

Ramirez Toledo,



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente

Alumno: Rubén Ramírez Toledo

Tutor: Ángel Constantino Pérez Sempere

Curso: Máster de Investigación en Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Curso 2022/2023

I. RESUMEN

Introducción: El aumento de la esperanza de vida ha llevado a un aumento considerable en la prevalencia de enfermedades crónicas como la fibrilación auricular y la demencia. El tratamiento anticoagulante ha demostrado reducir los eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular, pero hay pocos ensayos clínicos que evalúen su impacto en pacientes con edad avanzada. El objetivo del estudio es evaluar el impacto de la anticoagulación en pacientes con demencia en estadio avanzado.

Material y métodos: Ensayo clínico controlado, unicéntrico, randomizado, triple ciego, de 4 años de duración, con una muestra de 271 pacientes con demencia en estadio severo (GDS 6-7) y fibrilación auricular no valvular con criterios de anticoagulación (según la puntuación en la escala CHA2DS2-VASc). Los participantes se aleatorizarán al grupo intervención (placebo) o al grupo control (mantener o iniciar tratamiento anticoagulante oral). El seguimiento total de los participantes será de 18 meses. El objetivo principal del estudio es evaluar si hay diferencias significativas en términos de mortalidad entre ambos grupos. Como objetivos secundarios, se busca determinar si existen diferencias significativas en cuanto al número de eventos embólicos y hemorrágicos.

Plan de trabajo y relevancia: Se registrarán las características socio-demográficas y clínicas al inicio del estudio, y se evaluarán los resultados a los 3, 6, 12 y 18 meses. Si los resultados muestran que el placebo es no inferior al tratamiento anticoagulante oral en términos de supervivencia, sin presentar un aumento significativo de los eventos embólicos junto a una reducción de los eventos hemorrágicos, se podrían realizar recomendaciones sobre la retirada o no inicio del tratamiento anticoagulante oral en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Demencia, Fibrilación auricular, Anticoagulación, Ensayo Clínico Controlado Aleatorio, Deprescripciones.

II. ABSTRACT

Introduction: The increase in life expectancy has led to a considerable rise in the prevalence of chronic diseases such as atrial fibrillation and dementia. Anticoagulant therapy has been shown to reduce embolic events in patients with atrial fibrillation, but there are few clinical trials evaluating its impact in elderly patients. The aim of this study is to assess the impact of anticoagulation in patients with advanced-stage dementia.

Materials and Methods: A 4-year duration, single-center, randomized, triple-blind controlled clinical trial was conducted with a sample of 271 patients with severe-stage dementia (GDS 6-7) and non-valvular atrial fibrillation meeting anticoagulation criteria (according to the CHA2DS2-VASc scale score). Participants were randomized into the intervention group (placebo) or the control group (continuation or initiation of oral anticoagulant treatment). The total follow-up period for participants was 18 months. The primary objective of the study was to evaluate if there were significant differences in terms of mortality between the two groups. Secondary objectives included determining if there were significant differences in the number of embolic and hemorrhagic events.

Work Plan and Relevance: Socio-demographic and clinical characteristics will be recorded at the beginning of the study, and the results will be evaluated at 3, 6, 12, and 18 months. If the results demonstrate that placebo is non-inferior to oral anticoagulant treatment in terms of survival, without a significant increase in embolic events along with a reduction in hemorrhagic events, recommendations could be made regarding the discontinuation or non-initiation of oral anticoagulant treatment in this patient group.

Keywords: Dementia, Atrial Fibrillation, Anticoagulants, Randomized controlled trial, Deprescription.

ÍNDICE

I. RESUMEN	2
II. ABSTRACT	3
III. INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	7
IV. HIPÓTESIS	8
V. OBJETIVOS	9
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	9
1. Diseño	9
2. Lugar	10
3. Tiempo de ejecución	10
4. Sujetos del estudio	10
5. Variables del estudio	12
6. Recogida de variables	12
7. Análisis de datos	13
8. Dificultades y limitaciones	14
VII. ASPECTOS ÉTICOS	15
VIII. PLAN DE TRABAJO	15
1. Equipo investigador	15
2. Experiencia y distribución de tareas del equipo investigador	16
3. Cronograma de desarrollo del proyecto	17
IX. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES	19
X. PRESUPUESTO	19
XI. DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO	20
XII. BIBLIOGRAFÍA	20
XIII. ANEXOS	23

III. INTRODUCCIÓN

La OMS define “demencia” como un término genérico para referirse a varias enfermedades, en su mayoría progresivas, que afectan a la memoria, y a otras capacidades cognitivas y del comportamiento, que interfieren notablemente en la capacidad de la persona para llevar a cabo sus actividades diarias [1].

Por otra parte, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) publicado en 2013, sustituye el término demencia por el término trastorno neurocognitivo mayor, con lo que se produce una evolución conceptual significativa basada en la separación de la demencia como un trastorno puramente mental, resaltando el concepto de la organicidad de los procesos neurocognitivos [2]. Los criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para

trastorno neurocognitivo mayor son [3]:

1. Evidenciar un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social), basado en la preocupación del propio individuo o de un informante o clínico que le conoce junto a la documentación de este deterioro a través de un test neuropsicológico estandarizado, o en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
2. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas.
3. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
4. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

La forma más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer, que representa entre un 60-70% de los casos [1, 4]. Otras formas frecuentes son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de entidades que constituyen la demencia frontotemporal, siendo los límites entre las distintas formas de demencia difusas y frecuentemente coexisten formas mixtas [1].

Se estima que alrededor del 15-20% de las demencias pueden ser reversibles con un tratamiento adecuado [4-6].

A fecha de publicación de este trabajo no se dispone de un tratamiento preventivo ni etiopatogénico comercializado en España que consiga prevenir, detener o curar el proceso neurodegenerativo asociado a las demencias primarias [7]. Sin embargo, se pueden utilizar terapias no farmacológicas (estimulación cognitiva, musicoterapia, gerontogimnasia, arteterapia, etc.) [8], y tratamientos farmacológicos sintomáticos modestamente efectivos (inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina) con evidencia de mejoría temporal de la cognición, funcionalidad y alteraciones conductuales, favoreciendo la independencia y funcionalidad del paciente durante un tiempo mayor [7, 9].

En 2021 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el primer fármaco modificador de la enfermedad: aducanumab (anticuerpo β -amiloide que promueve su eliminación). Actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos en este campo, por lo que se estima la aprobación de nuevos fármacos en los próximos años, constituyendo un cambio notable en el abordaje de la enfermedad y un elevado impacto económico [9-11].

En los próximos años, con el aumento de la esperanza de vida vamos a presenciar un aumento en la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la demencia. Se estima que menos del 1% de las personas menores de 50 años presentan demencia, mientras que este porcentaje asciende hasta el 5% en mayores de 65 años. A partir de los 65 años, la prevalencia de demencia se duplica cada 5 años.

Según las proyecciones epidemiológicas, se espera que para el año 2050 la prevalencia de demencia pueda ser tres veces mayor que la actual, lo que supondrá una carga sociosanitaria muy difícil de afrontar [1, 4, 12].

Por otro lado, definimos fibrilación auricular (FA) como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y consecuentemente contracción auricular ineficiente [13, 14]. Un electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones o un trazado de 1 derivación ≥ 30 segundos que muestren un ritmo cardiaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos RR irregulares (siempre que no haya trastorno de la conducción auriculoventricular) son diagnósticos de FA clínica [13, 14].

Clásicamente se han utilizado los términos FA valvular/no valvular para diferenciar a los pacientes con estenosis mitral moderada/grave o portadores de válvulas mecánicas cardíacas en los pacientes con FA, pero actualmente no se recomienda utilizar estos términos [14, 15].

En el proceso de atención integral a los pacientes con FA se ha elaborado la estrategia “Atrial Fibrillation Better Care”, denominada vía ABC por: “A” de anticoagulación/prevención del ictus, “B” de buen control sintomático y “C” de control de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades [14, 16]. Esta estrategia se ha asociado con menor riesgo de muerte por cualquier causa, menor incidencia de la variable compuesta ictus/sangrado mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización, menor tasa de eventos cardiovasculares y menos costes relacionados con la salud [14, 17-20].

Centrándonos en el apartado anticoagulación/prevención del ictus en pacientes con FA, se estima que la FA aumenta en 5 veces el riesgo de ictus [14]. Los factores de riesgo de ictus se resumen en la escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥ 75 , diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad entre 65-74 años y sexo femenino), donde cada uno de los ítems mencionados anteriormente suman 1 punto, salvo la edad ≥ 75 y el antecedente de ictus que suman 2 puntos cada uno. En general, se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante oral para la prevención de ictus en varones con ≥ 1 punto y mujeres con ≥ 2 puntos en la escala CHA₂DS₂-VASc, que no presenten contraindicaciones absolutas (hemorragia activa grave, comorbilidades graves o un acontecimiento reciente de riesgo hemorrágico alto) [14].

Además, al iniciar el tratamiento antitrombótico es necesario evaluar el potencial riesgo hemorrágico. Para ello, se tienen en cuenta diferentes factores de riesgo y se han propuesto la utilización de distintas escalas de estratificación del riesgo hemorrágico. Una de las escalas más utilizadas y con mayor evidencia para la predicción del riesgo hemorrágico es la escala HAS-BLED [21] (que incluye: hipertensión no controlada, función renal o hepática anormal, antecedentes de ictus previo, antecedente o predisposición al sangrado, INR lábil, edad ≥ 65 años y consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol), cada uno de estos ítems suman un punto cada uno.

A tener en cuenta que, una puntuación de riesgo hemorrágico alta no debe considerarse contraindicación para el tratamiento anticoagulante ya que el beneficio neto de la anticoagulación en este tipo de pacientes es incluso mayor. En el caso de puntuaciones de HAS-BLED ≥ 3 , se recomienda controlar los factores modificables de riesgo hemorrágico, planificando revisiones de forma más frecuente [14,22].

Disponemos de dos tipos de tratamiento anticoagulante oral: los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los nuevos anticoagulantes orales (NACO).

Resaltar que los AVK (acenocumarol y warfarina) actualmente son el único tratamiento con seguridad confirmada para pacientes con estenosis mitral reumática o válvula cardíaca mecánica [14]. Como puntos negativos indicar que su uso está limitado por su estrecho intervalo terapéutico que requiere una monitorización periódica del INR y ajuste de dosis, junto a que la intensidad de su efecto anticoagulante va a depender de numerosos factores y que en general se observa de forma constante menores tasas de hemorragias graves con NACO que con AVK [23].

Los NACO (apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán) han demostrado ser no inferiores a warfarina en la prevención de ictus o embolias sistémicas, con una reducción significativa del riesgo de ictus hemorrágico y de mortalidad por todas las causas [24]. Además, la adherencia al tratamiento con NACO suele ser mayor que con los AVK, debido al mejor perfil farmacocinético, de seguridad y eficacia de los NACO [25].

Desde el punto de vista epidemiológico, la FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en los adultos, asociándose con una morbimortalidad significativa y suponiendo una alta carga tanto desde el punto de vista de salud como de gasto económico [14, 26]. Actualmente se estima una prevalencia de FA en adultos entorno al 2-4%, y de la misma forma que hemos visto para las demencias, se estima que este porcentaje aumente 2,3 veces debido a la mayor esperanza de vida y al aumento de búsqueda de FA no diagnosticada [27-29]

MARCO TEÓRICO

Como hemos apuntado anteriormente, el aumento de la esperanza de vida y el creciente envejecimiento de la población ha supuesto un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, entre ellas la FA y la demencia.

En pacientes de ≥ 85 años se estima una prevalencia de FA del 15% y de demencia del 20%. La coexistencia de ambas enfermedades en personas ancianas se estima alrededor del 3 al 5%, aumentando este porcentaje al 10% en pacientes mayores de 80 años [30-32]. Aplicando estos datos se estima que actualmente en España hay unas 40.000 personas >80 años que presentan a la vez FA y demencia, estimándose cifras superiores a las 100.000 personas para el año 2050 [30].

El tratamiento anticoagulante en pacientes con FA ha demostrado una reducción significativa de los eventos embólicos, también en personas ancianas [30-32]. Sin embargo, el grupo de pacientes con demencia, y principalmente el subgrupo de pacientes con demencia avanzada, ha estado muy poco representado en los ensayos clínicos que han evaluado el impacto de la anticoagulación [30-32].

En el momento actual no disponemos de criterios basados en datos objetivos que nos permitan determinar a partir de que estadio evolutivo de la demencia sigue siendo correcto iniciar la anticoagulación en FA o si es razonable su retirada [31].

En R. Cobas Paz et al [30] se llegó a la conclusión de que en pacientes con FA y demencia moderada-grave el tratamiento anticoagulante no se asoció a una menor mortalidad.

Otro estudio [33] señaló que los NACO solo fueron rentables (medido en años de vida ajustado por calidad) en pacientes con FA y enfermedad de Alzheimer leve.

Dos estudios más [34,35] indicaron que pacientes con un GDS ≤ 5 deberían anticoagularse, sin quedar claro el criterio de inicio de anticoagulación en pacientes con GDS 6 y 7.

En otro estudio [36] se señala que la demencia actuaba como predictor significativo y negativo de la conveniencia del tratamiento con anticoagulantes orales.

Por último, en Oullet et al [37] se concluye que los criterios para la retirada de la anticoagulación en este grupo de pacientes no estaban bien definidos, recomendado la realización de nuevos estudios que respondan a esta pregunta.

Como hemos indicado en puntos anteriores, la anticoagulación en pacientes seleccionados con FA ha demostrado una reducción significativa de los eventos embólicos, y, por tanto, de la morbilidad y mortalidad por esta causa, también en personas ancianas.

Sin embargo, el grupo de pacientes con demencia moderada-grave ha estado infrarrepresentado en los ensayos clínicos que han evaluado el impacto de la anticoagulación, por lo que no disponemos de una evidencia lo suficientemente sólida respecto al impacto de la anticoagulación en este grupo de pacientes.

Actualmente la decisión de iniciar y/o mantener o no el tratamiento anticoagulante oral en estos pacientes se basa fundamentalmente en opiniones de expertos y estudios observacionales, donde, en la mayoría de ocasiones, se limitan a recomendar tomar esta decisión de forma consensuada con el familiar, sin aportar otras recomendaciones adicionales, salvo que todos ellos señalan la necesidades de realizar estudios con un alto nivel de evidencia (como ensayos clínicos aleatorizados) que ayuden al clínico en la toma de decisiones sobre estos pacientes.

Además, como hemos señalado anteriormente, el incremento de la esperanza de vida va a conllevar que nos encontremos con un gran número de personas diagnosticados de FA y una demencia moderada-grave en un futuro cada vez más próximo. Por todo esto, veo necesaria la realización de estudios con un alto nivel de evidencia que evalúen el impacto de la anticoagulación en este grupo de pacientes.

El objetivo de este estudio es presentar un proyecto de investigación con el fin de proporcionar un alto nivel de evidencia a través de la realización de un ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo para analizar la conveniencia y utilidad del tratamiento anticoagulante en pacientes con diagnóstico de demencia estadio GDS 6-7 y FA.

IV. HIPÓTESIS

En la práctica clínica habitual los clínicos nos encontramos ante pacientes complejos que tienen prescritos una gran cantidad de fármacos que en muchas ocasiones no precisan o incluso pueden ser perjudiciales.

En lo que respecta a la anticoagulación, de forma general existen criterios bien definidos de cuando se debe iniciar el tratamiento y en que situaciones específicas su uso estaría

contraindicado. Sin embargo, en pacientes con situación funcional muy deteriorada, como sería una demencia avanzada, la decisión de iniciar o mantener la anticoagulación no está bien establecida, dejando la decisión al criterio de su médico y a tomar de forma consensuada con su familiar/cuidador principal.

Hipótesis general: La retirada de la anticoagulación oral en pacientes con FA y demencia en estadio severo no supone un aumento de mortalidad en estos pacientes.

Hipótesis operativa: En pacientes diagnosticados de FA no valvular con criterios de anticoagulación (según la escala CHA2DS2-VASc) y una demencia en estadio GDS 6-7, la retirada o no inicio del tratamiento con anticoagulantes orales no va a producir un aumento significativo de la mortalidad respecto al grupo de pacientes con FA y demencia en estadio GDS 6 y 7 que sí reciban tratamiento con anticoagulantes orales.

V. OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar si la retirada o no inicio del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con FA no valvular con criterios de anticoagulación y demencia en estadio GDS 6 y 7 produce un aumento de la mortalidad total respecto al grupo que sí se encuentre en tratamiento con anticoagulantes orales.

Objetivos específicos:

- Describir la supervivencia global a los 3, 6, 12 y 18 meses de ser incluido en el estudio y realizar la comparación de los resultados entre ambos grupos
- Cuantificar el número eventos embólicos producidos en cada uno de los grupos y realizar la comparación entre ellos.
- Cuantificar el número de eventos hemorrágicos producidos en cada uno de los grupos y realizar la comparación entre ellos.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

En este estudio se evaluará el impacto de la anticoagulación en pacientes con FA y demencia avanzada, a través de un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, unicéntrico, triple ciego. Se seleccionará una muestra de pacientes diagnosticados de demencia en estadio GDS 6-7 y FA no valvular con criterios de anticoagulación (según la puntuación en la escala CHA2DS2-VASc), distribuyéndose de forma aleatoria en dos grupos. En los participantes del primer grupo (grupo intervención) se sustituye el tratamiento anticoagulante oral, si ya lo tomaba previamente, por placebo o se inicia placebo si no

tomaba ningún tratamiento anticoagulante oral previamente. En el segundo grupo (grupo control) se mantiene el tratamiento anticoagulante oral o se inicia en los pacientes que anteriormente no lo tomaron. Posteriormente se realizará el seguimiento de los participantes y se evaluará la mortalidad, el número de eventos embólicos y hemorrágicos a los 3, 6, 12 y 18 meses, con el fin de determinar si hay diferencias significativas entre los dos grupos. La muestra se extraerá de los pacientes atendidos en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y por los Médicos de Atención Primaria del Área VII de Salud de la Región de Murcia.

2. Lugar

El estudio se realizará en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, del Área VII de Salud de la Región de Murcia. Se podrán incluir en el estudio pacientes atendidos en las Consultas Externas de Neurología de este hospital y los derivados por los Médicos de Atención Primaria del Área VII de Salud de la Región de Murcia, siempre que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión establecidos, hasta llegar al tamaño muestral fijado.

3. Tiempo de ejecución

Se propone un periodo de ejecución del estudio de 4 años. Se destinarán 3 años a la planificación del estudio y reclutamiento de los pacientes que serán sometidos a la intervención, realizándoles seguimiento a los 3, 6, 12 y 18 meses de su inclusión en el estudio. Posteriormente se destinará 1 año a analizar los datos obtenidos, redactar los resultados y proceder a su publicación.

4. Sujetos del estudio

La población del estudio la constituyen los pacientes atendidos en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia con diagnóstico de FA y demencia en estadio severo. Además, se invitará a participar a los Médicos de Atención Primaria del área VII de salud de la Región de Murcia. Estos, podrán identificar a pacientes que sean susceptibles de ser incluidos en el estudio, remitiendo la información clínica vía correo electrónico al investigador principal, que será el responsable final de valorar si el paciente cumple los criterios para participar en el estudio. Todos los participantes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de demencia, según los criterios de la DSM-5 de la APA, en estadio grave o muy grave determinado por la Escala de Deterioro Global de Riesberg (GDS) 6 o 7 [38].
- Pacientes con diagnóstico de FA no valvular que tengan criterios de anticoagulación según la puntuación en la escala CHA2DS2-VASc [39].

- Firma del consentimiento informado de inclusión en el estudio por parte del participante y de su familiar/cuidador principal. En caso de que el participante se encuentre incapacitado legalmente la firma del consentimiento informado la realizará su tutor legal, además otro familiar/cuidador principal deberá firmar el consentimiento. Cuando su médico responsable considere que el participante no es capaz de comprender la información y tomar decisiones, si este carece de representante legal, el consentimiento informado deberá ser firmado por dos de sus familiares/cuidadores principales.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer activo u otras enfermedades sistémicas graves que amenazan la vida del paciente en un corto periodo de tiempo.
- Pacientes portadores de válvulas mecánicas, con diagnóstico de FA valvular o de otras patologías en las que únicamente estaría indicado el tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K.
- Pacientes con contraindicaciones absolutas para el tratamiento anticoagulante.
- Pacientes que no dispongan de un cuidador que les administre el tratamiento y pueda acompañarlo o participar activamente en las visitas concertadas.
- Pacientes que no puedan realizar el seguimiento por motivos de movilidad geográfica u otros motivos.

Muestreo y tamaño muestral

Se realiza un muestro no probabilístico consecutivo, donde se seleccionará a toda la población elegible hasta llegar al tamaño muestral adecuado para nuestro estudio.

El tamaño muestral calculado para la demostración del objetivo primario a través de un diseño de no inferioridad, mediante la utilización de la aplicación SampSize, con una potencia estadística del 80%, precisión del 5%, un límite de no inferioridad (δ) de 1.46 y un HR de 1.04, mediante datos extraídos de estudios previos [14, 40], fue de 108 participantes por cada grupo, 216 en total. Asumiendo una tasa de pérdidas del 20%, finalmente resultaría en 271 participantes.

De acuerdo con los datos proporcionados por el Centro Regional Estadístico de Murcia, en el año 2022, el Área VII de Salud de la Región de Murcia alberga una población total de 205470 individuos. De este grupo, 44215 personas tienen 65 años o más, mientras que 8843 personas tienen 85 años o más.

En el estudio realizado por R. Cobas Paz et al [30], se estima que la prevalencia de pacientes de 85 años o más con diagnóstico de FA y demencia de grado moderado-grave es del 6.2%. Actualmente, no se disponen de otros datos publicados de estimación de prevalencia en este grupo de pacientes.

Por los datos anteriormente mencionados, se estima que en el Área VII de Salud de la Región de Murcia habría 548 personas con 85 años y más con demencia de grado moderado-grave y FA. A esta cifra además habría que sumarle el grupo de pacientes de menos de 85 años con FA y demencia avanzada.

Por tanto, consideramos que en el Área VII de Salud de la Región de Murcia se dispone de un número suficiente de pacientes con FA y demencia avanzada que permita la realización de este estudio según se ha previsto.

5. Variables del estudio

Variables resultado

- Objetivo principal: mortalidad total.
- Objetivos secundarios:
 - Número de eventos embólicos (accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, tromboembolismo pulmonar y embolias periféricas).
 - Número de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes (según los definidos por International Society on Thrombosis and Haemostasis [41, 42]).

Variables independientes

La principal variable independiente es la pertenencia al grupo control o intervención (tratamiento con anticoagulantes orales sí o no)

Variables sociodemográficas basales

- Sexo (hombre/mujer) - Edad (fecha de nacimiento) - Estado civil.

Variables clínicas basales

- Puntuación en el test Severe Mini-Mental State Examination (Anexo 1).
- Estadio en la Escala GDS: déficit cognitivo grave (GDS 6) y déficit cognitivo muy grave (GDS 7) (Anexo 2).
- Puntuación en la escala CHA2DS2-VASc (Anexo 3).
- Puntuación en la escala HAS-BLED (Anexo 4).
- Tratamiento anticoagulante oral (sí/no)
- Tipo de tratamiento anticoagulante oral, dosis habitual y tiempo que lleva recibiendo el tratamiento.
- Comorbilidades previas.

6. Recogida de variables

Los encargados de realizar el reclutamiento y la recogida de variable serán los Neurólogos que ejerzan su labor asistencial en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Los Neurólogos responsables de cada consulta se encargarán de identificar a los pacientes susceptibles de participar en el estudio y confirmar que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Una vez identificados a los posibles participantes se informará verbalmente al paciente y familiares de la posibilidad de participar en este ensayo clínico, de los posibles riesgos y beneficios y de la confidencialidad del ensayo. Se aportará una hoja informativa sobre los datos relevantes del estudio (Anexo 5).

En caso de aceptar la participación en el estudio, el participante o su tutor legal deberán firmar el consentimiento informado (Anexo 6). Desde este momento el paciente pasará a formar parte del ensayo clínico, recibiendo un código de identificación de seis dígitos que se utilizará para la recogida y análisis de la información obtenida durante el estudio.

En la primera visita, a través de la información obtenida del participante o su cuidador principal/tutor legal, el médico que recluta al participante (médico responsable) completará un cuestionario donde se recogen los datos personales del paciente, variables sociodemográficas, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento prescrito, resultados de las escalas CHA2DS2-VASc y HAS-BLED, entre otras características (Anexo 7). Toda esta información será almacenada en una base de datos creada para la realización del ensayo clínica, anonimizada y sólo accesible por el personal autorizado participante en la investigación.

Tras la realización de estos pasos previos, su médico responsable solicitará a la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía que proceda a la aleatorización del paciente a uno de los dos grupos de tratamiento.

Con el objetivo de garantizar la equidad en la asignación de pacientes a los diferentes grupos de tratamiento, se llevará a cabo un proceso de aleatorización mediante el programa Epidat, generando una secuencia de números aleatorios. Para asegurar la distribución equitativa de pacientes en cada brazo de tratamiento, se empleará un método de aleatorización por bloques. Durante el proceso de aleatorización, se registrarán los siguientes datos: el código de identificación del paciente, el número aleatorio asignado y el brazo de tratamiento correspondiente. Esta información será conocida y gestionada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. A partir de ese momento, dicho servicio será responsable de suministrar el tratamiento a cada paciente, garantizando que ambos grupos lo reciban en el mismo formato y sigan las mismas pautas de administración. Esta medida se implementará con el propósito de mantener el enmascaramiento del tratamiento.

Se dará la opción de que un familiar recoja el tratamiento en la farmacia del hospital o le sea enviado a su domicilio a través de correos o una agencia de transportes similar.

Se concertarán citas a los 3, 6, 12 y 18 meses tras la inclusión en el estudio. Estas citas se realizarán preferentemente de forma presencial en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía, aunque cabría la posibilidad de realizarlas de forma telefónica, según las necesidades del participante y sus familiares. En estas visitas se procederá a obtener una nueva hoja de datos (Anexo 8), donde se registrarán las variables establecidas para la obtención de los resultados. Estos datos serán recopilados y almacenados en la base de datos del proyecto, para posteriormente pasar a la fase de análisis de datos.

7. Análisis de datos

Para llevar a cabo el análisis de datos, se creará una base de datos anónima en la que cada paciente será identificado mediante un código asignado previamente. El análisis

estadístico se realizará utilizando el software IBM SPSS Statistics, y se establecerá la precisión estadística a través de intervalos de confianza del 95%.

En cuanto a la evaluación de valores atípicos, detección y etiquetado de valores perdidos y/o no aplicables, así como la distribución de variables, se utilizarán pruebas de normalidad y diagramas de dispersión. La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se evaluará mediante el test de Kolmogórov-Smirnov.

Las variables cuantitativas se presentarán como media y desviación estándar, y se compararán utilizando el test de la t de Student. En caso de que las variables cuantitativas no sigan una distribución normal ($p < 0,05$ según el test de KolmogórovSmirnov), se utilizarán pruebas no paramétricas.

Para evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante oral en la mortalidad, los eventos embólicos y hemorrágicos, se realizará un análisis de regresión de Cox. Estos análisis se ajustarán según las variables que se asocien con los eventos en el análisis univariado.

Para contrastar las hipótesis relacionadas con las variables resultado, dado que se trata de un diseño de no inferioridad, se utilizará un contraste de hipótesis unilateral o de una cola, con un nivel de significancia de 0,05 ($p < 0,05$) y valor delta de 1.46.

Para representar gráficamente los resultados, se utilizarán curvas de Kaplan-Meier. Tanto el análisis por protocolo como el análisis por intención de tratar serán realizados.

8. Dificultades y limitaciones

Se esperan encontrar dificultades para la realización del estudio derivadas principalmente del perfil de pacientes que se incluye. Generalmente van a ser personas añosas, pluripatológicas, que puedan tener dificultades para desplazarse al centro sanitario y que pueden fallecer antes de finalizar el tiempo previsto de seguimiento por múltiples causas no relacionadas con el estudio, con lo que esto implica en términos de pérdidas durante el seguimiento. Estas dificultades se han intentado subsanar siendo estrictos en los criterios de inclusión y exclusión, facilitando el seguimiento con la posibilidad de realizarlo vía telefónica y con la estimación de un alto porcentaje de pérdidas durante el estudio con un aumento considerable del tamaño muestral prefijado.

Otra limitación es que se el estudio vaya a realizarse en un único centro. Ya que, en primer lugar, las características basales de los pacientes atendidos en el Área VII de Salud de la Región de Murcia, pueden ser diferentes a los pacientes de otras Áreas de Salud, ya sea a nivel provincial o nacional, con la limitación que esto implica en la extrapolación de los resultados a la población general.

Además, aunque hemos visto que la prevalencia de pacientes con demencia avanzada y FA es relativamente alta y se estima que estas cifras asciendan a un mayor número en los próximos años, puede ser que se encuentren dificultades a la hora de completar el tamaño muestral del estudio o que se consiga realizar en un tiempo adecuado. Aun así, pensamos que los resultados de este estudio, aún con sus limitaciones, pueden ser utilizados en el futuro próximo como punto de partida para la realización de estudios multicéntricos con un tamaño muestral mucho mayor.

Finalmente, cabe señalar que en este estudio la intervención es la retirada/no inicio de la anticoagulación en pacientes que en el momento actual tendrían indicación de recibir un

tratamiento anticoagulante, siendo una terapia que ha demostrado eficacia en la reducción de los eventos embólicos también en personas ancianas, con el dilema ético que puede significar aleatorizar a un grupo de pacientes a no recibir este tratamiento. Aunque cabe señalar que, especialmente los pacientes con demencia y más aún si presentan demencia en estadio avanzado, han estado infrarrepresentados en los ensayos clínicos que evaluaron el impacto anticoagulación, por lo que pensamos que sería adecuado el diseño que hemos realizado al ser el primer estudio que se centraría en este perfil de pacientes.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación será presentado ante el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia para su aprobación.

Antes de la inclusión en el estudio, todos los participantes y/o sus tutores legales juntos a sus familiares/cuidadores principales serán debidamente informados sobre los objetivos, riesgos, beneficios y demás implicaciones de participar en el estudio mediante una hoja informativa (Anexo 5).

Posteriormente para poder ser incluidos en el estudio, los participantes o sus tutores legales y sus familiares/cuidadores principales deberán firmar el Consentimiento Informado (Anexo 6)

Este estudio seguirá los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki, incluyendo la enmienda de Tokio 2004, que establece los principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Todo el equipo involucrado en el estudio se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los pacientes participantes. Los datos se codificarán y el código de identificación se eliminará de la base de datos una vez se hayan obtenido los resultados, garantizando así la privacidad de los participantes.

VIII. PLAN DE TRABAJO

1. Equipo investigador

Investigador principal

Rubén Ramírez Toledo. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores colaboradores

Juan Antonio Valera Iniesta. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Manuel Rodríguez García. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Luisa Martínez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Alberto González Romero. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Matías Cegarra Clares. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Marín Marín. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Maria del Mar García Pérez-Carlos. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Purificación Salmerón Ato. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Esther Hernández Hortelano. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Diego Antonio Zamora Pérez. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Víctor Manuel Pérez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ana María García Medina. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pedro Antonio Sánchez Ayaso. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pilar Fernández-Villacañas Fernández. Farmacéutico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

2. Experiencia y distribución de tareas del equipo investigador

Cada uno de los miembros del equipo investigador que participará en este estudio cumple con los requisitos profesionales necesarios. Todos ellos poseen el título de licenciatura o grado en Medicina o Farmacia y tienen una amplia experiencia en la práctica clínica en el campo de la Neurología y Farmacia Hospitalaria. Además, desarrollan su actividad asistencial en el mismo entorno donde se llevará a cabo el estudio.

Asimismo, los miembros del equipo investigador cuentan con experiencia en el ámbito de la investigación. Han supervisado y participado en el desarrollo de tesis doctorales, han publicado artículos científicos en revistas nacionales e internacionales y han presentado trabajos en congresos nacionales e internacionales relacionados con la Neurología y la Farmacología.

Cada investigador que forma parte del servicio de Neurología será responsable de reclutar a los participantes y realizar su seguimiento en las Consultas Externas de Neurología. Se encargarán de proporcionar a los participantes la hoja de información del estudio (Anexo 5) y de obtener su consentimiento informado (Anexo 6). Además, recopilarán los datos necesarios utilizando los formularios diseñados para este propósito (Anexos 7 y 8).

El investigador que pertenece al servicio de Farmacia Hospitalaria asumirá la responsabilidad de administrar el tratamiento correspondiente a cada paciente, según el grupo al que hayan sido previamente asignado. Se asegurará de que el suministro del tratamiento sea realizado de manera precisa y confiable, evitando cualquier forma de fraude o irregularidad en el proceso.

El equipo investigador está comprometido con la calidad y la integridad del estudio, garantizando que se lleve a cabo de acuerdo con los protocolos establecidos, siguiendo los principios éticos y las regulaciones pertinentes.

3. Cronograma de desarrollo del proyecto

- **Fase preliminar:** noviembre 2023.

Durante este mes se realizarán reuniones entre el equipo investigador y otros profesionales sanitarios y no sanitarios, como informáticos, estadísticos, gerencia del hospital, etc. con el fin de recordar los objetivos y el plan de trabajo. Se revisarán y aprobarán los documentos a utilizar durante el estudio, como la hoja de recogida de datos, hoja de información, y otros documentos que vayan a ser utilizados. Se resolverán las dudas planteadas, se marcará el plan de trabajo durante los próximos meses y se establecerá una reunión de carácter mensual para responder las dudas que surjan y ver como avanza el estudio.

- **Fase de reclutamiento, intervención y seguimiento de los participantes:** diciembre 2023 a noviembre de 2026

Dedicaremos hasta 18 meses al reclutamiento de pacientes o hasta llegar al tamaño muestral fijado previamente. Tras su inclusión en el estudio se realizará el seguimiento de los participantes con una visita preferentemente presencial o por vía telefónica a los 3, 6, 12 y 18 meses.

Los pacientes valorados en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión podrán ser reclutados como participantes en el estudio, siempre tras una adecuada información verbal y entrega de la hoja informativa del estudio y tras la firma del Consentimiento Informada por el participante o su tutor legal y sus cuidadores/familiares principales.

El médico que reclute a cada uno de los participantes pasará a ser su médico responsable. Una vez incluido en el estudio se encargará de rellenar la hoja de recogida de datos (Anexo 7) y de informar a la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía. Se le hará entrega de otra copia informativa del estudio que pueda mostrar a su Médico de Atención Primaria y a otros especialistas que le atiendan para que conozcan su inclusión en el estudio y no interfieran por error (modificando el tratamiento o realizando otras intervenciones) con el curso del mismo sin contactar previamente con algún investigador del estudio.

La Unidad de Investigación se encargará de registrar al paciente como participante del ensayo clínico, asignándole un código de identificación anónimo. Además, recopilará la información inicial del paciente en la hoja inicial de recogida de datos y procederá a realizar la aleatorización para asignar al paciente a uno de los dos grupos de tratamiento. Una vez determinado el grupo al que pertenece el paciente, se notificará al Servicio de Farmacia Hospitalaria. Posteriormente, el Servicio de Farmacia Hospitalaria se pondrá en contacto con el paciente o su tutor legal/cuidador principal para coordinar la entrega y suministro del tratamiento de acuerdo a las necesidades y preferencias de ambas partes. Se asegurará de que se sigan las pautas de administración establecidas en el momento de la inclusión en el estudio. Esta información será explicada al paciente o su cuidador principal/tutor legal en el momento de reclutamiento en el estudio.

Durante las visitas fijadas, a los 3, 6, 12 y 18 meses, se llevará a cabo la recopilación de datos adicionales en una nueva hoja de datos (Anexo 8), con registro posteriormente en la base de datos del proyecto. El equipo investigador estará disponible para abordar cualquier problema que surja durante la fase de desarrollo, y se proporcionará un medio de contacto previamente establecido en la hoja informativa del estudio.

Al llegar a la fecha de finalización del seguimiento (mes 18), se recopilará una nueva hoja de datos (Anexo 8) y la participación del paciente en la fase de intervención se considerará concluida. En este momento tendremos que valorar con el participante y su familiar si tras finalizar esta fase se decide realizar algún cambio en el tratamiento.

Este procedimiento se repetirá con cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. El período total de intervención y seguimiento será de 18 meses para cada paciente. Según la estimación de plazos la fase de reclutamiento se completaría en junio de 2025 y la fase de intervención y seguimiento finalizaría en noviembre de 2026. Si se consiguiese llegar al tamaño muestral deseado antes de la fecha indicada anteriormente, el equipo investigador estaría preparado y en disposición para adelantar los plazos previstos, pudiendo finalizar el estudio antes de lo indicado en este plan de trabajo.

Durante esta etapa, se asegurará que se cumplan los plazos establecidos y se garantizará la integridad y confidencialidad de los datos recopilados durante todo el proceso. Como hemos comentado en el paso previo se realizará una reunión mensual para resolver las dudas que hayan podido surgir.

- **Fase de reclutamiento, intervención y seguimiento de los participantes:**
noviembre 2026 a noviembre de 2027

Una vez completada la fase de reclutamiento y la recopilación de datos de los resultados obtenidos durante los 3 años, la base de datos será analizada por un estadístico de la

Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía. Este estadístico no tendrá conocimiento de la asignación de cada paciente, garantizando así la imparcialidad en el análisis. Los resultados obtenidos serán comunicados en una reunión a todos los investigadores participantes.

Posteriormente, el investigador principal con la ayuda del equipo investigador, redactará los resultados y conclusiones del estudio. En este momento, se informará a los pacientes y/o tutor legal/cuidadores principales de los resultados mediante visita física en la consulta o por vía telefónica. Se tratará de dar la mejor recomendación posible respecto al tratamiento de su enfermedad según los resultados obtenidos en el estudio.

Tras esto, los resultados del estudio podrán ser publicados, asegurando la transparencia y difusión de los hallazgos obtenidos en beneficio de la comunidad científica y la atención médica en general. Se seguirán los protocolos y estándares éticos para la divulgación de resultados, manteniendo la confidencialidad y privacidad de los participantes.

IX. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

El objetivo de este estudio es proporcionar información clínica relevante sobre el impacto de la anticoagulación en pacientes con demencia avanzada y FA. Actualmente disponemos de pocos datos sobre este grupo de pacientes y todos ellos provienen de unos pocos estudios retrospectivos, por lo que la decisión de anticoagular o no a estos pacientes se toma en base a opiniones de expertos o en la mayoría de ocasiones, según la decisión de su médico y de forma consensuada con su familia.

Vemos por tanto necesario la realización de un ensayo clínico sobre este tema, que sería el primero en este grupo de pacientes, que aporte un alto nivel de evidencia y nos ayude en la toma de decisiones diaria. Más aun cuando se prevé un gran crecimiento en el número de estos pacientes en los próximos años.

Por tanto, con los resultados de este estudio esperamos poder aportar nueva información clínica relevante sobre el manejo de estos pacientes y ofrecer recomendaciones sobre si se debe mantener o no el tratamiento anticoagulante en este grupo concreto de personas. Además, este estudio podrá servir de base para la realización de nuevos estudios en el futuro sobre este tema.

X. PRESUPUESTO

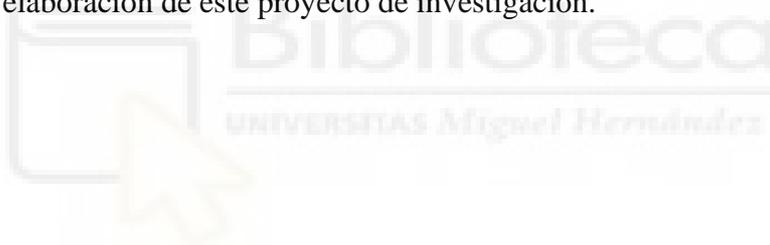
- **Gastos del personal:** Será necesario la contratación de un técnico en estadística que realice el análisis estadístico de los resultados, oscilando su salario en torno a 1400-3000 €. El resto de investigadores y colaboradores en el estudio son profesionales sanitarios que actualmente ejercer su labor en el Hospital General Universitario Reina Sofia y han aceptado colaborar en el estudio sin recibir ninguna contribución económica adicional.

- **Gastos de ejecución:** Los gastos en impresión de documentos y envíos de medicación a través de correos u otras empresas de transporte se estima en unos 3000 euros. Los gastos de producción del placebo que recibirá el grupo intervención durante el estudio se estiman en unos 8000 euros.
- **Gastos de difusión:** Los gastos derivados de publicación de los resultados del estudio en revistas de acceso abierto, congresos nacionales e internacionales se estima en unos 5000 euros.

La estimación del coste total sería de aproximadamente 19000 euros

XI. DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO

Yo, Rubén Ramírez Toledo, declaro ser el autor íntegro de este Trabajo Fin de Máster. Presento este proyecto de investigación que se basa en situaciones derivadas de la práctica clínica cotidiana y cuenta con una fundamentación teórica respaldada por una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema propuesto. He elaborado los distintos apartados de este proyecto siguiendo las directrices establecidas en la asignatura "Trabajo Fin de Máster" del Máster de Investigación Clínica de la Universidad Miguel Hernández. Durante el desarrollo de este Máster, he adquirido conocimientos que he aplicado en la elaboración de este proyecto de investigación.



XII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. 2017.
2. Palau G, Buonanotte F, Cáceres F. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. Rev Neurol Arg. 2015;7(1):51-8.
3. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 (R): Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5 (R). Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2014.

4. Fernández M, Gramunt N, Blanco E, Molinuevo JL, Zarranz JJ. En: JJ Zarranz, director. Neurología. 6a Ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
5. Senties Madrid H, Estañol Vidal B. Demencias reversibles y demencias tratables. Rev Neurol [Internet]. 2006;43(02):101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.4302.2003249>
6. Tripathi M, Vibha D. Reversible demencias. Indian J Psychiatry. 2009;51 Suppl 1:S52-5.
7. Rodríguez C, Médico E, En E, Ordóñez A, Farmacéutica S, Primaria A, et al. Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias. [Internet]. Juntadeandalucia.es. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-mediamediafile_sasdocumento/2022/Demencias_Definitivo_25-03-2022.pdf
8. CEFAFA. Terapias no farmacológicas en las asociaciones de familiares de personas con alzheimer [Internet]. Ceafa.es. 2016 [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ceafa.es/files/2017/08/ManualTNF-2.pdf>
9. McDade EM. Alzheimer disease. Continuum (Minneapolis, Minn) [Internet]. 2022;28(3):648-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/con.0000000000001131>
10. Maguire O, Prendergast R, Roels S, Speksnijder N. Pharmaceutical developments-alzheimer's disease 2022.
11. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet [Internet]. 2017;390(10113):2673-734. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31363-6)
12. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement [Internet]. 2013;9(1):63-75.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
13. Steinberg JS, Connell O, Li H, Ziegler S. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11.
14. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery. EACTS.
15. Lip G, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). Scientific Document Group. 2017; 19:1757-8.
16. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2017;14(11):627-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.153>
17. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip G. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. Am J Med. 2018; 131:1359-66.

18. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2019; 19:1695-703.
19. Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip G. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the Athero-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94:1261-7.
20. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the AtheroAF study. *Am J Med.* 2019; 132:856-61.
21. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost.* 2018; 118:2171-87.
22. Chao T-F, Lip GYH, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost [Internet].* 2018;118(4):768-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s0038-1636534>
23. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease: Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost [Internet].* 2013;110(6):1087-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-06-0443>
24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383:955-62.
25. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14:1057-69.
26. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American heart association. *Circulation [Internet].* 2019;139(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
27. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study: A Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation [Internet].* 2014;129(8):837-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
28. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol.* 2013; 112:1142-7.
29. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2000; 34:2746-51.
30. Cobas Paz R, Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardo C, García Comesaña J, González-Carrero López A, et al. Impacto de la anticoagulación en los pacientes con demencia y

- fibrilación auricular. Resultados del registro CardioCHUVI-FA. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020;73(11):877-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.022>
31. Formiga F, Chivite D, Ariza-Solé A. Fibrilación auricular y deterioro cognitivo: algunas respuestas, pero muchas preguntas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020;73(11):869-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.025>
 32. Hernández V, Saavedra J, Mazoteras V, López MT. Infrautilización de la anticoagulación oral en el paciente octogenario con fibrilación auricular: perspectiva desde la práctica clínica real. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2015;22(5):231-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.06.003>
 33. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, et al. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022;79(2):166-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.037>
 34. Gullón A, Sánchez Fuentes D, López-de-Sá E, Martí-Almor J, Barón-Esquivias G, Jiménez López J, et al. Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2018; 150:8-24. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s00257753\(18\)30666-3](http://dx.doi.org/10.1016/s00257753(18)30666-3)
 35. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P, et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2018;53(6):344-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.450>
 36. Lomper K, Łoboz-Rudnicka M, Bańkowski T, Łoboz-Grudzień K, Jaroch J. The influence of frailty syndrome and dementia on the convenience and satisfaction with oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(9):5355. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19095355>
 37. Ouellet GM, Fried TR, Gilstrap LG, O'Leary JR, Austin AM, Skinner JS, et al. Anticoagulant use for atrial fibrillation among persons with advanced dementia at the end of life. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021;181(8):1121-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.1819>
 38. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1982;139(9):1136-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
 39. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* [Internet]. 2010;137(2):263-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>
 40. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999;131(7):492-501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003>

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Severe Mini-Mental State Examination. Extraída de Buiza et al, 2011.

Pregunta	Puntuación
Nombre (1 punto si se aproxima; 3 si es exacto)	
1. Nombre.....	0-1-3
2. Apellido.....	0-1-3
Fecha de nacimiento (1 punto si hay algún elemento correcto; 2 si es totalmente exacto)	
a Nacimiento.....	0-1-2
Repetir tres palabras (1 punto por cada palabra)	
a Pájaro.....	0-1
b Casa.....	0-1
c Paraguas.....	0-1
Seguir instrucciones sencillas (1 punto por obedecer la orden; 2 puntos por seguir obedeciendo la orden [5 segundos] hasta que se le diga que pare)	
a Levante la mano.....	0-1-2
b Cierre los ojos.....	0-1-2
Nombrar objetos simples (1 punto por cada objeto)	
a Bolígrafo.....	0-1
b Reloj.....	0-1
c Zapato.....	0-1
Escribir su nombre (1 punto si se acerca; 2 si es totalmente exacto)	
a Nombre.....	0-1-2
b Apellido.....	0-1-2
Dibujar un círculo a la orden (1 punto)	
a Círculo.....	0-1
Dibujar un cuadrado (1 punto)	
a Cuadrado.....	0-1
Nombrar animales (número de animales en 1 minuto)	
• 1-2 animales: 1 punto	
• 3-4 animales: 2 puntos	
• Más de 4 animales: 3 puntos	0-1-2-3
Deletrear SOL hacia delante (1 punto por cada letra en el orden correcto)	
a S.....	0-1
b O.....	0-1
c L.....	0-1

Instrucciones de administración de la prueba

Ítem	Instrucciones y puntuación	Puntuación máxima del ítem
1	Se pide al paciente que diga su nombre y apellido Se puntúan nombre y apellido por separado. Se dan 3 puntos por respuesta correcta y 1 punto por aproximación	6
2	Se pide al paciente que diga el día, mes y año de su nacimiento Se acepta cualquier orden de respuesta de los tres elementos. Se dan 2 puntos si es totalmente correcto, y 1 punto si alguno de los tres elementos es correcto	2
3	El evaluador indica al paciente que se le van a decir tres palabras, y le pide que las repita. A continuación dice: «Pájaro, casa, paraguas» y pide al paciente que las repita Se da un punto por cada palabra repetida	3
4	Se pide al paciente que siga una orden y no pare hasta que se le diga (durante 5 segundos). La primera es «cierre los ojos», la segunda es «levante la mano». Se acepta que levante cualquier mano o las dos Se dan dos puntos por cada orden si lo hace y no para hasta que se le dice. Se da un punto por cada orden si lo hace pero no lo mantiene hasta que se le pide que pare	4
5	El evaluador muestra tres objetos al paciente, uno a uno, le pide que los nombre. Enseña un bolígrafo, un reloj y un zapato Se da un punto por cada objeto nombrado correctamente	3
6	Se da una hoja de papel en blanco y un lápiz al paciente y se le pide que escriba su nombre y apellido. Se aceptan mayúsculas o minúsculas Se dan 2 puntos por cada elemento completamente correcto y legible. Un punto por cada elemento en el que se omiten letras o es difícil de leer	4
7	Se pide al paciente que dibuje un círculo Se da un punto si el dibujo se parece a un círculo, es decir, está cerrado y tiene forma aproximadamente redonda o elíptica. Cualquier tamaño es aceptable	1
8	Se presenta al paciente un cuadrado y se le pide que lo copie. El evaluador no debe identificar verbalmente el cuadrado Se da un punto si la copia tiene 4 lados que se tocan. Se aceptan rectángulos	1
9	Se pide al paciente que diga tantos animales como pueda en un minuto Se da 1 punto por dos animales, 2 puntos por 3-4 animales, y 3 puntos por más de 4 animales. Menos de 2 animales puntúan 0	3
10	Se pide al paciente que deletree la palabra SOL. Las letras deben estar en el orden correcto Se da un punto por cada letra dada en el orden correcto	3



Anexo 2. Escala GDS. Extraída de Reisberg et al, traducción al español, 1982.

GDS 1: ausencia de alteración cognitiva Se

corresponde con el individuo normal:

- Ausencia de quejas subjetivas.
- Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.

GDS 2: disminución cognitiva muy leve

Se corresponde con el deterioro cognitivo subjetivo.

Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:

- Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
- Olvido de nombres previamente bien conocidos.

No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.

No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.

Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

GDS 3: defecto cognitivo leve

Se corresponde con el deterioro cognitivo leve.

Primeros defectos claros: manifestaciones en una o más de estas áreas:

- El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
- Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.
- Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.
- Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.
- Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.
- Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
- En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.

Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.

Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.

La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente.

Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

GDS 4: defecto cognitivo moderado

Se corresponde con una demencia en estadio leve.

Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:

- Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
- El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
- Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes.
- Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.

Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:

- Orientación en tiempo y persona.
- Reconocimiento de personas y caras familiares.
- Capacidad de desplazarse a lugares familiares.

Incapacidad para realizar tareas complejas.

La negación es el mecanismo de defensa dominante.

Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

GDS 5: defecto cognitivo moderado-grave

Se corresponde con una demencia en estadio moderado.

El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.

No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.

Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar.

Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.

Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.

Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su pareja e hijos.

No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de la ropa adecuada.

GDS 6: defecto cognitivo grave

Se corresponde con una demencia en estadio moderadamente grave.

Ocasionalmente puede olvidar el nombre de su pareja, de quien, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.

Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.

Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.

Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.

Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante.

Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.

Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.

El ritmo diurno está frecuentemente alterado.

Casi siempre recuerda su nombre.

Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.

Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:

- Conducta delirante: puede acusar de impostora a su pareja, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.
- Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.
- Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente.
- Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

GDS 7: defecto cognitivo muy grave

Se corresponde con una demencia en estadio grave.

Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas, y en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.

Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.

Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulación.

El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

Anexo 3. Escala CHA2DS2-VASc. Extraída de Hindricks et al, 2021.

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc Factores de riesgo y definiciones		Puntos	Comentarios
C	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i> IC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1	Descompensación de la IC reciente, independientemente de la FEVI (por lo tanto, incorpora la IC-Fer y la IC-FEc) o disfunción del VI moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardíaca ³³⁵ ; la MCH confiere alto riesgo de ictus ³³⁶ y los ACO son beneficiosos para reducir el riesgo de ictus ³³⁷
H	<i>Hipertensión</i> o tratamiento antihipertensivo	1	El antecedente de hipertensión puede producir cambios vasculares que predisponen al ictus, y una PA bien controlada hoy puede no estarlo con el paso del tiempo ³²⁴ . PA no controlada: el objetivo óptimo para la PA que se asocia con el menor riesgo de ictus isquémico, muerte y otras complicaciones cardiovasculares es 120-129/< 80 mmHg ³³⁸
A	<i>Edad ≥ 75 años</i>	2	La edad es un potente factor de riesgo de ictus, que aumenta en la mayoría de las cohortes de población a partir de los 65 años ³³⁹ . Aunque el riesgo relacionado con la edad aumenta continuamente, por cuestiones prácticas se otorga 1 punto a los pacientes de 65-74 años y 2 puntos a los mayores de 75
D	<i>Diabetes mellitus</i> Tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1	La DM es un factor de riesgo de ictus bien establecido; recientemente se han relacionado el riesgo de ictus con la duración de la DM (a mayor duración, mayor riesgo de tromboembolia) ³⁴⁰ y la presencia de daño orgánico relacionado con la DM (p. ej., retinopatía) ³⁴¹ . En términos generales, la DM1 y la DM2 confieren un riesgo tromboembólico similar en pacientes con FA, aunque el riesgo puede aumentar ligeramente en los menores de 65 años con DM2, comparados con los pacientes con DM1 ³⁴²
S	<i>Ictus</i> Antecedente de ictus, AIT o tromboembolia	2	El antecedente de ictus, embolia sistémica o AIT confiere un riesgo particularmente alto de ictus isquémico, y por ello se le otorgan 2 puntos. Normalmente excluidos de los ECA, los pacientes con FA y HIC (incluido el ictus hemorrágico) tienen después un riesgo de ictus isquémico muy alto. Estudios observacionales recientes indican que estos pacientes podrían beneficiarse de los ACO ³⁴³⁻³⁴⁵
V	<i>Enfermedad vascular</i> EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1	La enfermedad vascular (EAP o IM) confiere un exceso de riesgo del 17-22%, especialmente en pacientes asiáticos ³⁴⁶⁻³⁴⁸ . La EC angiográficamente significativa también es un factor independiente de riesgo de ictus isquémico en pacientes con FA (tasa ajustada de incidencia, 1,29; IC95%, 1,08-1,53) ³⁴⁹ . La presencia de placa compleja en la aorta descendente, como un indicador de enfermedad vascular significativa, también es un importante predictor de riesgo de ictus isquémico ³⁵⁰
A	<i>Edad 65-74 años</i>	1	Véase «Edad ≥ 75 años» más arriba. Datos recientes recabados en países asiáticos indican que el riesgo de ictus puede aumentar a partir de los 50-55 años de edad y que en pacientes asiáticos se puede emplear la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc modificada ^{351,352}
Sc	<i>Sexo (mujer)</i>	1	Es un modificador del riesgo, más que un factor de riesgo de ictus ³⁵³
Puntuación máxima		9	

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-Fer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; MCH: miocardiopatía hipertrófica; PA: presión arterial; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

Anexo 4. Escala HAS-BLED. Extraída de Hindricks et al, 2021.

Factores de riesgo y definiciones		
H	Hipertensión no controlada PAS > 160 mmHg	1
A	Función renal o hepática anormal Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN	1 punto cada uno
S	Ictus Ictus isquémico o hemorrágico ^a previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado Hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
L	INR lábil ^b TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Pacientes mayores Edad > 65 años o fragilidad extrema	1
D	Consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo ^c	1 punto cada uno
Puntuación máxima		9

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: razón internacional normalizada; LSN: límite superior de la normalidad; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

^a El ictus hemorrágico también cuenta 1 punto en el criterio «B».

^b Solo es relevante si el paciente recibe AVK.

^c El exceso o abuso de alcohol se refiere a una gran ingesta (p. ej., > 14 unidades a la semana) y cuando el médico considere que tenga un impacto en la salud o el riesgo hemorrágico.



Anexo 5. Hoja informativa sobre el estudio destinada al participante y sus familiares.

Título del estudio

Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente.

Investigador principal

Rubén Ramírez Toledo. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores colaboradores

Juan Antonio Valera Iniesta. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Manuel Rodríguez García. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Luisa Martínez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Alberto González Romero. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Matías Cegarra Clares. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Marín Marín. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María del Mar García Pérez-Carlos. Médico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Purificación Salmerón Ato. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Esther Hernández Hortelano. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Diego Antonio Zamora Pérez. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Víctor Manuel Pérez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ana María García Medina. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pedro Antonio Sánchez Ayaso. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pilar Fernández-Villacañas Fernández. Farmacéutico Interno Residente. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Lugar de realización

Consultas Externas de Neurología. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Introducción

El objetivo del estudio realizado en el Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, del que le proponemos formar parte, es valorar el impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia avanzada. En este documento, se presenta un informe completo sobre esta investigación, con el fin de permitirle evaluar su participación en ella. Si tiene alguna pregunta adicional, no dude en ponerse en contacto con cualquiera de los miembros del equipo de investigación

Propósito

En España se estima que hay unas 40.000 personas con 80 años o más que presentan a la vez una demencia avanzada y una fibrilación auricular con criterios de recibir tratamiento anticoagulante. En el año 2050 se estima que esta cifra será de 100.000 personas.

Actualmente no disponemos de estudios con un alto nivel de evidencia que aporten recomendaciones sobre los beneficios y los riesgos del tratamiento con anticoagulantes orales en este grupo específico de pacientes. El objetivo de este estudio es valorar el impacto de la anticoagulación sobre este grupo para ofrecer recomendaciones sobre si es beneficioso o perjudicial el tratamiento con anticoagulantes orales en estos pacientes.

Tipo de intervención de la investigación

El estudio que se va a realizar es un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, triple ciego, unicéntrico. Los participantes seleccionados deberán cumplir con todos los criterios de inclusión (diagnóstico de demencia GDS 6-7, FA no valvular con criterios de anticoagulación según la puntuación e la escala CHA₂DS₂-VASc y firma del consentimiento informado por parte del participante o tutor legal junto a sus familiares/cuidadores principales) y ningún criterio de exclusión (presentar otras enfermedades graves que amenacen la vida del paciente en un periodo corto de tiempo, ser portadores de válvulas mecánicas o estar diagnosticados de FA no valvular o que tan sólo puedan recibir tratamiento anticoagulantes oral con antagonistas de la vitamina K, presentar contraindicaciones absolutas para el tratamiento anticoagulante y no disponer de un cuidador que administre al tratamiento y se haga responsable de realizar el seguimiento correctamente).

Una vez los participantes sean incluidos en el estudio, serán seleccionados al azar a recibir placebo o tratamiento con un anticoagulante oral. Posteriormente se realizará un seguimiento, ya sea en visita presencial o por vía telefónica, a los 3,6,12 y 18 meses.

Al finalizar el estudio se analizarán los datos obtenidos y se compararán los resultados obtenidos entre los dos grupos,

Desde el momento en que los pacientes son incluidos en el estudio, recibirán el tratamiento asignado a través del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Reina Sofía. Se podrá recoger presencialmente en la farmacia del hospital o si lo desean se le enviará a domicilio, acompañado de las instrucciones precisas sobre la forma en la que debe administrarse.

Selección de participantes

Podrán participar en el estudio los pacientes diagnosticados de demencia severa y fibrilación auricular con criterios de anticoagulación en seguimiento en las Consultas Externas de Neurología del Hospital General Universitaria Reina Sofía y por los Médicos de Atención Primaria del Área VII de Salud de la Región de Murcia, siempre que se cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, los cuales se han indicado anteriormente.

Voluntariedad de la participación y derecho a abandonar el estudio

La participación en el estudio es completamente voluntaria. La decisión de no participar no afectará de ninguna manera la atención médica del paciente ni implicará ninguna penalización económica. El paciente tiene la libertad de abandonar el estudio en cualquier momento, o bien, su representante legal o cuidador/familiar principal puede decidir que abandone, sin que esto tenga ningún impacto negativo en la atención médica recibida ni conlleve consecuencias económicas.

Comunicación de resultados

Una vez se obtengan los resultados, se informará tanto al paciente como a su representante legal o cuidador/familiar principal mediante los métodos de comunicación de su preferencia. Posteriormente, los resultados se compartirán en congresos científicos a nivel nacional e internacional, así como se publicarán en revistas científicas de renombre, con el objetivo de compartir los conocimientos adquiridos con la comunidad científica interesada.

Confidencialidad

La información personal de los participantes utilizada en este proyecto será tratada de manera confidencial, siguiendo las leyes de Protección de Datos de Carácter Personal vigentes. Durante el proyecto, los participantes serán identificados mediante un número en lugar de sus nombres. Únicamente los investigadores involucrados tendrán acceso a dicha información y los resultados obtenidos no contendrán datos personales.

Contacto

Si desea obtener más información o tiene alguna pregunta en cualquier momento durante el desarrollo o después de la finalización del proyecto, puede ponerse en contacto con el investigador principal de forma presencial o a través del correo electrónico: rubramirez1991@gmail.com

Anexo 6. Hoja de Consentimiento Informado para la aceptación de la participación en el proyecto de investigación: “Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente”.

D./Da: _____, con domicilio en _____ y DNI _____ declaro que:

- He sido seleccionado para participar en el proyecto de investigación: “Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente”.
- He recibido información sobre los objetivos, procedimientos e implicaciones del proyecto.
- He recibido la información directamente del responsable/investigador colaborador del estudio: _____
- He leído detenidamente la hoja de información donde se describen los detalles relacionados con la realización del proyecto de investigación.
- He tenido la oportunidad de plantear mis preguntas y dudas con respecto a la investigación, recibiendo respuesta a todas ellas.
- Entiendo que la cesión de mis datos personales se realizará exclusivamente con fines de investigación y se garantizará la confidencialidad de los mismos.
- Acepto el uso de mis datos tal como se explica en la hoja de información del proyecto.
- Se me ha proporcionado el nombre de al menos un investigador al que puedo contactar en caso de cualquier problema o inconveniente durante el desarrollo del proyecto.
- Comprendo que tengo el derecho de retirar mi consentimiento informado y, por lo tanto, cancelar mi participación en el estudio en cualquier momento, sin tener que proporcionar una justificación, y sin que ello tenga ningún impacto económico o en mi atención médica.
- Autorizo la divulgación pública de los resultados obtenidos en esta investigación con fines científicos.

Y por tanto consiento voluntariamente participar como sujeto en el proyecto de investigación: “Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente”

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del participante

Firma y DNI del investigador responsable

Consentimiento Informado para la participación en el estudio firmado por su tutor legal y/o cuidador/familiar principal.

Yo: _____, con DNI _____, representante legal [] y/o cuidador/familiar principal [] de _____, con DNI _____, declaro que:

- Mi representado/familiar ha sido seleccionado para participar en el proyecto "Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente".
- Se me ha informado sobre los objetivos, procedimientos e implicaciones del proyecto.

- En mi presencia, se ha informado al paciente sobre su participación en este proyecto de investigación, adaptando la información a su nivel de comprensión, y ha aceptado participar en el estudio.
- He recibido la información directamente de: _____ quien es uno de los investigadores del proyecto.
- He leído la hoja de información que detalla los aspectos relacionados con la realización del proyecto de investigación.
- He tenido la oportunidad de plantear mis dudas sobre la investigación y estas han sido resueltas.
- Entiendo que la cesión de los datos personales de mi representado se realizará únicamente con fines de investigación y se garantizará la confidencialidad de los mismos.
- Acepto el uso de los datos de mi representado de acuerdo con lo explicado en la hoja de información del proyecto.
- Se me ha proporcionado el nombre de un investigador al que puedo contactar durante el desarrollo del proyecto en caso de cualquier inconveniente.
- Comprendo que tengo el derecho de retirar el Consentimiento Informado en cualquier momento, lo que implicará la cancelación de la participación de mi representado en el estudio, sin necesidad de proporcionar ninguna justificación, y sin que ello tenga ningún impacto económico o en su atención médica.
- Autorizo la divulgación pública de los resultados obtenidos en esta investigación con fines científicos.

Presto mi consentimiento para que _____, participe en el proyecto de investigación: "Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente"

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del representante legal/cuidador principal

Firma y DNI del investigador responsable

Revocación del consentimiento informado

Yo, D/Da _____, con DNI _____, declaro que:

Yo, D/Da _____, con DNI _____, y como representante legal/familiar o cuidador de _____, con DNI _____, declaro que:

He sido debidamente informado sobre las implicaciones de abandonar el proyecto y, por medio de la presente, revoco el consentimiento informado que otorgué en la fecha [_____] para participar en el estudio de investigación "Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado:

un dilema creciente". A partir de este momento, quedo excluido del estudio y me eximo de continuar con el tratamiento y seguimiento relacionados con la investigación.

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del paciente/representante legal/cuidador principal.

Firma y DNI del investigador



Anexo 7. Hoja de recogida de datos inicial

- Código de identificación del paciente:
- Edad (fecha de nacimiento):
- Sexo: Hombre [] Mujer []
- Estado Civil:
- Estadio GDS:
- Puntuación de la escala CHA2DS2-VASc

- Puntuación en la escala HAS-BLED
- Tratamiento anticoagulante previo: Si [] No []

Si la respuesta es sí:

* Tipo de tratamiento anticoagulante previo:

* Dosis habitual:

* Duración del tratamiento:

- Otras enfermedades crónicas:

- Tratamiento actual:



Anexo 8. Hoja de recogida de datos en el seguimiento

- Código de identificación del paciente:
- Momento del seguimiento:
3 meses [] 6 meses [] 12 meses [] 18 meses []
- El participante ha fallecido: Sí [] No []

Si la respuesta es sí, en que mes tras inclusión en el estudio: _____

Indicar la causa si se conoce:

- Ha presentado eventos trombóticos graves: Sí [] No []

Si la respuesta es sí, indicar cuales:

Ha sido la causa de la muerte: Sí [] No []

- Ha presentado eventos hemorrágicos graves: Sí [] No []

Si la respuesta es sí, indicar cuales:

Ha sido la causa de la muerte: Sí [] No []

- Ha sido diagnosticado de otras enfermedades crónicas desde la anterior visita Sí [] No []

Indicar cuales:



- Tratamiento actual:



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 29/06/2023

Nombre del tutor/a	Angel Constantino Perez Sempere
Nombre del alumno/a	Ruben Ramirez Toledo
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	230627141259
Código de autorización COIR	TFM.MMC.ACPS.RRT.230627
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Impacto de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y demencia en estadio avanzado: un dilema creciente**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

