



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Predictores de recurrencias clínicas de fibrilación auricular en el seguimiento de pacientes con síndrome coronario agudo y fibrilación auricular se novo.

Alumno: Vázquez Andrés, David José

Tutor académico: García Honrubia, Antonio

Curso: 2017/2018



RESUMEN

Introducción y objetivos: La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en nuestro medio. En ocasiones se presenta como complicación durante el ingreso por síndrome coronario agudo en pacientes que no la presentaban previamente dificultando el manejo y el pronóstico tanto a corto como a largo plazo. Se ha descrito una alta incidencia de recurrencias de fibrilación auricular en el seguimiento de estos pacientes, presentando una mayor tasa de ictus aquellos que presentaban recaídas. Existe poca literatura sobre este grupo especial de población con síndrome coronario agudo y casi toda la información es en comparativa con pacientes que presentan fibrilación auricular previa o pacientes que se mantienen en ritmo sinusal. Dada la escasa evidencia planteamos un estudio dirigido a conocer factores predictores de recurrencias de fibrilación auricular en este grupo de pacientes y si estas recurrencias se asocian a otros eventos cardiovasculares.

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional y unicéntrico con una primera fase de diseño transversal descriptivo para conocer las características de los pacientes con síndrome coronario agudo y fibrilación auricular de novo. Posteriormente se realizará una cohorte retrospectiva para relacionar la incidencia de recurrencias clínicas de fibrilación auricular y la aparición de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento.

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular. Síndrome coronario agudo. Cardiopatía isquémica. Arritmia. Cardiología clínica.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in our environment. Occasionally, it presents as a complication during admission due to acute coronary syndrome in patients who did not present it previously, making the management and the short-term and long-term prognosis difficult. A higher incidence of atrial fibrillation recurrence has been described in the follow-up of these patients, pointing at a higher stroke rate. There is little literature on this special group of people with acute coronary syndrome and almost all the information is in comparison with patients who have had atrial fibrillation previously or patients who remain in sinus rhythm. Given the scarce evidence, we propose a study aimed at knowing predictors of atrial fibrillation recurrence in this group of patients and if these are associated with other cardiovascular events.

Material and Method: This an observational unicentric study with a first phase of descriptive transversal design to know the characteristics of patients with acute coronary syndrome and new onset atrial fibrillation. Subsequently, a retrospective cohort will be conducted to show the relationship between the clinical recurrence of atrial fibrillation and the occurrence of MACE events in the follow-up.

KEYWORDS

Atrial Fibrillation. Acute Coronary Syndrome. Ischemic Heart Disease. Arrhythmia. Clinical Cardiology,



ÍNDICE

RESUMEN.....	3-4
ABREVIATURAS.....	8
ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	9-10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
-Diseño.....	13
- Ámbito y tiempo del estudio.....	13-14
-Población de estudio.....	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Tamaño de la muestra y tipo de muestreo.....	15
-Fuente de información y recogida de datos.....	15
-VARIABLES A ESTUDIO.....	16-21
-Periodo de observación.....	21
-Análisis de datos y consideraciones estadísticas.....	21
-Dificultades y Limitaciones.....	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
PLAN DE TRABAJO.....	24
-Etapas del desarrollo.....	24

-Cronograma de actividades	24
-Distribución de tareas.....	25
-Medios disponibles para la realización del proyecto.....	25
-Experiencia del equipo investigador	26
-Marco estratégico.....	26
-Presupuesto.....	27
CONFLICTO DE INTERESES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29-30
ANEXOS.....	31-38



ABREVIATURAS

SCA	Síndrome coronario agudo
FA	Fibrilación auricular
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Electrocardiograma
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
DACI	Derivación aortocoronaria con injerto
CVE	Cardioversión eléctrica
AVK	Antivitamina K
ACOD	Anticoagulante oral directo
IAM	Infarto agudo de miocardio
ECM	Eventos cardiovasculares mayores



ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente en nuestro entorno. En muchas ocasiones aparece en pacientes con síndrome coronario agudo dificultando su manejo tanto en unidades coronaria como en plantas de hospitalización de cardiología. Pese a disponer de guías tanto para la fibrilación auricular como de síndrome coronario agudo el manejo de estos pacientes no está del todo esclarecido y se apoya en indicaciones con bajo nivel de evidencia apoyadas generalmente por consenso de expertos (1,2). Hasta un 10-15% de los pacientes que ingresan por SCA presentan FA y ésta se asocia a un peor pronóstico a corto y largo plazo (3–5). En muchas ocasiones, la coexistencia de ambas patologías en un mismo paciente hace necesaria la combinación de actitudes terapéuticas recomendadas para cada una de las patologías individuales, complicando el manejo de estos pacientes (6).

Un grupo de especial interés son los pacientes que presentan el primer episodio de FA asociado al ingreso por SCA (7). Se han propuesto varios mecanismos que pueden justificar la aparición de FA asociado al evento isquémico, como puede ser la isquemia auricular (8–10). Sin embargo, este podría no ser el mecanismo responsable en la mayoría de los pacientes, ya que en muchos casos la fibrilación auricular es previa al evento isquémico o aparece muchos días después del mismo. Una estrategia extendida entre los clínicos ha sido “obviar” la FA cuando se asumía que ésta era secundaria al evento isquémico agudo (11), siguiendo lo sugerido por algunos grupos en tipos especiales de FA como en la que se presenta en el postoperatorio de cirugía cardiaca (12). Sin embargo, se ha reportado un peor pronóstico en el seguimiento, y una mayor tasa de ictus, entre los pacientes con SCA y FA de novo (13–16).

Actualmente, siguen existiendo dudas sobre el manejo de este escenario clínico, sobre todo, en lo que concierne a la necesidad de anticoagulación a largo plazo. Conocer los factores asociados a recurrencias de FA en el seguimiento de estos pacientes y si estas se asocian a eventos clínicos podría aportar valiosa información para optimizar las decisiones terapéuticas. Por ello, se plantea el siguiente estudio en el que se pretende

evaluar los factores clínicos asociados a recurrencias de FA en pacientes con SCA y FA de novo y el impacto pronóstico de dichas recurrencias.

El objetivo de este estudio es detectar a pacientes con mayor riesgo definiendo aquellos que presentan más probabilidad de recurrencias de fibrilación auricular. De esta forma podremos decidir en qué pacientes debemos realizar un seguimiento más estrecho y cuales se benefician más de terapias antitrombóticas más agresivas intentando disminuir la incidencia de ictus. En un segundo tiempo se intentará relacionar las recurrencias con eventos cardiovasculares mayores.



HIPÓTESIS

Hipótesis principal:

- En pacientes con SCA y FA de novo existen diferencias en la incidencia de recurrencias clínicas de FA en función de características del paciente, del SCA y de la FA.

Hipótesis secundaria:

- En pacientes con SCA y FA de novo la aparición de recurrencias clínicas de fibrilación auricular en el seguimiento se asocia a una mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores.



OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Identificar los factores predictores de recurrencias clínicas de FA en pacientes con SCA que presentan FA de novo.

Objetivo secundario:

- Comparar la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con SCA y FA de novo en función de si presentan recurrencias clínicas de FA en el seguimiento.

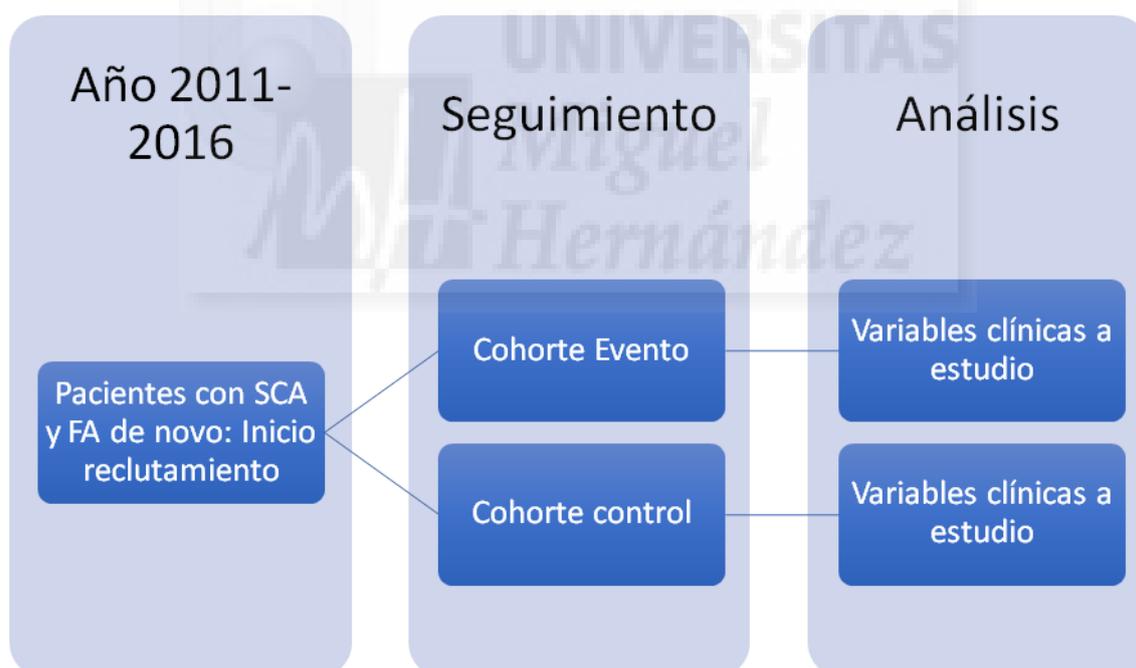


MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio observacional y unicéntrico en el que se empleará en una primera fase un diseño transversal descriptivo para conocer las características de los pacientes con SCA y FA de novo, y en una segunda fase un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende valorar la incidencia de recurrencias clínicas de fibrilación auricular y la aparición de ECM en el seguimiento. El estudio se basa en el registro Rescamur. Se trata de un registro de pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo en el Hospital Virgen de la Arrixaca. El estudio fue aprobado por el comité ético local como que se muestra en el anexo 1.

Figura 1. Diseño del estudio.



Ámbito y tiempo del estudio

El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la ciudad de El Palmar, a unos 10 km de la ciudad de Murcia. Cuenta con 919 camas hospitalarias, 27 quirófanos y 12 paritorios, que prestan servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 550000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla,

Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar. Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: cirugía cardiovascular y torácica, cirugía cardíaca infantil, cirugía plástica y quemados, cirugía y pediatría neonatológica, neurocirugía y coordinación y actividad de trasplantes. Respecto al servicio de Cardiología, actualmente está constituido por 28 facultativos adjuntos y 15 residentes. El servicio está compuesto de 4 secciones: Clínica, Hemodinámica, Imagen cardíaca y Electrofisiología y arritmias.

En la labor asistencial de pacientes con síndrome coronario agudo, además del servicio de cardiología que es el que se encarga del manejo en planta y el seguimiento; cumple un papel fundamental el servicio de medicina intensiva del que depende la unidad coronaria por la que pasan la mayoría de los pacientes aquejados de esta patología. Ésta cuenta con 32 camas a su cargo para las que cuentan con el trabajo de 20 facultativos adjuntos y 12 residentes.

Población de estudio

La población del estudio estuvo constituida por pacientes consecutivos que ingresan por SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (España) entre enero de 2011 hasta diciembre de 2016 (6 años) y que presentan fibrilación auricular no conocida previamente durante el ingreso.

Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresan por SCA a los que se les diagnostica FA no conocida previamente.

Criterios de exclusión

- Muerte durante el ingreso por síndrome coronario agudo.
- Persistencia de FA al alta.
- Pacientes que no firman el consentimiento informado.

Tamaño de la muestra y tipo de muestreo

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat en su versión 4.2 (Epidat: programa para análisis epidemiológico de datos. Versión 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en:

<http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>

Calculamos el tamaño muestras aceptando un riesgo alfa del 0,05 y un riesgo beta del 0,2 para un contraste bilateral con una desviación estándar de 5 y una estimación de pérdidas del seguimiento del 5% calculándose una incidencia de recurrencias clínicas de FA del 10% (16).

Se precisaban por tanto usando EpiDat un total de 172 sujetos que han presentado el evento final a estudio (recurrencia clínica de fibrilación auricular).

Fuente de información y recogida de datos

Para la recogida de datos y la inclusión se usará la información recogida en la historia clínica electrónica del hospital de inclusión y en los centros de atención primaria de las áreas de salud correspondientes a este hospital. Para ello se utilizarán los siguientes programas informáticos, proporcionados por el Servicio Murciano de Salud: Ágora Plus®, Syngo®, SELENE® y Xcelera®. Para el seguimiento se usará asimismo la información recogida en la historia clínica electrónica y para evitar pérdidas de información se contactará vía telefónica con los pacientes si fuera necesario o con familiares en caso de defunción. La recogida de los datos extraídos se realizará sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito. Este cuaderno contiene precodificadas las variables de estudio.

VARIABLES A ESTUDIO

A. Variables administrativas y de gestión

- **Número de historia clínica:** variable cuantitativa discreta. Número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital.
- **Fecha de ingreso:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha del ingreso en el hospital por síndrome coronario agudo. Se considerará la fecha de inclusión en el registro.
- **Fecha de alta:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Fecha en la que se firma el informe de alta.

B. Variables sociodemográficas

- **Fecha de nacimiento:** variable tipo fecha (DD-MM-AA). Día, mes y año de nacimiento del paciente. Se utilizará para el cálculo de la edad al ingreso.
- **Edad:** variable cuantitativa continua. Edad del paciente en años en el momento de ingreso. Se calculará como la diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino). Sexo del paciente.

C. Factores de riesgo cardiovascular

- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Antecedente de hipertensión arterial definido como tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones.
- **DM:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Antecedente de DM definido como glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL, hemoglobina glicosilada superior a 6,5%, tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o antecedentes de DM en la historia clínica.
- **Dislipemia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Antecedente de dislipemia definido como colesterol total mayor de 200 mg/dl, LDL mayor

de 190 mg/dl, antecedentes de dislipemia en la historia o tratamiento con estatinas, ezetimiba o inhibidores de los PCSK9.

- **Hábito tabáquico:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como consumo de tabaco en el mes previo al ingreso.
- **Antecedentes de cardiopatía isquémica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/ No). Definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario.

D. Comorbilidades

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatadores crónicos.
- **Vasculopatía periférica:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Historia previa de claudicación intermitente, estenosis carotídea, placa aórtica o enfermedad vascular coronaria.
- **Enfermedad cerebrovascular:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como historia previa de AIT o ictus isquémicos previos.
- **Cirugía cardíaca previa:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como necesidad de cirugía cardíaca previa ya fuera por valvulopatía y/o cirugía de revascularización coronaria. Quedan excluidos procedimientos sobre pericardio o corrección de cardiopatías congénitas.
- **Anemia:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como hemoglobina primera analítica de ingreso inferior a 12 g/dl, tratamiento con suplementos de hierro o necesidad de transfusión de algún concentrado de hematíes en el último mes.
- **Angioplastia previa:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como necesidad de intervencionismo coronario percutáneo previo con o sin implante de stent.
- **Insuficiencia cardíaca:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica.

- **Enfermedad renal crónica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI.

E. Variables clínicas

- **Síndrome clínico isquémico:** Variable cualitativa politópica (angina inestable/IAMSEST/IAMCEST). Clasificación del síndrome clínico por el que ingresa el paciente. Para su descripción se usarán los criterios recogidos en las guías de práctica clínica correspondientes (2).
- **FA al ingreso:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de FA en el primer ECG que se registra del paciente. Definimos la fibrilación auricular como intervalos R-R totalmente irregulares sin presencia de ondas P en la tira de ECG.
- **Lugar de la FA:** Variable cualitativa politópica (Urgencias/UCI/planta). Lugar donde ocurre el primer episodio de fibrilación auricular. En aquellos pacientes que en la atención hospitalaria se encuentren en FA se considerará que se produce en el ámbito de urgencias.
- **Duración de la FA:** Variable cuantitativa discreta (<24 horas/24-48 horas/>48 horas). Duración total del primer episodio de fibrilación auricular. En pacientes que presentan FA en el primer ECG se considerará que la arritmia comienza en el momento de realización de éste. En caso de recurrencias durante el ingreso no se tendrán en cuenta y se tomarán como recurrencias.
- **FA asociada a DACI:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la aparición de la arritmia en quirófano o en las primeras 72 horas tras ésta.
- **FA asociada a ICP:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la aparición de la FA en las 72 horas posteriores a la realización de la angioplastia.
- **Relación con la revascularización:** Variable cualitativa dicotómica (prerrevascularización/postrevascularización). Relación del episodio de fibrilación auricular con la estrategia de revascularización.

- **Revascularización quirúrgica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se sigue una estrategia quirúrgica de revascularización para tratar el evento isquémico.
- **Revascularización percutánea:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se sigue una estrategia percutánea de revascularización para tratar el evento isquémico.
- **Trombolisis:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se realiza trombólisis como tratamiento del evento isquémico.
- **Reversión con CVE:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se realiza una cardioversión eléctrica para lograr control del ritmo. Solo se recoge la realización y no la eficacia.
- **Reversión con Amiodarona intravenosa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se utiliza amiodarona para lograr el control de la arritmia. Solo se recoge el uso de amiodarona y no la eficacia.
- **Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la presencia de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca derecha o izquierda durante la hospitalización.

F. Escalas de riesgo

- **Killip al ingreso:** Variable cuantitativa discreta de 1 a 4 puntos. Escala de puntuación. Compuesta por unos ítems que se valorarán como se adjunta en el anexo 2.
- **CHA₂DS₂-VASc:** variable cuantitativa discreta de 0 a 9 puntos. Escala de puntuación. El cálculo de la puntuación se realizará mediante el sistema de puntuación descrito en el anexo 3.

G. Variables ecocardiográficas

- **Fracción de eyección de ventrículo izquierdo:** Variable cuantitativa continua. Fracción de eyección estimada mediante ecocardiografía por método Simpson. Será expresada en porcentaje según la ecocardiografía realizada durante el ingreso o en su defecto en los 3 meses posteriores.

H. Tratamiento médico al alta

- **Aspirina al alta:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de aspirina en el informe de alta.
- **Inhibidores de la P2Y12 al alta:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de algún inhibidor de la P2Y12 en el informe de alta (Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel).
- **Tratamiento anticoagulante:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de algún anticoagulante ya sea oral o parenteral en el informe de alta (Heparinas, ACOD o AVK).
- **Bloqueadores beta:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de betabloqueantes en el informe de alta.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina en el informe de alta.
- **Antialdosterónicos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de antagonistas de los receptores de la aldosterona en el informe de alta.
- **Diuréticos de asa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de diuréticos de asa en el informe de alta.
- **Amiodarona:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de amiodarona en el informe de alta.
- **Digoxina:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como la prescripción de digoxina en el informe de alta.

I. Variables en el seguimiento

- **Recurrencia clínica de FA:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de la recurrencia clínica de FA:** variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **ECM en el seguimiento:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha del ECM en el seguimiento:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).

Periodo de observación

Se establecerá como fecha de inicio de seguimiento el día del ingreso que motivó la inclusión en el estudio. Se establecerá una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (31 de Diciembre de 2017). Para los pacientes fallecidos durante el seguimiento la fecha fin de estudio será la fecha de muerte.

Análisis de datos y consideraciones estadísticas

Se analizó si las variables cuantitativas se ajustaban a una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las que seguían una distribución no normal, se expresaron como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y porcentaje. Se compararon las características de la población en función de la presencia o no de recurrencias de FA en el seguimiento mediante el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y mediante el test de la X^2 de Pearson para las variables cualitativas. La asociación independiente entre las variables estudiadas y la aparición de recurrencias clínicas de FA en el seguimiento se analizó mediante análisis de regresión multivariado de Cox. En dicho análisis se incluyeron las variables con valor de $P < 0.10$ en el análisis univariado. La asociación entre las recurrencias clínicas de FA y los eventos adversos cardiovasculares mayores se analizó mediante análisis de regresión logística binaria. Todos los valores de $P < 0,05$ se aceptaron como estadísticamente significativos. Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Dificultades y Limitaciones

La principal limitación de este trabajo reside en su carácter observacional lo que no permite establecer relaciones de causalidad y hace que los futuros resultados deban ser valorados con precaución. Debido al diseño retrospectivo del estudio y a que la información se basa en la historia clínica, algunas de las variables del estudio podrían no ser recogidas en todos los pacientes. Un tamaño muestral reducido y el hecho de que solo se incluyan pacientes de dos áreas de salud españolas podría limitar la validez externa de los resultados. Además, no se tendrá en cuenta los cambios en el tratamiento o nuevas intervenciones sobre los pacientes que pueden modificar la probabilidad de recurrencias de fibrilación auricular. Al tratarse de recurrencias clínicas no se registrarán episodios asintomáticos de significación desconocida que podrían interferir en los resultados. Las diferencias en las características basales de los pacientes influyen en la elección de tratamiento siendo este motivo fuente de sesgo. En nuestro estudio intentaremos controlar los factores de confusión a través de análisis de regresión de Cox multivariante pero siempre queda la posibilidad de que no se tengan en cuenta todos los factores de confusión necesarios.

ASPECTOS ÉTICOS

El consentimiento informado que se muestra en el anexo 4 se obtendrá de todos los pacientes que participen en el estudio. El consentimiento será otorgado de forma libre conforme a lo previsto en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente. La investigación se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y según las normas de las Buenas Prácticas Clínicas, y los requisitos legales pertinentes. Al tratarse de un estudio observacional no se espera que la participación de los pacientes pueda conllevar riesgo alguno, más que el habitual de la enfermedad y del tratamiento habitual. Se seguirán las normas de seguridad y confidencialidad propias de estos tipos de estudio. El tratamiento de los datos de carácter personal en este estudio se rigen por la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre. El investigador asegura el derecho a la intimidad de los pacientes y velará porque se cumpla en todo momento lo establecido en la ley orgánica y el Real Decreto 1720/2007, del 21 de diciembre. Para ello, en los cuadernos de recogida de datos no se pondrá el nombre del paciente, sino un código de identificación, y será el investigador quien mantendrá un registro de inclusión de pacientes con su información. Se mantendrá en todo momento la confidencialidad de los documentos generados en el estudio. Los pacientes firmarán un documento que se muestra en el anexo 4 acompañado de una hoja informativa que se adjunta en el anexo 5 donde se explica que sus datos son confidenciales.

PLAN DE TRABAJO.

Etapas del desarrollo

- 1) Búsqueda bibliográfica para conocer cuál era el estado de la cuestión.
- 2) Análisis la aplicabilidad del proyecto
- 3) Identificación los pacientes del registro para el estudio.
- 4) Recogida de datos del seguimiento.
- 5) Realización de análisis estadísticos.
- 6) Interpretación de los datos.
- 7) Obtención de conclusiones.
- 8) Redacción de informe final.
- 9) Divulgación de contenidos.

Figura 2. Cronograma de actividades.

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Búsqueda bibliográfica	■									
Análisis de aplicabilidad del proyecto		■								
Identificación de pacientes			■							
Recogida de datos				■	■					
Análisis estadístico						■				
Interpretación de los datos							■			
Obtención de conclusiones								■		
Redacción de informe final									■	
Divulgación de contenidos										■

Distribución de tareas

Investigadores principales:

- David José Vázquez Andrés, quien se encargará de la recogida de datos, diseño del proyecto, análisis de los resultados, elaboración del informe final y posterior publicación.
- Pedro José Flores Blanco, encargado del análisis de datos, dirigir y supervisar el proyecto.
- Sergio Manzano Fernández, encargado de dirigir y supervisar el proyecto.

Investigadores colaboradores:

- Ginés Elvira Ruiz, que se encargará de la recogida de datos.
- Miriam Gómez Molina, que se encargará de la recogida de datos.
- Ana Isabel Rodríguez Serrano, que se encargará de la recogida de datos.
- Francisco Arregui Montoya, que se encargará de la recogida de datos.

Medios disponibles para la realización del proyecto

Los datos del registro de SCA del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca están disponibles para los investigadores que participan en dicho registro. Los datos sobre los eventos clínicos del seguimiento fueron recogidos por personal entrenado de las aplicaciones Ágora Plus®, y SELENE® pertenecientes al sistema informático del Servicio Murciano de Salud.

Para la recogida de datos se encuentra a disposición del personal facultativo del hospital despacho médicos y con equipos informáticos para uso asistencial y de investigación. Para el análisis de datos se dispone en el servicio de Cardiología de un ordenador de uso exclusivo para investigación que pueden usar los miembros del servicio sin restricción.

Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) disponible para todo el personal facultativo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca si se accede desde la intranet de dicho hospital.

Experiencia del equipo investigador

Sergio Manzano Fernández: Licenciado en Medicina por la Universidad de Murcia. Médico especialista en Cardiología. Doctor por la Universidad de Murcia con nota final Sobresaliente Cum Laude. Profesor Contratado Doctor de la Universidad de Murcia. Más de 90 trabajos científicos publicados en revistas nacionales e internacionales indexadas (Journal of American College of Cardiology, Chest, European Heart Journal, American Journal of Cardiology, Journal of Cardiac Failure, Clinical Cardiology, International Journal of Cardiology, Revista Española de Cardiología, etc.). Más de 200 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

Pedro José Flores Blanco: Licenciado en Medicina por la Universidad de Murcia. Médico especialista en Cardiología. Doctor por la Universidad de Murcia con nota final Sobresaliente Cum Laude. 23 trabajos científicos publicados en revistas nacionales e internacionales indexadas (American Journal of Cardiology, Journal of Cardiac Failure, Clinical Cardiology, International Journal of Cardiology, Revista Española de Cardiología, etc.). Más de 100 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

David José Vázquez Andrés: Licenciado en Medicina. Residente de 3º año de Cardiología en Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Marco estratégico

El estudio actual trata de dilucidar si existen factores predictores de recurrencias clínicas de fibrilación auricular en los pacientes que presentan FA de novo durante el síndrome coronario agudo. Conociendo dichos factores se podrá identificar un perfil de paciente que posiblemente se beneficien de una estrategia de seguimiento y tratamiento diferente con el objetivo de mejorar su pronóstico. En un segundo tiempo se intentará conocer si las recurrencias previenen eventos ECM.

Presupuesto

El registro de SCA del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca no recibe financiación ya que los investigadores principales y colaboradores no recibieron honorarios por su participación. Las variables de dicho registro (así como las determinaciones de INR) se obtuvieron del proceso asistencial normal de los pacientes en Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). Solo se anticipan gastos para la difusión de los resultados del estudio (comunicaciones a congreso nacional y gastos de publicación) cuya suma ascienden a 1800€.

Tabla 1. Resumen de gastos.

Recogida de datos	800€
Análisis de datos	200€
Paquete informático para el análisis estadístico	0€
Publicación del protocolo en una revista nacional	300€
Publicación de Trabajo Final de Máster	300€
Comunicación a congreso nacional	600€
Publicación de resultados en revista internacional	600€
Total	2800€

CONFLICTO DE INTERESES.

El equipo investigador declara que no existen conflictos de intereses con la realización de este trabajo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.
3. Almendro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira JC, Muñoz-Calero B, Garcia-Alcantara A, Reina-Toral A, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: Results from the ARIAM registry. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2014 Jun 17;3(2):141–8.
4. Hersi A, Alhabib KF, Alsheikh-Ali AA, Sulaiman K, Alfaleh HF, Alsaif S, et al. Prognostic significance of prevalent and incident atrial fibrillation among patients hospitalized with acute coronary syndrome: Findings from the gulf RACE-2 registry. *Angiology*. 2012 Aug 5;63(6):466–71.
5. González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, González-Hermosillo A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015 Aug;66(2):148–54.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
7. Lau DH, Alasady M, Brooks AG, Sanders P. New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome. Vol. 8, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010. p. 941–8.
8. Alasady M, Shipp NJ, Brooks AG, Lim HS, Lau DH, Barlow D, et al.

- Myocardial infarction and atrial fibrillation: Importance of atrial ischemia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013 Aug 1;6(4):738–45.
9. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2011 Jul;8(7):955–60.
 10. Wang J, Yang Y-M, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz.* 2015 Mar 30;40(S1):18–26.
 11. Biasco L, Radovanovic D, Moccetti M, Rickli H, Roffi M, Eberli F, et al. New-onset or Pre-existing Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes: Two Distinct Phenomena With a Similar Prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Apr 10;
 12. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018 May 1;3(5):417–24.
 13. McManus DD, Huang W, Domakonda K V., Ward J, Saczynski JS, Gore JM, et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med.* 2012 Nov;125(11):1076–84.
 14. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Vol. 30, *European Heart Journal.* 2009. p. 1038–45.
 15. Braga CG, Ramos V, Vieira C, Martins J, Ribeiro S, Gaspar A, et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: Predictors and prognosis. *Rev Port Cardiol.* 2014 May;33(5):281–7.
 16. Milika AR, Zorana VM, Mihailo MD, Igor MB, Jovan PP, Danica MP, et al. The long-term risk of stroke in patients with acute myocardial infarction complicated with new-onset atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2009 Aug;32(8):467–70.

ANEXOS

Anexo 1. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica.



Arrixaca
**Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"**
Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona

Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

1º Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión el día 28/11/2011, acta 11/2011 ha evaluado la propuesta del investigador D. Sergio Manzano Fernández referido a :

Registro de datos: Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Estudio de factores de riesgo y comorbilidad asociada. Hospital Virgen de la Arrixaca.

2º Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la ley 14/2007, de 3 de junio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio. La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para ello.

3º Por lo que este CEIC emiten un DICTAMEN FAVORABLE, para la realización del registro del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca por D. Sergio Manzano Fernández.

Lo que firmo en Murcia, a 28 de noviembre de 2011



Fdo: D Antonio Piñero Madrona

Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca.

Anexo 2. Escala Killip.

<u>GRADO</u>	<u>SIGNOS CLÍNICOS</u>	<u>MORTALIDAD</u>
KILLIP 1	Ausencia de signos de insuficiencia cardíaca	6%
KILLIP 2	Crepitantes pulmonares, tercer ruido o ingurgitación yugular	17%
KILLIP 3	Edema pulmonar agudo	38%
KILLIP 4	Shock cardiogénico	81%



Anexo 3. Escala CHA₂DS₂-VASc.

Puntuación CHA₂DS₂-VASc	
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Hipertensión	1
Edad 65-74 años	2
Edad >75 años	1
Diabetes mellitus	1
Episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio)	2
Enfermedad Vascular (IAM, arteriopatía periférica, placa aórtica)	1
Sexo femenino	1
Puntuación máxima	9

Anexo 4. Consentimiento para inclusión de datos personales en base de datos para investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Estudio: Registro de Datos. Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Estudio de factores de riesgo y comorbilidades asociadas.

Investigador Principal: Sergio Manzano Fernández

Yo _____, declaro:

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento.
 - He podido hacer preguntas sobre el estudio
 - He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el profesional sanitario informador.
 - Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
 - Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforma establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. Teniendo acceso a mis datos clínicos los miembros del equipo de investigación, así como cualquier persona autorizada.
 - Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
 - Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin afectar a su futura atención médica
- Así pues, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre y Apellidos (mayúsculas, letra clara): _____.

Firma y DNI del paciente:

Fecha:

Nombre y Apellidos (mayúsculas, letra clara): _____.

Firma del investigador:

Fecha:

Anexo 5. Hoja informativa que se entrega al paciente junto al consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Registro de Datos. Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. Estudio de factores de riesgo y comorbilidades asociadas.

PROMOTOR: INVESTIGADOR PRINCIPAL

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

1. Sergio Manzano Fernández
2. Pedro Flores Blanco
3. David José Vázquez Andrés

CENTROS: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consiste en la realización de un registro de pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. A través de este documento se le solicita su consentimiento para que sus datos clínicos sean recogidos con fines de investigación. La recogida de datos se

realizará durante el periodo de hospitalización a través de revisión de su historia clínica y mediante una llamada telefónica al año de seguimiento. Los datos recogidos por los investigadores serán tratados de forma confidencial y serán introducidos en una base de datos creada con este objeto. La participación en este estudio no conlleva la administración de ningún tipo de medicación experimental ni la realización de exploraciones complementarias más allá de las que su cardiólogo responsable considere oportuno. Puesto que el seguimiento se realizará por vía telefónica, la inclusión en el estudio no conllevará visitas médicas adicionales.

¿Qué objetivo persigue el estudio?

Conocer la prevalencia, características de los pacientes, manejo y pronóstico de las personas que como usted han tenido un síndrome coronario agudo.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los resultados de este estudio nos ofrecerán información valiosa sobre la patología estudiada y probablemente nos ayudará a mejorar el pronóstico los enfermos con la enfermedad que usted padece.

5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Indicar el nombre el médico, dirección profesional y teléfono o correo electrónico de contacto. Identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado

por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma.

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Este tipo de estudio no lleva consigo compensación económica.

8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

