticoagulante para la prevención de ictus cardioembólico por FA. Debido al aumento de comorbilidad y fragilidad, existe un riesgo todavía más aumentado en comparación con los pacientes de menor edad de aparición de eventos adversos, como sangrados clínicamente relevantes. Existe poca evidencia en cuanto a la mejor estrategia anticoagulante y antiagregante, más aún en pacientes ancianos que están poco representados en los ensayos clínicos. El tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOs), pueden proporcionar un cambio en el pronóstico y el manejo de estas patologías en comparación con los AVK

## **HIPÓTESIS.**

El beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes que sufren FA ha sido demostrado en numerosos estudios. Sin embargo, cuando es necesario añadir el tratamiento antitrombótico temprano y a largo plazo en pacientes que ingresan por un SCASEST, incrementa el riesgo de eventos adversos mayores, más aún cuando hablamos de poblaciones especiales como los ancianos. Este factor, se hace más evidente debido a la tendencia de tratar de manera menos invasiva y más conservadora cuando nos enfrentamos a pacientes añosos con tratamiento anticoagulante. Es necesario, definir el factor pronóstico real que tiene la FA y el tratamiento tanto con AVK como con NACOs en este tipo de contexto clínico, y evaluar las posibles variables que nos permitan mejorar la estrategia terapéutica y el abordaje de estos pacientes.

Con las mejoras en los tratamiento anticoagulantes y las recomendaciones de las sociedades científicas dirigidas a reducir la duración de la triple terapia e incluso el uso de anticoagulación y antiagregación en monoterapia, desconocemos actualmente cual es la incidencia de eventos isquémicos y hemorrágicos en la población octogenaria con FA que ingresa por un SCASEST.

## **OBJETIVOS.**

### **1. Objetivo primario:**

- Determinar el impacto pronóstico de la fibrilación auricular en pacientes octogenarios que ingresan por un SCASEST. Se estudiará la incidencia del evento combinado muerte, infarto o ictus durante el primer año tras el ingreso por el SCASEST, en función de la presencia o no de fibrilación auricular.

## 2. Objetivo secundario:

- Estudiar la mortalidad global (cardiaca y no cardiaca) en esta población en virtud de la presencia o ausencia de fibrilación auricular.
- Determinar en esta población la incidencia de sangrados mayores durante el primer año de seguimiento en función de la presencia o no de fibrilación auricular.
- Evaluar el impacto de las diferentes estrategias antitrombóticas en el objetivo combinado muerte, infarto o ictus así como en los eventos hemorrágicos.
- Analizar el impacto de las escalas geriátricas de fragilidad en la mortalidad intrahospitalaria en los dos grupos analizados.
- Analizar la influencia de la duración de la triple terapia en los eventos hemorrágicos.
- Análisis de las diferencias en cuanto a realización de tratamiento invasivo (coronariografía, intervención percutánea y cirugía de Bypass aortocoronario) y tratamiento médico en ambos grupos.

## METODOLOGÍA.

### **Diseño.**

Estudio observacional, cohortes, prospectivo y multicéntrico. Se incluirán en el registro todos los pacientes mayores de 80 años que ingresen por SCASEST de forma consecutiva. Participarán 50 hospitales de toda España, estos hospitales con una amplia experiencia y actividad investigadora son los responsables de la gran mayoría de trabajos y publicaciones en el ámbito de la cardiopatía isquémica, especialmente en

aquellos con grandes comorbilidades y edad más avanzada. Todos los hospitales cuentan con unidad de hemodinámica, unidad coronaria de cuidados intensivos y planta de hospitalización a cargo de especialistas en cardiología clínica. Este estudio está avalado y dirigido por la sección de Cardiología clínica de la Sociedad española de Cardiología.

El reclutamiento de los pacientes comenzará en enero de 2018 y finalizará en enero de 2020, en el caso de que antes de esta fecha se consiga el reclutamiento del tamaño muestral estimado y a decisión del investigador principal se procederá a la finalización del mismo. Hay que tener en cuenta que el seguimiento se realizará al alta hospitalaria, a los 6 meses y al año de la inclusión del paciente, por lo que el seguimiento final se concluirá a los 12 meses de la inclusión del último sujeto.

### **Pacientes.**

Se incluirán en el estudio de forma prospectiva a todos los pacientes de 80 años o más, que ingresen de forma consecutiva por cuadro compatible con SCASEST. Definimos SCASEST como la presencia de dolor torácico sugestivo de SCA, que incluyen: dolor anginoso prolongado (> 20 min) en reposo, angina de nueva aparición (clase II o III de la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society), desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina como mínimo de clase III (angina in crescendo) de la Canadian Cardiovascular Society o angina post-IM agudo. Además debe cumplir alguna de las siguientes características: a) cambios en ECG sugestivos de isquemia miocárdica como descenso de ST, elevación transitoria del ST y cambios en la onda T y/o b) elevación de enzimas de daño miocárdico (preferiblemente CK-MB y troponina ultrasensibles con unos niveles de referencia por encima del percentil 99 de individuos sanos)(19).

Los criterios de exclusión serán la negativa del paciente a participar en el registro, así como aquellos pacientes que no firmen el consentimiento informado, o bien el representante legal en los casos de discapacidad. Hay que tener en cuenta que se

excluirá del registro, a todos pacientes en los que el SCASEST esté claramente provocado por la descompensación de otra patología como: anemia severa, insuficiencia respiratoria grave, taquiarritmias, estenosis aórtica severa, embolia pulmonar o hipertensión pulmonar, disección de aorta, espasmo coronario, miocardiopatía de takotsubo, urgencias hipertensivas, sepsis ...

Todos los los procedimientos terapéuticos (incluyendo tratamiento antitrombótico y anticoagulante) y exploraciones complementarias, como la coronariografía serán a decisión única y exclusivo del equipo médico responsable en cada caso. Así cómo, en el caso de realizarse un procedimiento invasivo con intervención percutánea y/o cirugía de bypass Aortocoronario será a decisión del operador.

### **Definición de eventos.**

El evento combinado primario se estableció como un conjunto de eventos que incluye muerte, infarto e ictus en el seguimiento. El infarto se definió como cualquier dolor torácico sugestivo de SCA y a su vez una elevación de enzimas de daño miocárdico por encima del percentil 99 de la población sana, preferiblemente troponina ultrasensible y/o CK-MB.

En cuanto a los sangrados mayores, se definió como todos aquellos eventos hemorrágicos correspondientes a un tipo 3 o mayor de la escala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) (20).

### **Tamaño muestral.**

No tenemos datos de la prevalencia de FA en pacientes ancianos que sufren un SCASEST, sin embargo analizando los datos poblacionales podemos realizar un cálculo del tamaño muestral aproximado. La prevalencia de FA en este contexto clínico es del 6.3%, la incidencia acumulada del evento combinado primario (muerte, IAM e ictus) en

los no expuestos, es decir aquellos que no padecen FA, es del 13% al año y en los expuestos del 33.4% (13, 21). Con un intervalo de confianza del 95% y con una potencia estadística del 80%, necesitaríamos en torno a 500 pacientes para evaluar el objetivo primario.

### **Variables del estudio y recogida de datos.**

Se realizará la recogida de datos de forma prospectiva, por personal experto. En cada uno de los hospitales se escogerá a un investigador formado para la recogida de datos y para posteriormente realizar el seguimiento que siempre se hará de manera presencial. Los datos se introducirán en una plataforma web debidamente codificada, en la que se dispondrá de todas las variables necesarias para la inclusión del paciente. Cada uno de los investigadores dispondrá de una clave y una contraseña personal dentro de la web, cada paciente deberá ir debidamente codificado.

En la primera fase intrahospitalaria se recogerán todo tipo de datos demográficos del paciente (edad, peso, talla...), datos clínicos basales y antecedentes personales. También variables del tipo de episodio que ha requerido el ingreso (tiempo de duración del dolor torácico, número de episodios previos...), características electrocardiográficas, analíticas y ecocardiográficas. Así como se anotarán todo tipo de tratamiento médico tanto intrahospitalario como en el momento del alta, y también tratamiento invasivo (coronariografía, intervención percutánea y cirugía de Bypass Aortocoronario). Todas las complicaciones intrahospitalarias quedarán incluidas en el registro (hemorragias, parada cardiorrespiratoria, muerte, shock cardiogénico, necesidad de ingreso en UCI...). En cuanto a la valoración geriátrica basal del paciente, se realizará por parte del investigador principal con una entrevista al paciente y/o familiares los siguientes test geriátricos de fragilidad (a ser posible el último día de ingreso hospitalario):

- La escala FRAIL, que incluye la evaluación de la fatiga, la resistencia, la deambulación, enfermedades concomitantes y la pérdida de peso. Se llevará a cabo durante el ingreso (22).
- El Short Physical Performance Battery (SPPB), consistente en la realización de tres pruebas: equilibrio (en tres posiciones: pies juntos, semitándem y tándem), velocidad de la marcha (sobre 4 metros) y levantarse y sentarse en una silla cinco veces (23).

Durante el seguimiento a los 6 y 12 meses, cada investigador volverá a evaluar cada uno de los test geriátricos de fragilidad y se anotarán las posibles complicaciones clínicas como mortalidad global, hemorragias mayores, reinfarto de miocardio... Todos los datos se recogen en las tablas 1 y 2.



**Visita basal.**

| Inclusión del paciente     | Datos analíticos                  |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Fecha de ingreso           | Hemoglobina                       |
| Unidad de Ingreso          | Leucocitos                        |
| Características basales    | Creatinina                        |
| Edad                       | Urea                              |
| DM tipo 2                  | Colesterol total                  |
| HTA                        | LDL                               |
| Dislipemia                 | HDL                               |
| Fibrilación Auricular      | Tratamiento hospitalario          |
| ERC                        | Tratamiento médico                |
| IAM                        | Coronariografía                   |
| Cateterismo                | ICP                               |
| Ángor previo               | CCV                               |
| Insuficiencia cardíaca     | Tratamiento al alta               |
| Tratamiento anticoagulante | Complicaciones intrahospitalarias |
| Datos SCASEST              | Éxito                             |
| Electrocardiograma         | Ángor refractario                 |
| Descenso ST                | ReIAM                             |
| Onda T negativa            | Hemorragia durante el ingreso     |
| BRIHH                      | Necesidad de transfusión          |
| MCP                        | FA "de novo"                      |
| Normal                     | ACV                               |
| Elevación troponinas       | Evaluación geriátrica             |
| Killip                     | Escala FRAIL                      |
| I                          | SPPB                              |
| II                         |                                   |
| III                        |                                   |
| IV                         |                                   |

**Tabla 1. Datos de inclusión****Seguimiento a los 6 y 12 meses**

| Seguimiento clínico         | Tratamiento médico    |
|-----------------------------|-----------------------|
| Éxito                       | Valoración geriátrica |
| Nuevo SCA                   | Escala FRAIL          |
| Nueva revascularización     | SPPB                  |
| Ingresos hospitalarios      |                       |
| ACV                         |                       |
| Hemorragia relevante        |                       |
| Ingreso hospitalario        |                       |
| Stop anticoagulantes        |                       |
| Stop antitrombóticos        |                       |
| Transfusión de hemáties     |                       |
| Intervención por hemorragia |                       |
| Éxito por hemorragia        |                       |

**Tabla 2. Datos seguimiento a los 6 y 12 meses**

### **Análisis de datos.**

Las variables categóricas serán expresadas como número y porcentaje. Las variables cuantitativas serán expresadas como media y desviación estándar. La distribución normal de las variables cuantitativas se evaluará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Para las variables de referencia, el test t de Student se utilizará para la comparación de las variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en su caso, se utilizará para las variables categóricas. De forma que para el análisis de la mortalidad y sangrado mayor a 6 meses y 12 meses, según la variable tratamiento anticoagulante, se utilizará en análisis estadístico de la chi-cuadrado. También se analizará y se dibujará tablas de Kaplan Meier tanto para el objetivo primario, como para los secundarios.

Mediante un análisis de regresión de Cox en el que se incluyeron las variables que mostraron asociación significativa en el análisis univariante ( $p < 0,15$ ), se determinarán aquellas que mostraban asociación independiente con la presentación de evento combinado al año, muerte de cualquier causa o hemorragia tipo BARC 3-5, calculando el Hazard Ratio (con el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística en cada caso).

El análisis estadísticos se realizará utilizando el paquete de software estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### **Dificultades y limitaciones.**

Nuestro estudio contiene algunas dificultades importantes que hay que mencionar. Al realizarse un diseño multicéntrico, la capacidad del investigador principal para el control de todos los pacientes que se incluyen en el estudio y la exhaustividad con que se recogen los datos por parte de los demás investigadores disminuye. Hay que tener en cuenta, que los investigadores de cada uno de los hospitales han recibido una

información muy clara y concisa de cómo realizar la recolección de datos y los test geriátricos, con el objetivo de minimizar lo más posible el sesgo del investigador que pudiera existir. De la misma forma, debido a la participación voluntaria y altruista de cada uno de los investigadores, pueden existir dificultades a la hora de la inclusión de los pacientes y en el seguimiento, por lo que se tendrá estrecha relación con los mismos y se incentivará con una pequeña aportación económica por cada paciente que se incluya en el estudio. Por otro lado, puede existir reticencia por parte de los investigadores en la inclusión de los pacientes más graves o los que fallecen durante el ingreso, por lo que los datos de mortalidad, sobre todo intrahospitalaria, pueden estar infravalorados.

En cuanto a las limitaciones, es posible que exista una menor incidencia del evento combinado primario que la calculada en un primer momento, debido a la mejora en el manejo de estos pacientes. Esto, unido a las posibles pérdidas en el seguimiento de los pacientes, podría conducirnos a unos resultados menos robustos y contundentes.

## **PLAN DE TRABAJO.**

El trabajo comenzará con el diseño del estudio que se realizará en agosto y septiembre del 2017, por parte del Dr. Ernesto Martín (médico residente del Hospital Reina Sofía de Córdoba) y principal investigador del proyecto, y consensuado con el comité investigador. Los miembros del comité investigador, lo formarán cardiólogos nombrados por la Sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología y el investigador principal. El protocolo será enviado para su aprobación al CEIC del centro investigador principal, y después a cada uno de los CEIC de los centros participantes en el estudio. El investigador principal, con ayuda de la sección, se pondrá en contacto con cada uno de los hospitales de referencia en cardiopatía isquémica, para

solicitar su participación, nombrar al investigador de cada uno de ellos y así comenzar el reclutamiento de pacientes.

La inclusión de pacientes comenzará en enero de 2018 y finalizará en enero de 2020, en el caso de completar la muestra de pacientes antes de la fecha descrita, y por decisión del investigador principal se dará por finalizada la inclusión. En todo momento el comité investigador del registro tutelar la inclusión de los pacientes y la recolección de los datos.

El seguimiento, como ya hemos descrito previamente, tendrá una duración de un año desde la inclusión del paciente, ya que se realizará un seguimiento a los 6 y 12 meses. Dicho lo cual, se obtendrán los últimos datos de los pacientes en enero de 2021. Durante todo el seguimiento, se mantendrá un estrecho contacto entre el comité investigador y los investigadores de cada uno de los hospitales con el fin de minimizar la pérdida de datos.

Posteriormente se cerrará la inclusión de datos, y se procederá al análisis de los mismos. Por lo que se prevé tener resultados preliminares en los primeros meses de 2021 y los resultados finales en verano del mismo año.

|                                        | Años              |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|------|--|
|                                        | 2017              |                   | 2018            |                 | 2019            |                 | 2020        |             | 2021 |  |
|                                        | Agosto-Septiembre | Octubre-Diciembre | Enero-Diciembre | Enero-Diciembre | Enero-Diciembre | Enero-Diciembre | Enero-Marzo | Abril-Julio |      |  |
| Protocolo de investigación             |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Asignación de centros e investigadores |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Inclusión de pacientes                 |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Seguimiento clínico 6 meses            |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Seguimiento clínico 12 meses           |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Final del reclutamiento                |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Final del seguimiento                  |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Análisis de datos                      |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |
| Comunicación de resultados             |                   |                   |                 |                 |                 |                 |             |             |      |  |

**Tabla 3. Cronograma**

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se solicitará la aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación del Centro (CEIC) del Hospital Reina Sofía de Córdoba, ya que es el centro coordinador del proyecto. Una vez aceptado su parte, será enviado a cada uno de los CEICs de cada centro colaborador. Una vez se realice, podrá comenzar la inclusión de pacientes.

Es importante destacar, que este registro no supone ningún tipo de modificación en el manejo clínico de los pacientes. Todos los pacientes o sus representantes legales deberán firmar el consentimiento, sin el cual no será posible la inclusión en el estudio. En cuanto a la recogida de datos, todos los pacientes irán adecuadamente codificados para preservar la confidencialidad de los mismos. Este protocolo cumple los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013).

## **EXPERIENCIA DEL GRUPO.**

El presente proyecto es coordinado y avalado por la Sección Clínica de la Sociedad Española de Cardiología, que en los últimos años se ha caracterizado por la inmersión y publicación en numerosos estudios de epidemiología poblacional en enfermedades cardiovasculares en la población española. Además el proyecto cuenta con la colaboración de los hospitales más relevantes y con mayor número de publicaciones en España, en el campo de la cardiopatía isquémica.

Uno de los principales investigadores, el Dr. Juan Miguel Ruiz, cuenta con artículos publicados como primer autor en las revistas con mayor impacto como el JACC, Circulation o Revista Española de Cardiología.

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.**

La enfermedad cardiovascular, como ya se ha citado con anterioridad, es la principal causa de muerte en pacientes mayores de 75 años. Muchos estudios han abordado, no solo la epidemiología de esta enfermedad, si no las estrategias terapéuticas más efectivas para minimizar su gran prevalencia y el impacto en la salud poblacional. A pesar de ello, los pacientes ancianos apenas están representados en los ensayos clínicos, y es difícil extrapolar los resultados en población menos añosa debido a la alta tasa de comorbilidad y fragilidad de estos pacientes.

En el momento actual, se desconoce el pronóstico y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes añosos que a su vez padecen FA. El diseño del proyecto, nos proporcionará datos suficientes para conocer la magnitud del problema en esta población en concreto, cada vez más presente en las plantas de hospitalización.

Con los resultados del presente trabajo, se podrá objetivar la necesidad de realizar nuevos estudios para disminuir el impacto de estas enfermedades en el paciente anciano e identificar aquellos con un elevado riesgo, en los que debemos poner especial atención.

## **PRESUPUESTO.**

El presupuesto se desglosa en la figura 4, contiene tanto gastos de personal, materiales y de presentación de resultados en congresos.

En los gastos de personal, cada uno de los investigadores principales de cada centro recibirá una retribución dependiendo del volumen de pacientes incluidos en el estudio.

El material necesario para realizar el proyecto contará con la adquisición de equipo informático para el investigador principal, incluyendo programadas informáticos para el análisis de datos y la escritura de los mismos.

En cuanto a los gastos de viajes, se dispondrá de una cuantía para la divulgación del material científico en los congresos más importantes de cardiología en España y Europa.

| Presupuesto                       |             |                    |
|-----------------------------------|-------------|--------------------|
| Concepto                          | Euros       | Total              |
| Gasto del personal                |             |                    |
| Investigadores principales        | 20xpaciente | 10.000             |
| Gasto materiales                  |             |                    |
| Informatica                       |             | 2.000              |
| Otros                             |             | 500                |
| Gastos de divulgación (Congresos) |             |                    |
| Inscripción                       |             | 1.500              |
| Alojamiento                       |             | 500                |
| Dietas                            |             | 250                |
|                                   |             | <b>14.750,00 €</b> |

**Tabla 4. Presupuesto**

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muniz J, Vega S, Lopez I, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. BMC public health. 2009;9:360.
2. José R Banegas FV, Auxiliadora Graciani, Fernando Rodríguez-Artalejo. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;Vol. 6 Núm.Supl.G.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2006 [citado 28 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
4. Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. Gac Sanit. 2004;18 Supl 3:58.
5. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. Jama. 2001;286(6):708-13.
6. Damman P, Clayton T, Wallentin L, Lagerqvist B, Fox KA, Hirsch A, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. Heart (British Cardiac Society). 2012;98(3):207-13.
7. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Martín Asenjo R, Recio-Mayoral A, Salvador Ramos L, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. European heart journal Acute cardiovascular care. 2016;5(5):434-40.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation. 2002;106(14):1893-900.
9. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). American heart journal. 2005;149(1):67-73.
10. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2016;387(10023):1057-65.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998;98(10):946-52.
12. Gómez-Doblas JJ, Muniz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. Revista española de cardiología (English ed). 2014;67(4):259-69.

13. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(7):867-73.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):50.
15. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903-12.
16. Reed GW, Cannon CP. Triple oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation and coronary artery stenting. *Clinical cardiology*. 2013;36(10):585-94.
17. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9872):1107-15.
18. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England journal of medicine*. 2016;375(25):2423-34.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2016;17(10):831-72.
20. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
21. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):818-25.
22. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(1):29-37.
23. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *The New England journal of medicine*. 1995;332(9):556-61.