

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: “Efectividad de la toma de Aspirina en pacientes diabéticos como prevención primaria de eventos cardiovasculares”

Alumno: MENDAZA GÓMEZ, ELISA

Tutor: RIZO BAEZA, MARÍA MERCEDES

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2017-2018

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Elisa Mendaza Gómez

Lugar de trabajo: Centro de Salud de Alguazas

Localidad: Alguazas, Murcia

Código Postal: 30560

Título del Trabajo de Investigación

“Efectividad de la toma de Aspirina en pacientes diabéticos como prevención primaria de eventos cardiovasculares”

ÍNDICE

1) Introducción: Pregunta de Investigación. Pregunta PICO. Justificación: Antecedentes y estado actual del tema. Revisión bibliográfica.....	1
2) Hipótesis y Objetivos (generales y específicos de la Investigación).....	6
3) Aplicabilidad y Utilidad de los resultados.....	6
4) Diseño y Métodos:.....	6
○ Diseño del estudio.....	6
○ Población de estudio:.....	7
▪ Descripción de la muestra	
▪ Criterios de inclusión y exclusión	
▪ Método de muestreo	
▪ Cálculo del tamaño de la muestra	
▪ Procedencia de los sujetos	
○ Método de recogida de datos. Procedimientos de laboratorio y otras pruebas complementarias.....	8
○ Variables.....	9
▪ Definición de las variables	
▪ Medición de las variables y registro de valores	
○ Estrategia de análisis estadístico.....	10
▪ Procesamiento de datos	
▪ Descripción de análisis estadístico	
○ Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	10
5) Calendario previsto para el estudio.....	11
6) Limitaciones y posibles sesgos (cómo se controlan).....	11
7) Problemas éticos.....	12
○ Modelo de Consentimiento Informado	
○ Métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos principales	
○ Ley de protección de datos	
○ Beneficios potenciales para los participantes del estudio	
8) Plan de ejecución.....	13
9) Cronograma y Organización del estudio.....	13
10) Presupuesto económico.....	15
11) Bibliografía y Anexos (Consentimiento Informado y CEIC).....	16

1) INTRODUCCIÓN

Pregunta de Investigación:

“¿Es efectiva la toma de aspirina en pacientes diabéticos como prevención primaria de eventos cardiovasculares?”

Pregunta en formato PICO

- P (población de estudio y sus características): pacientes diabéticos
- I (intervención): toma de aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares
- C (comparación con el grupo control): comparación con el grupo de diabéticos que no toma aspirina
- O (outcomes, resultados): efectividad de la toma de aspirina en diabéticos para prevención primaria de eventos cardiovasculares

Fdo. _____

Justificación: Antecedentes y estado actual del tema

La evidencia sobre el empleo de la aspirina en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes diagnosticados de diabetes, es controvertida, con recomendaciones contradictorias en diversas guías de práctica clínica (GPC). Había un acuerdo en no recomendar aspirina en pacientes diabéticos con bajo riesgo cardiovascular. En los de alto riesgo, sin ECV definida, había discrepancias con guías que recomendaban aspirina cuando el riesgo era elevado, debiendo siempre valorar adecuadamente los beneficios y los riesgos de sangrado y contando con la valoración del paciente, para tomar una decisión.

La actualización realizada de la búsqueda, ha identificado ensayos clínicos en los que no se demuestra un efecto protector de la aspirina en pacientes con diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular; aunque se esperan los resultados de otros ensayos con mayor potencia.

Una **revisión sistemática**¹¹ publicada en 2014, con búsqueda finalizada en mayo de 2013, evalúa los ensayos clínicos aleatorizados sobre el empleo de aspirina en prevención de enfermedad cardiovascular y de cáncer. No se encontró un beneficio claro en la reducción de incidencia de ECV en los pacientes con diabetes; aunque los ensayos carecían de potencia suficiente y se está pendiente de la publicación de los resultados de ensayos que podrían aportar evidencia de calidad para poder responder a esta cuestión.

Posterior a la búsqueda realizada en este metaanálisis se han publicado:

- Los resultados de un **ensayo clínico**¹, publicado previamente y realizado en Japón (ensayo JPAD), obtenidos al agrupar a los pacientes diabéticos en bajo y elevado riesgo para ECV. El ensayo incluyó a 2.539 pacientes con diabetes tipo2 y sin historia previa de ECV. De forma aleatoria fueron distribuidos al grupo placebo o al de aspirina (de 81 a 100 mg/día) con seguimiento medio de 4,4 años. La incidencia de ECV fue más alta en el grupo de riesgo elevado, sin que la aspirina redujera el número de eventos cardiovasculares ("hazard ratio" de 0,83; IC al

95% de 0,58 a 1,17). Los resultados de este ensayo son difícilmente generalizables, por la menor incidencia de ECV en la población japonesa y por el tamaño pequeño de la muestra.

- Un **ensayo abierto**⁴, realizado también en Japón, incluyó a 14.464 pacientes mayores de 60 años y con algún factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes o dislipemia). De forma aleatoria fueron distribuidos a un grupo que se administró aspirina (100 mg/día) o bien a otro grupo sin ningún tratamiento. El estudio fue interrumpido con una media de seguimiento de 5,05 años, al no encontrar diferencia entre los dos grupos en la variable de resultado de ECV [muerte por ECV (infarto de miocardio, ictus y otras ECV), ictus no letal e infarto de miocardio no letal]. El análisis del subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 tampoco mostró diferencias en la reducción de eventos por ECV.

Entre las **GPC**, el documento de la Asociación Americana de Diabetes ha sido actualizada en 2014¹², sin que se modifiquen las recomendaciones de prevención primaria de ECV con aspirina, que establece:

- Considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), de 75 a 162 mg/día, como estrategia de prevención primaria en los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con aumento del riesgo cardiovascular (riesgo a los 10 años > 10%).
 - Esto incluye la mayoría de hombres > 50 años o de mujeres > 60 años de edad que tienen al menos un factor de riesgo adicional (antecedentes familiares de ECV, hipertensión, tabaquismo, dislipemia, o albuminuria). (Grado de recomendación C).
- El AAS no debería ser recomendado para la prevención de la ECV en los adultos con diabetes en bajo riesgo cardiovascular (riesgo de ECV a los 10 años < 5%, tal como en hombres < 50 años y mujeres < 60 años sin factores de riesgo de ECV adicionales), puesto que los potenciales

efectos adversos hemorrágicos probablemente compensan el potencial beneficios. (Grado de recomendación C).

- En los pacientes con múltiples factores de riesgo y riesgo de ECV a los 10 años entre 5-10%, es necesaria una valoración clínica individual para decidir la actitud terapéutica a seguir. (Grado de recomendación E).

El **sumario de evidencia** de Uptodate¹³ concluye que la evidencia es conflictiva, siendo necesario conocer los resultados de los ensayos clínicos en desarrollo. La decisión de prescribir aspirina para la prevención primaria debe ser un juicio clínico individual en el cual pese más el beneficio absoluto para reducir el riesgo de un primer infarto de miocardio contra el riesgo absoluto de hemorragia grave con la administración a largo plazo. Cuando el beneficio es similar al daño, la preferencia del paciente debe ser considerada. Este enfoque general puede no ser útil en pacientes con factores de riesgo de sangrado.

El de Dynamed¹⁴, concluye igualmente que en pacientes diabéticos la eficacia de aspirina para la prevención primaria de ECV no acaba de estar clara. Las dosis bajas de aspirina se asociaron con reducción de eventos coronarios y cerebrovasculares mortales combinados en diabéticos con ECV, pero ni la aspirina ni antioxidantes parecen reducir ECV en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica asintomática. El sumario incluye, entre otras, las recomendaciones de la GPG citada de la ADA¹² y de la Sociedad Europea de Cardiología cuya última actualización fue en 2012¹⁵. En esta GPC en los pacientes con diabetes sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica no se recomienda el tratamiento antiplaquetario con aspirina (Grado de recomendación III; nivel de evidencia A).

El estudio **ESCARVAL (Estudio CARDiometabólico VALenciano)**⁵, realizado en la Comunidad Valenciana (2010-2019), incluye dos cohortes, una de población general, denominada Escarval-Prevención y otra, en función de la existencia de factores de riesgo cardiovascular, bajo el nombre de Escarval-riesgo, con diagnóstico previo de Hipertensión arterial o Diabetes o Dislipemia sin evento cardiovascular previo, que son seguidos en la consulta a través de la Historia Clínica Ambulatoria Electrónica (Abucasis). En la

Región de Murcia no se ha realizado este estudio, por lo que es una buena oportunidad para investigar en estos temas.

Revisión bibliográfica (las 3 más relevantes):

A) Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017 Feb 14;135(7):659-670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27881565 [PubMed - indexed for MEDLINE]

B) Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-2520

doi: 10.1001/jama.2014.15690. PubMed.

C) Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, Valls-Roca F, Sanchis-Domenech C, Fernandez-Gimenez A, Perez-Navarro A, Bertomeu-Martinez V, Bertomeu-Gonzalez V, Cordero A, Pascual de la Torre M, Trillo JL, Carratala-Munuera C, Pita-Fernandez S, Uso R, Durazo-Arvizu R, Cooper R, Sanz G, Castellano JM, Ascaso JF, Carmena R, Tellez-Plaza M; ESCARVAL Study Group.

Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study.

PLoS One. 2017 Oct 18;12(10):e0186196. doi: 10.1371/journal.pone.0186196. eCollection 2017.

2) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Hipótesis

La toma de aspirina en pacientes diabéticos es efectiva como prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Objetivos:

- **Generales:** Estudiar si es beneficiosa la toma de aspirina en pacientes diabéticos.
- **Específicos:** Evaluar si la toma de aspirina en pacientes diabéticos produce mejores resultados que el no tomarla en relación con la prevención primaria de eventos cardiovasculares en un estudio multicéntrico que incluya varios Centros de Salud de la Región de Murcia, durante un período de diez años (2009-2018).

3) APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Si se comprueba que la toma de aspirina en pacientes diabéticos es efectiva como prevención primaria de eventos cardiovasculares sería un gran avance con respecto a la mejora de la calidad de vida de dicha población debido a la reducción que habría en la incidencia de eventos cardiovasculares. Por tanto, el estudio tendría una gran aplicabilidad y utilidad.

4) DISEÑO Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de cohortes, retrospectivo en el ámbito de la Región de Murcia, con seguimiento de dos cohortes, durante un período de diez años (2009-2018):

-Cohorte 1: Pacientes diabéticos que no toman Aspirina (que podrán haber sufrido algún evento cardiovascular o no)

-Cohorte 2: Pacientes diabéticos que toman Aspirina (que podrán haber sufrido algún evento cardiovascular o no)

b) Población de estudio

a. Descripción de la muestra

Los pacientes del estudio son diabéticos mujeres y hombres adultos, atendidos en Centros de Salud de la Región de Murcia y que tengan su historia clínica registrada en el programa informático **OMI-AP** (Oficina Médica Informatizada en Atención Primaria).

b. Criterios de inclusión y exclusión

-Criterios de inclusión: pacientes diabéticos adultos (edad igual o superior a 40 años).

-Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades que puedan enmascarar los resultados del estudio o pacientes con características mentales o sociales que puedan dificultar la investigación.

c. Método de muestreo

Se realizará a través de la historia clínica de **OMI-AP** y de forma aleatoria con el programa informático **Microsoft Office Excel**.

d. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la población (N) de diabéticos que hay en total en ambos centros de salud es de 1893 pacientes. Con ello se calcula el tamaño de la muestra. El cálculo busca encontrar el tamaño suficiente para responder a los objetivos principales con una precisión (d) del 1% con un nivel de confianza (Z) del 95%, con una probabilidad de éxito (p) del 50% y con una probabilidad de fracaso (q) del 50%, y así se exige el mayor tamaño muestral. Por lo que el tamaño muestra que se estima necesario es de 1582. Si además consideramos la posibilidad aproximada de un 10% de

pérdidas (debidas a muertes por otra causa que no sea por el evento de interés, pérdidas administrativas, etc.; aunque en la medida de lo posible se intentará minimizar), se obtiene una muestra necesaria de 1758 pacientes para garantizar la participación de 1582 pacientes.

e. Procedencia de los sujetos

Pacientes de Centros de Salud del Área VI del Servicio Murciano de Salud (SMS) de la Región de Murcia, cuyo hospital de referencia es el Hospital General Universitario Morales Meseguer. Es por tanto un estudio multicéntrico. Los Centros de Salud elegidos son el Centro de Salud de Santa María de Gracia, que está en la ciudad de Murcia y donde los pacientes presentan un nivel socioeconómico elevado, y el Centro de Salud de Alguazas, que es rural y por tanto los usuarios tienen un nivel socioeconómico bajo. Se han escogido estos dos tipos de centros para que así la muestra sea más representativa.

c) Método de recogida de datos. Procedimientos de laboratorio y otras pruebas complementarias

La recogida de datos se realizará por la **investigadora principal** y los colaboradores.

Se buscarán a través del programa **OMI-AP** y del programa **OMI-Estadísticas** pacientes pertenecientes a los Centros de Salud elegidos para el estudio, que sean diabéticos y se separarán en dos grupos, uno de diabéticos que sí hayan estado tomando Aspirina, y otro de diabéticos que no hayan estado tomado Aspirina. También se utilizará el programa informático en el que quedan registrados todos los datos e historias clínicas de los pacientes en el hospital, llamado **SELENE**, para buscar analíticas, electrocardiogramas, registros de tensión arterial y otras pruebas complementarias que pudieran ser necesarias.

También habrá que señalar los pacientes que hayan sufrido eventos cardiovasculares en cada uno de estos dos grupos. Dichos eventos cardiovasculares serán:

- Muerte, por registro en el registro civil. Las causas se identificarán por los datos de la Consejería de Sanidad según los códigos del CIE-10: R95, R96, R97, R98, R99.
- Enfermedad isquémica del corazón I20, I21, I22, I23, I24, I25.
- Insuficiencia cardiaca congestiva I50, I50.0
- Hipertrofia ventricular izquierda definida según criterio de Cornell
- Fibrilación auricular: I48, con ECG (electrocardiograma) que lo certifique
- Enfermedades cerebrovasculares I70, I73, I73.0, I73.9, I74, R02.
- Enfermedad vascular periférica I70, I73, I73.0, I73.9, I74, R02.
- Aneurisma disecante de aorta I71, I72, I77, I78.0, I78.9, I85, I86, I87.1, I8.9, I99, M30, M31, M31.6, R57, T06.3, Z94.1, Z94.3.
- Trombosis venosas profundas I80, I80.3, I81, I82, I87.0.
- Embolias (arteriales) pulmonares I26, Z29.2.
- Insuficiencia renal definida por filtrado según el MDRD < 60 ml/min/1.733 m². N06, N13, N17, N18, N19, N25, N26, N27, N28, N31, N32, N35, N36, N39.8, N39.9, R39.2, T19.8, T19.9, Z90.5, Z90.6, Z94.0.
- Microalbuminuria definida por cociente albumina/creatinina entre 30-300 mg /g de creatinina
- Proteinuria N39.2.
- Hipertensión arterial definida como PAS mayor o igual a 140 mmHg y/o PAD mayor o igual a 90 mmHg o inicio de toma de antihipertensivos.
- otros de interés

d) Variables

a. Definición de las variables

Variable dependiente: evento cardiovascular

Variable independiente: diabéticos que toman o no Aspirina

b. Medición de las variables y registro de valores

Puesto que estamos trabajando con variables cualitativas o categóricas, los valores que pueden tomar son dos en el caso de la variable dependiente: sí presenta evento cardiovascular o no lo presenta; y también puede tener dos valores la variable independiente: diabético que sí toma Aspirina o diabético que no toma Aspirina.

e) Estrategia de análisis estadístico

a. Procesamiento de datos

Se comprobarán computarizadamente todos los datos guardados durante la investigación. Una vez depurada la matriz de datos se realizará un *fichero depurado (clean file)* y se convertirá la matriz de datos en un fichero de *solo lectura*. Así no se podrá modificar ningún valor durante la fase de análisis. El análisis estadístico se realizará con el **paquete estadístico SPSS**.

b. Descripción del análisis estadístico

Como se trata de relacionar variables cualitativas o categóricas, y en este caso las dos variables tienen dos categorías, se utilizará el **test exacto de Fisher**. En SPSS se seleccionará el test Chi-Cuadrado y al introducir una tabla de contingencia 2x2, automáticamente aparecerá el test exacto de Fisher.

f) Estrategia de búsqueda bibliográfica(brevemente)

En **PubMed** se realizó la búsqueda: “Diabetes Mellitus, Type 2 AND Aspirin AND Cardiovascular Diseases AND Primary Prevention”. Los filtros que se usaron fueron: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews.

También se introdujo en la búsqueda el estudio **ESCARVAL** (Estudio **CARDiometabólico VALenciano**), realizado en la Comunidad Valenciana (2010-2019).

5) CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO

El estudio se iniciará en Octubre de 2018. (Ver apartado de “Cronograma y Organización del Estudio”).

6) LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS (cómo se controlan)

- La limitación del estudio puede ser debida a la **falta de registro en la Historia Clínica Electrónica tanto en OMI como en SELENE por parte de los profesionales sanitarios por falta de formación**, así como la **falta de actualización del conocimiento en la patología cardiovascular**.

Por tanto, para garantizar la puesta al día en materia cardiovascular y mejorar el registro de la Historia Clínica Electrónica, todos los colaboradores clínicos seleccionados deben realizar **cursos** de actualización en dichos conocimientos, porque aunque se trate de un estudio retrospectivo, los colaboradores podrían recopilar datos del paciente que no están registrados correctamente en la Historia Clínica Electrónica.

- El estudio podría tener un **sesgo de selección por pérdidas en el seguimiento**. La evitación de este sesgo depende en gran medida de que el investigador conozca las fuentes de sesgo potenciales. Otro posible sesgo que podría tener sería el **sesgo de información debido a error en la clasificación o criterios diagnósticos incorrectos** por parte de los profesionales sanitarios lo que produciría una limitación del estudio como ya he comentado en el punto anterior, y se controlaría como ya he mencionado antes.

7) PROBLEMAS ÉTICOS

- **Modelo de Consentimiento Informado** (se adjunta en un anexo).
- **Métodos utilizados para minimizar los posibles riesgos principales**

El estudio se va a realizar conforme a las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

Es un estudio naturalístico en la práctica clínica habitual, por tanto sin ninguna intervención sobre el individuo. El individuo no va a tener **ningún riesgo sobreañadido** por participar en el estudio ya que su inclusión no conlleva práctica diagnóstica, evaluadora o terapéutica adicional a la que ya tiene el paciente.

- **Ley de protección de datos:**

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes derivados de OMI y SELENE durante el estudio, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a una clave única y sin sentido fuera del contexto.

Los datos del estudio se tratarán conforme al nuevo Reglamento General de Protección de Datos (GDPR), el marco regulatorio más estricto hasta el momento.

La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, solamente la citada clave no identificable por la que no será posible desvelar su identidad.

- **Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes del estudio**

Los pacientes diabéticos como posibles beneficios pueden obtener el adquirir el conocimiento sobre si tomando Aspirina está previniendo un posible evento cardiovascular.

8) PLAN DE EJECUCIÓN

Queda reflejado en los apartados “Diseño y métodos”, “Calendario previsto para el estudio” y “Cronograma y organización del estudio”.

9) CRONOGRAMA Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

CRONOGRAMA:

FECHA	EJECUCIÓN
15-18 Febrero 2018	Elección del tema, formulación de la pregunta PICO, Búsqueda bibliográfica, elaboración de la Introducción y los Antecedentes.
1-16 Marzo 2018	Elaboración de la Hipótesis y Objetivos (generales y específicos del estudio).
17 Marzo- 1 Abril 2018	Elaboración "Aplicabilidad y Utilidad de resultados".
2-22 Abril 2018	"Diseño y Métodos": a) Tipo de diseño y estudio; b) Población: muestra; Criterios de inclusión y exclusión; Muestreo; Tamaño de la muestra; Procedencia de los sujetos; c) Método de recogida de datos; d) Variables: Definición, Medición y Registro; e) Estrategia de análisis; f) Estrategia de búsqueda bibliográfica.
23-29 Abril 2018	Elaboración del Calendario previsto para el estudio.
30 Abril-6 Mayo 2018	Elaboración de "Limitaciones y Sesgos del estudio".

7 Mayo-13 Mayo 2018	Problemas éticos: a) Consentimiento informado; b) Beneficios que pueden obtener los participantes; c) Protección de los datos según ley vigente.
14-20 Mayo 2018	Elaboración "Cronograma y organización del estudio".
21-27 Mayo 2018	Presupuesto económico.
28 Mayo-3 Junio 2018	Bibliografía y Anexos. Presentación al CEIC.
4-10 Junio 2018	Revisión y corrección de todo el TFM.
11-24 Junio 2018	Envío del TFM a la Secretaria (el tutor tiene que remitir el Anexo II antes del 24).
25 Junio-7 Julio 2018	Elaboración de la Presentación (máximo 15 diapositivas en PPT) y Defensa del TFM.
Octubre 2018	Inicio del Trabajo de Campo
Nov. '18 –Mayo 2020	Reclutamiento de ambas cohortes
Mayo-Diciembre '20	Evaluación del reclutamiento y cumplimentación
Enero-Julio 2021	Análisis de datos
Agosto-Sept. 2021	Presentación de resultados
Octubre 2021	Publicaciones en Congresos

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

- Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad:
 - **Comité Científico:** Integrado por los colaboradores médicos que van a participar en el estudio y por una Secretaria administrativa. Responsabilidad: Diseño, evaluación, análisis, interpretación y publicación de los resultados. Garantizar la calidad en la recogida de las variables. Garantizar la confidencialidad y calidad de los datos. Información al paciente y recogida del consentimiento informado del paciente.
 - **Grupo de trabajo de Acceso a Bases de Datos:** Responsabilidad: Recabar y obtener datos de los registros externos que puedan ligarse

a OMI-AP y SELENE. Solicitar los permisos para el acceso a las mismas.

- **Grupo de trabajo de Publicaciones y Comunicaciones:** Responsabilidad: Establecer normas para Publicaciones, dirigirlas y supervisarlas. Proponer Congresos para la publicación de resultados.
- **Grupo de trabajo de Eventos Cardiovasculares:** Responsabilidad: Establecer los mecanismos para comprobar la calidad de los datos de eventos CV.
- **Grupo de trabajo de Control de Calidad:** Responsabilidad: Establecer normas para verificar la calidad de los Registros.
- **Grupo de trabajo de Datos y Estadística:** Responsabilidad: Generar la información básica y preparación de las bases de datos.
- **Grupo de trabajo de enlace con Colaboradores clínicos:** Responsabilidad: Selección y contacto permanente con los médicos participantes. Preparación de reuniones al inicio y durante el estudio. Vigilancia de la continuidad.
- **Grupo de trabajo de Financiación:** Responsabilidad: Facilitar el soporte económico del estudio.
- **Grupo de trabajo de Formación:** Responsabilidad: Mantener la formación de los médicos participantes.
- **Grupo de trabajo de enlace con la Secretaria:** Responsabilidad: Establecer continua relación con la Secretaria, actas y ordenes del día para las siguientes reuniones, así como almacenamiento y custodia de todos los documentos que se generen.

- Instalaciones, instrumentación:

El estudio se realizará en las instalaciones y con el personal del Servicio Murciano de Salud. No se precisa de instrumentación.

10) PRESUPUESTO ECONÓMICO

La financiación del estudio se realizará a través de:

- Recursos Humanos y materiales de la Consejería de Sanidad
- Becas de Consejería de Sanidad
- Becas de Industria farmacéutica mediante convenios específicos
- Becas de la FFIS (Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia).

En el presupuesto se incluye:

- Recursos Humanos: sueldo de los investigadores. Estimo un sueldo anual de 6.000€ por cada investigador.
- Bienes y Servicios: compra de Material Inventariable (equipos informáticos, etc.), Material Fungible (papelería, material informático, fotocopias, etc.) y Otros Gastos (libros, contratación para la prestación de un servicio, impresión de póster, inscripciones a Congresos, traducciones, costes de publicación en Revistas especializadas para la publicación de resultados etc.)
- Viajes y Dietas: Viajes con sus correspondientes dietas para asistir a cursos de aprendizaje relacionados con el proyecto, reuniones de trabajo, recogida de datos, presentación de resultados en Congresos, estancias de formación en otros centros, etc. La asistencia a Congresos será para un único comunicante del equipo. Estimo unos 1800 € para cada Congresista.

En total se estima aproximadamente un presupuesto de unos 60.000€ (20.000€/año)

11) BIBLIOGRAFÍA

1. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017 Feb 14;135(7):659-670. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760. Epub 2016 Nov 15.

PMID: 27881565 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, White S, Hill L, Oulhaj A, Coleman RL, Holman RR. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes.

Diabet Med. 2016 Feb; 33(2):224-30. doi: 10.1111/dme.12828. Epub 2015 Jul 14.

PMID: 26043186 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Derosa G, Mugellini A, Pesce RM, D'Angelo A, Maffioli P. A study about the relevance of adding acetylsalicylic acid in primary prevention in subjects with type 2 diabetes mellitus: effects on some new emerging biomarkers of cardiovascular risk.

Cardiovasc Diabetol. 2015 Jul 30;14:95. doi: 10.1186/s12933-015-0254-8.

PMID: 26223257 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:2510-2520

doi: 10.1001/jama.2014.15690. PubMed.

- Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, Valls-Roca F, Sanchis-Domenech C, Fernandez-Gimenez A, Perez-Navarro A, Bertomeu-Martinez V, Bertomeu-Gonzalez V, Cordero A, Pascual de la Torre M, Trillo JL, Carratala-Munuera C, Pita-Fernandez S, Uso R, Durazo-Arvizu R, Cooper R, Sanz G, Castellano JM, Ascaso JF, Carmena R, Tellez-Plaza M; ESCARVAL Study Group.

Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study.

PLoS One. 2017 Oct 18;12(10):e0186196. doi: 10.1371/journal.pone.0186196. eCollection 2017.

6. Gilani F, Majumdar SR, Johnson JA, Tsuyuki RT, Lewanczuk RZ, Spooner R, Simpson SH. Adding pharmacists to primary care teams increases guideline-concordant antiplatelet use in patients with type 2 diabetes: results from a randomized trial.

Ann Pharmacother. 2013 Jan;47(1):43-8. doi: 10.1345/aph.1R552. Epub 2013 Jan 16.

PMID: 23324512 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7. Rosiak M, Postuła M, Kapłon-Cieślicka A, Trzepla E, Filipiak KJ, Członkowski A, Opolski G. The effect of doubling the dose of acetylsalicylic acid (ASA) on platelet function parameters in patients with type 2 diabetes and platelet hyperreactivity during treatment with 75 mg of ASA: a subanalysis of the AVOCADO study.

Kardiol Pol. 2013;71(6):552-7. doi: 10.5603/KP.2013.0056.

PMID: 23797426 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8. Gil-Guillen V¹, Orozco-Beltran D, Redon J, Pita-Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, Valls F, Fluixa C, Fernandez A, Martin-Moreno JM, Pascual-de-la-Torre M, Trillo JL, Durazo-Arvizu R, Cooper R, Hermenegildo M, Rosado L. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia.

BMC Public Health. 2010 No 22; 10:717. doi: 10.1186/1471-2458-10-717. PubMed.

Author information: 1. University Miguel Hernandez, Department of Clinical Medicine, San Juan de Alicante, Spain.

9. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Sakuma M, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y; JPAD Trial Investigators. Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial.

Circ J. 2012;76(6):1526-32. Epub 2012 Mar 23.

10. Macchia A, Laffaye N, Comignani PD, Cornejo Pucci E, Igarzabal C, Scazziota AS, Herrera L, Mariani JA, Bragagnolo JC, Catalano H, Tognoni G, Nicolucci A. Statins but not aspirin reduce thrombotic risk assessed by thrombin generation in diabetic patients without cardiovascular events: the RATIONAL trial.

PLoS One. 2012;7(3):e32894. doi: 10.1371/journal.pone.0032894. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22470429 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am J Cardiovasc Drugs. 2014 Dec 12

12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.

13. Hennekens ChH. Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. This topic last updated: Jul 28, 2014. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.

14. Dynamed Editorial Team. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. Updated 2014 Dec 22. Accesible desde Dynamed: www.ebscohost.com/dynamed.

15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.

12) ANEXOS

Se Anexan Consentimiento Informado y Comunicación de presentación del proyecto al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica).

FIRMADO:

ANEXOS:

Consentimiento Informado:



Documento de
Microsoft Word

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, declaro que

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- He expresado libremente mi conformidad para participar en el estudio y para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Murcia, 06 de junio de 2018

Estimado Investigador: **DRA. ELISA MENDEZA GÓMEZ.**

Comunicamos que su proyecto titulado: "EFFECTIVIDAD DE LA TOMA DE ASPIRINA EN PACIENTES DIABÉTICOS COMO PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES", ha sido presentado en este Comité con fecha de **06 de junio de 2018**, dando validez a la entrada del mismo e informándole que será evaluado en la próxima Reunión, prevista para el 27 de junio de 2018.

Atentamente,

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer