



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en
pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben
tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa**

Alumno: Lova Navarro, Alejandro

Tutor académico: Ahumada Vidal, Miguel

Co-tutor: Caro Martínez, César Santiago

Curso: 2017/2018

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las hemorragias digestivas tienen un impacto significativo en la morbimortalidad. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en fibrilación auricular no valvular (FANV) han mostrado un perfil de seguridad favorable en comparación con warfarina tanto en los ensayos clínicos pivotaes como en múltiples revisiones sistemáticas. Sin embargo, gran parte de la evidencia actual sugiere que los ACODs se asocian a un incremento del riesgo de sangrado digestivo en comparación con warfarina. Realizar un estudio en nuestro medio para conocer la incidencia y localización de las complicaciones hemorrágicas digestivas en pacientes con FANV que reciben tratamiento con diferentes ACODs podría resultar de utilidad a la hora de elegir un ACOD u otro en función de las características de los pacientes con FANV.

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional y multicéntrico en el que se empleará un diseño transversal descriptivo para conocer las características de los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs, y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende determinar la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs. Se incluirán consecutivamente todos los pacientes con FANV que iniciaron ACODs durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 diciembre de 2016 en las áreas de salud del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y Hospital de la Vega Baja de Orihuela. Se establecerá una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (31 de Diciembre de 2018). Se calculó el tamaño muestral para el objetivo primario del estudio en cada uno de los ACODs teniendo en cuenta los datos de los ensayos pivotaes de cada fármaco. Los sangrados digestivos se definieron mediante la clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), de manera similar a los ensayos clínicos. Para describir la aparición de los eventos a lo largo del seguimiento en cada grupo de tratamiento con ACODs, se realizarán análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. El método estadístico a emplear para comparar los grupos de tratamiento con ACODs será el log-rank test. El consentimiento informado se obtendrá de todos los pacientes que participen en el estudio.

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes de acción directa. Fibrilación auricular. Hemorragia gastrointestinal.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Gastrointestinal haemorrhage have a significant impact on morbidity and mortality. Direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation have showed a favorable safety profile compared to warfarin in pivotal clinical trials as in multiple systematic reviews. However, much of the current evidence suggests that direct oral anticoagulants are associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin. To perform a study in our environment in order to know the incidence and location of gastrointestinal haemorrhage in patients with non-valvular atrial fibrillation who are in treatment with different direct oral anticoagulants may be useful to choose an direct oral anticoagulants or other depending on the characteristics of the patients.

Material and Method: Our study is an observational and multicenter analysis in which a descriptive cross-sectional design will be used to know the characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation who start treatment with direct oral anticoagulants. To assess the incidence of digestive hemorrhagic complications and its location in patients with non-valvular atrial fibrillation who start treatment with direct oral anticoagulants will be used a retrospective cohort design. All patients with non-valvular atrial fibrillation that begin with direct oral anticoagulants with a period between 1st January 2013 to 31st December 2016 at Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca of Murcia and Hospital de la Vega Baja of Orihuela will be included consecutively. It will set a deadline of the study for all patients, the 31st December 2018. It has been calculated the sampling size for the primary aim of the study on each of direct oral anticoagulants, taking into account the information and data of the pivotal trial of each drug. The gastrointestinal bleeding was defined under the ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definition, similar as the clinical trial. To describe the incidence on each treatment group, it will be carry out survival analysis with Kaplan-Meier curves. The statistical method to be applied to compare the treatments group will be the log-rank test. The informed consent will be get from all patients of this study.

KEYWORDS Atrial Fibrillation. Direct oral anticoagulants. Gastrointestinal Haemorrhage.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
-Diseño.....	11
-Población de estudio.....	12
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión.....	12
Tamaño de la muestra y tipo de muestreo.....	13-14
-Fuente de información y recogida de datos.....	15
-VARIABLES A ESTUDIO.....	16-23
-Periodo de observación.....	24
-Análisis de datos y consideraciones estadísticas.....	25
-Dificultades y Limitaciones.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
PLAN DE TRABAJO.....	28
-Etapas del desarrollo.....	28
-Distribución de tareas.....	28

-Cronograma de actividades	29
-Medios disponibles para la realización del proyecto.....	30
-Experiencia del equipo investigador	31
-Marco estratégico.....	32
-Presupuesto.....	33
-Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.	34
CONFLICTO DE INTERESES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36-39
ANEXOS.....	40-46



ABREVIATURAS

ACOD	Anticoagulante oral de acción directa
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AIT	Accidente isquémico transitorio
DM	Diabetes Mellitus
FA	Fibrilación auricular
FANV	Fibrilación auricular no valvular
HD	Hemorragia digestiva
HR	Hazard ratio
HIC	Hemorragia intracraneal
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
INR	Razón normalizada internacional

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente en nuestro entorno. Durante un episodio de fibrilación auricular o tras el paso a ritmo sinusal la contractilidad auricular no es efectiva favoreciendo el estasis sanguíneo y por tanto fenómenos tromboembólicos como el ictus[1]. La anticoagulación oral se asocia con una reducción del riesgo de ictus y de la mortalidad[2]. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante supone un aumento del riesgo hemorrágico siendo por lo tanto imprescindible antes de iniciar la terapia anticoagulante balancear el riesgo tromboembólico y hemorrágico de nuestros pacientes. En los últimos años se han comercializado nuevos fármacos anticoagulantes conocidos como ACODs que actúan por una vía distinta a los AVK. Estos fármacos son dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y tres inhibidores del factor Xa(rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Los ACODs en FANV han mostrado un perfil de seguridad favorable en comparación con warfarina tanto en los ensayos clínicos pivotaes[3-6] como en múltiples revisiones sistemáticas[7-8], sobre todo a expensas de reducir el sangrado intracraneal. Las HD tienen un impacto significativo en la morbimortalidad[9-13], en especial en pacientes de edad avanzada y en aquellos que asocian comorbilidades. Además, las HD suponen un importante gasto sanitario[14]. Respecto a las HD, la evidencia actual sugiere que los ACODs se asocian a un incremento del riesgo de sangrado digestivo en comparación con warfarina. Dabigatrán (150 mg dos veces al día), edoxaban (60 mg una vez al día) y rivaroxaban son los ACODs que se han asociado a un aumento del riesgo de sangrado digestivo [15-20]. Otros estudios no han mostrado diferencias significativas en la incidencia de sangrados digestivos entre ACODs y warfarina[21-25] e incluso algunos sugieren que warfarina podría relacionarse con mayor riesgo de hemorragia digestiva que los ACODs[26-27]. La localización de los sangrados digestivos en pacientes anticoagulados con ACODs varía respecto a aspirina, AINEs o warfarina, predominando en éstos últimos las HD altas[28]. Estudios previos con Dabigatrán muestran un mayor porcentaje de HD bajas[29-30]. En cambio, en pacientes que reciben tratamiento con rivaroxaban son más frecuentes las HD altas[31]. El riesgo de HD alta o baja es similar con edoxaban[6,32].

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Actualmente no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen los diferentes ACODs y la evidencia actual disponible al respecto procede en gran medida de estudios observacionales o del análisis de comparaciones indirectas[33-36]. Los resultados obtenidos sugieren que apixaban se asocia con un menor riesgo de sangrado digestivo respecto a dabigatrán y rivaroxaban incluso en pacientes con alto riesgo de sangrado digestivo, insuficiencia renal moderada-severa o en pacientes añosos (≥ 75 años). Comparaciones indirectas muestran que apixaban se asocia a un menor riesgo de sangrado digestivo respecto a edoxaban (60 mg al día). Entre dabigatrán y rivaroxaban los resultados de los estudios son contradictorios y no terminan de clarificar si existen diferencias significativas entre ellos. Realizar un estudio en nuestro medio para conocer la incidencia de las complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en pacientes con FANV que reciben tratamiento con diferentes ACODs podría resultar de utilidad a la hora de elegir un ACOD u otro en función de las características de los pacientes con FANV.



HIPÓTESIS

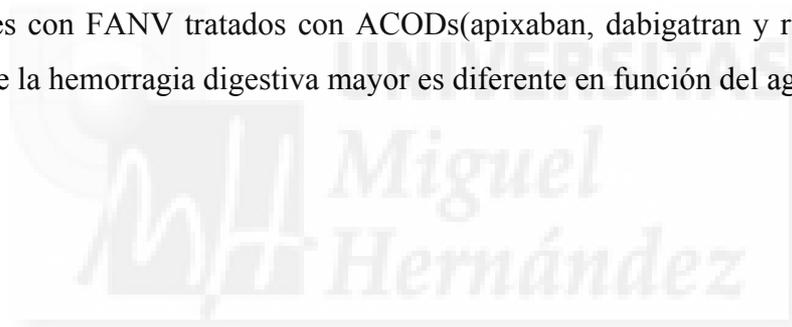
Hipótesis principal:

-Los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban) en nuestro medio presentan un perfil clínico similar a los que han sido incluidos en los diferentes ensayos clínicos pivotaes, y en base a esto es probable que la incidencia de las complicaciones hemorrágicas digestivas sea similar a la descrita en los respectivos ensayos de cada fármaco.

Hipótesis secundaria:

-La localización de las complicaciones hemorrágicas digestivas en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban) en nuestro medio es similar a la descrita en la literatura.

-En pacientes con FANV tratados con ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban) la incidencia de la hemorragia digestiva mayor es diferente en función del agente utilizado.



OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Describir las características de los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban).
2. Determinar la incidencia de las complicaciones hemorrágicas digestivas en pacientes anticoagulados por FANV entre los distintos tipos de ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban).

Objetivos secundarios:

1. Describir la localización anatómica de las complicaciones hemorrágicas digestivas en pacientes anticoagulados por FANV entre los distintos tipos de ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban).
2. Describir la localización basada en la presentación clínica de las complicaciones hemorrágicas digestivas en pacientes anticoagulados por FANV entre los distintos tipos de ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban).
3. Comparar la incidencia de la hemorragia digestiva mayor en pacientes anticoagulados por FANV entre los distintos tipos de ACODs(apixaban, dabigatran y rivaroxaban).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio observacional y multicéntrico en el que se empleará en una primera fase un diseño transversal descriptivo para conocer las características de los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs, y en una segunda fase un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende determinar la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas así como su localización en los pacientes con FANV que reciben tratamiento con ACODs. El estudio fue aprobado por el comité ético local.



Población de estudio

La selección de los pacientes se realizará mediante el sistema de información de prestación farmacéutica del Servicio Murciano de Salud y Servicio Valenciano de Salud que contiene información de todas las recetas médicas de las áreas de salud evaluadas. Se incluirán consecutivamente todos los pacientes con FA a los que se les prescribió un ACOD, durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 diciembre de 2016, en las áreas de salud del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y Hospital de la Vega Baja de Orihuela.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de FANV en los que se inicia tratamiento con ACOD.
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión

- Indicación de anticoagulación por diagnóstico diferente a la FANV.
- Indicación de anticoagulación oral con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo.
- Pacientes afectos de miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis mitral de origen reumático de grado moderado o severo.
- Pacientes portadores de prótesis valvular mecánica.
- Pacientes en los que la recogida de datos no ha sido posible.

Tamaño de la muestra y tipo de muestreo

El tamaño de la muestra estará determinado por el número de sujetos que cumplan los criterios de inclusión y no sean excluidos durante un periodo de 4 años de registro. El número de pacientes que se espera reclutar para el estudio es de unos 3000 en base a las estimaciones aportadas por los servicios de documentación y farmacia. Se calculó el tamaño muestral para el objetivo primario del estudio en cada uno de los ACODs mediante la calculadora de tamaño muestral GRANMO. Versión 7.12 Abril 2012. Institut Municipal d'investigació Mèdica, Barcelona, España. Disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>

1. Cálculo del tamaño muestral para el objetivo primario con Apixaban

-El estudio ARISTOTLE[3] determinó que la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas con apixaban era de 2,42 eventos/año. Una muestra de 908 individuos será suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 1 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor de 2,42 eventos/año. El porcentaje de reposiciones necesaria que se ha previsto será del 10%.

2. Cálculo del tamaño muestral para el objetivo primario con Dabigatran

-El estudio RE-LY[4] no determinó la incidencia de hemorragias digestivas menores clínicamente relevantes. En base a los datos del ensayo pivotal de hemorragia digestiva mayor y datos recientes publicados en la literatura se estimó una incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas con dabigatran de 2 eventos/100 pacientes-año. Una muestra de 736 individuos será suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 1 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor de 2 eventos/100 pacientes-año. El porcentaje de reposiciones necesaria que se ha previsto será del 10%.

3. Cálculo del tamaño muestral para el objetivo primario con Rivaroxaban

-El estudio ROCKET AF[5] determinó que la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas con rivaroxaban era de 5,82 eventos/100 pacientes-año. Una muestra de 541 individuos será suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 2 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor de 5,82 eventos/100 pacientes-año. El porcentaje de reposiciones necesaria que se ha previsto será del 10%.



Fuente de información y recogida de datos

Se recogerá información de la historia clínica electrónica en los hospitales participantes y en los centros de atención primaria de las áreas de salud correspondientes a estos hospitales. Para ello se utilizarán los siguientes programas informáticos, proporcionados por la Agencia Valenciana de Salud y el Servicio Murciano de Salud: Mizar®, Abucasis®, Ágora Plus®, SELENE® y Xcelera®. También se contactará vía telefónica con los pacientes si fuera necesario o con familiares en caso de defunción. El equipo investigador junto con un equipo administrativo contactarán con los pacientes para la cumplimentación del consentimiento informado. 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

Variables basales

A. Variables administrativas y de gestión:

- **Número de historia clínica:** Número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital. Variable cuantitativa discreta.
- **Fecha de prescripción del anticoagulante oral directo:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de inclusión en el registro.

B. Variables Clínicas y sociodemográficas:

- **Edad:** variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Raza:** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Afroamericana frente al resto.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
- **Peso:** variable cuantitativa continua expresada en kilogramos.
- **Talla:** variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- **Índice de masa corporal:** variable cuantitativa continua expresada en Kg/m².
- **Frecuencia cardiaca:** variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto.
- **Tensión arterial sistólica:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.
- **Tensión arterial diastólica:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.
- **Tipo de fibrilación auricular:** variable cualitativa politópica (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente). Las definiciones de la clasificación de la fibrilación auricular(FA) se realizará de acuerdo a las guías clínicas europeas de manejo y tratamiento de FA.

-Primer diagnóstico: Episodio de FA no conocido hasta el momento de la

inclusión.

-Paroxística: Episodio de FA que revierte de forma espontánea y que está presente menos de 7 días.

-Persistente: Episodio de FA presente más de 7 días o que requiere para su terminación la cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.

-Persistente de larga duración: FA continúa de duración de más de 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.

-Permanente: Presencia de FA de forma continua y aceptada por el paciente y el médico.

C. Factores de riesgo cardiovascular

- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como tensión arterial sistólica superior a 140 mmhg y/o TA diastólica superior a 90 mmhg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos no pautados por insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica, o antecedente de HTA reflejado en la historia clínica.
- **Diabetes mellitus:** variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o antecedentes de DM en la historia clínica.
- **Hábito tabáquico:** variable cualitativa politópica (fumador activo, exfumador desde hace más de 2 años o no fumador).

D. Comorbilidades:

- **Abuso de alcohol:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como consumo de más de 8 unidades/semana o antecedentes de esta entidad en la historia clínica.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatores crónicos.
- **Ictus y/o accidente isquémico transitorio:** Variable cualitativa dicotómica(Si/ No). El ictus fue definido como signos o síntomas de

disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen

- **Embolismo sistémico:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definido como presencia de una insuficiencia vascular de miembros u órganos internos, asociada a evidencia de oclusión arterial a excepción del sistema nervioso central.
- **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.
- **Revascularización coronaria con implante de stent:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Arteriopatía periférica:** Variable cualitativa dicotómica(Si/No), definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia)
- **Enfermedad vascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como presencia de cardiopatía isquémica, presencia de placa aórtica compleja o arteriopatía periférica.
- **Insuficiencia cardíaca:** variable cualitativa dicotómica(Si/No), definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica.
- **Hepatopatía:** Variable cualitativa dicotómica(Si/No) definida como hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de disfunción hepática significativa (bilirrubina superior a 2 veces el límite superior de la normalidad, asociada a elevación de enzimas hepáticas o fosfatasa alcalina superior a 3 veces el límite superior de la normalidad).
- **Enfermedad renal crónica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ según ecuación CKD-EPI.

- **Trasplante renal o Hemodiálisis:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como necesidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal o antecedente previo de trasplante renal.
- **Hemorragia mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes.
- **Hemorragia digestiva mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor gastrointestinal se definió como sangrado a nivel del tracto digestivo fatal y sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes
- **Hemorragia digestiva menor clinicamente relevante:** Hemorragia menor que precisa ingreso hospitalario, un tratamiento específico médico o quirúrgico del sangrado o un cambio en el tratamiento antitrombótico (incluido la interrupción o discontinuación del tratamiento). Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

E. Escalas de riesgo:

- **CHA₂DS₂-VASc:** variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. El cálculo de la puntuación se realizará mediante el sistema de puntuación descrito en el anexo 1.
- **HAS-BLED:** variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. El cálculo de la puntuación se realizará mediante sistema de puntuación descrito en el anexo 2.

F. Variables Analíticas:

- **Creatinina:** variable cuantitativa continua expresada en mg/dL en la analítica más reciente en el momento de la inclusión.
- **Filtrado glomerular estimado por CKD-EPI:** variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73 m².
- **Hemoglobina:** variable cuantitativa continua expresada en g/dL en la analítica

más reciente en el momento de la inclusión. Se definió anemia como la presencia de hemoglobina inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres.

G. Variables ecocardiográficas:

- **Valvulopatía significativa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se definió la enfermedad valvular significativa como la presencia de una disfunción valvular con significación hemodinámica (grado moderado/severo en informe de ecocardiografía).
- **Localización valvulopatía significativa:** Variable cualitativa dicotómica (mitral/aórtica).
- **Mecanismo valvulopatía significativa:** Variable cualitativa dicotómica (estenosis/insuficiencia).
- **Fracción de eyección de ventrículo izquierdo:** Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje según la ecocardiografía más cercana a la fecha de inclusión.

H. Tratamiento médico:

- **Tratamiento anticoagulante prescrito:** Variable cualitativa politópica (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán).
- **Dosis pautaada:** Variable cuantitativa discreta.
- **Anticoagulante previo:** Variable cualitativa dicotómica(Si/No) que expresa la toma o no de AVK con anterioridad a la nueva prescripción.
- **Ácido acetilsalicílico:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Inhibidores de la P2Y12:** Variable cualitativa politópica (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).
- **Otros antiagregantes:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Bloqueadores beta:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Antialdosterónicos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Diuréticos de asa:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Amiodarona:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Dronedarona:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Antagonistas del calcio no dihidropiridinas:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Corticoides:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Antinflamatorios no esteroideos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

Variables en el seguimiento

A. Eventos hemorrágicos:

- **Hemorragia digestiva mayor:** sangrado fatal, sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precise transfusión de 2 o más concentrados de hematíes. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de hemorragia digestiva mayor:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Localización anatómica de la hemorragia digestiva mayor:** Variable cualitativa dicotómica. (Hemorragia digestiva alta o Hemorragia digestiva baja).
 - Hemorragia digestiva alta se definió como pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un punto localizado por encima del ángulo de Treitz.
 - Hemorragia digestiva baja se definió como pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un punto localizado por debajo del ángulo de Treitz.
- **Localización basada en la presentación clínica de la hemorragia digestiva mayor:** Variable cualitativa dicotómica. (Hemorragia digestiva alta o

Hemorragia digestiva baja).

-Hemorragia digestiva alta se definió como aquella hemorragia cuya presentación clínica incluya: Hematemesis(vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros) y/o melenas(heces de color negro intenso y brillante, blandas y muy malolientes).

-Hemorragia digestiva baja se definió como aquella hemorragia cuya presentación clínica incluya: Hematoquecia(exteriorización a través del ano de sangre roja fresca o de color rojo oscuro) y/o rectorragia (emisión de sangre roja brillante a través del ano).

- **Hemorragia digestiva menor:** Todas las hemorragias que no sean consideradas mayores. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Hemorragia digestiva menor clinicamente relevante:** Hemorragia menor que precisa ingreso hospitalario, un tratamiento específico médico o quirúrgico del sangrado o un cambio en el tratamiento antitrombótico (incluido la interrupción o discontinuación del tratamiento). Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha hemorragia digestiva menor clinicamente relevante:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Localización anatómica de la hemorragia digestiva menor clinicamente relevante:** Variable cualitativa dicotómica. (Hemorragia digestiva alta o Hemorragia digestiva baja).

-Hemorragia digestiva alta se definió como pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un punto localizado por encima del ángulo de Treitz.

-Hemorragia digestiva baja se definió como pérdida sanguínea provocada por una lesión situada en el tracto gastrointestinal, en un punto localizado por debajo del ángulo de Treitz.

- **Localización basada en la presentación clínica de la hemorragia digestiva menor clinicamente relevante:** Variable cualitativa dicotómica. (Hemorragia digestiva alta o Hemorragia digestiva baja).

-Hemorragia digestiva alta se definió como aquella hemorragia cuya

presentación clínica incluya: Hematemesis(vómito de sangre fresca, coágulos sanguíneos o restos hemáticos oscuros) y/o melenas(heces de color negro intenso y brillante, blandas y muy malolientes).

-Hemorragia digestiva baja se definió como aquella hemorragia cuya presentación clínica incluya: Hematoquecia(exteriorización a través del ano de sangre roja fresca o de color rojo oscuro) y/o rectorragia (emisión de sangre roja brillante a través del ano).

- **Hemorragia digestiva relevante:** Hemorragia digestiva mayor y menor clínicamente relevante. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de hemorragia digestiva relevante:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).

C. Mortalidad:

- **Exitus:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de éxitus:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Exitus debido a hemorragia digestiva:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No)

Periodo de observación

La fecha de inicio de estudio fue la fecha de primera prescripción del ACOD. Se establecerá una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (31 de Diciembre de 2018). Para los pacientes que presenten un evento durante el seguimiento la fecha fin de estudio será la fecha del evento. Para los pacientes fallecidos durante el seguimiento la fecha fin de estudio será la fecha de muerte.



Análisis de datos y consideraciones estadísticas

Se empleará el test de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución normal de determinadas variables cuantitativas continuas. Las variables cuantitativas continuas que siguen una distribución normal se representarán utilizando la media y la desviación estándar. La variable tiempo de seguimiento se expresará como mediana, rango intercuartil, mínimo y máximo debido a que no sigue una distribución normal. Las variables cualitativas se describirán utilizando frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de variables se emplearán diferentes test estadísticos. En el caso de variables con distribución normal: si una variable es de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizará la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizará el test estadístico ANOVA. En el caso de la variable tiempo de seguimiento se emplearán el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tuvo 2 niveles, y el test de Kruskal-Wallis si la variable cualitativa tuvo 3 niveles o más. En el caso de que ambas variables fueran cualitativas, se empleará el estadístico chi-cuadrado o el test de Fisher. Para describir la aparición de los eventos a lo largo del seguimiento en cada grupo de tratamiento de ACODs, se realizarán análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. El método estadístico a emplear para comparar los grupos de tratamiento con ACODs será el log-rank test. Los datos perdidos o ausentes serán manejados de diversas formas: a) Si son muy abundantes (> 25% de las respuestas de la variable) se imputaran según el método de la última observación conducida [Last Observation Carried Forward (LOCF)]. b) Si son escasos (< 25% de las respuestas de la variable) no se realizarán imputaciones. El análisis de los datos no tendrá en cuenta el cambio a otro ACOD durante el seguimiento. Para los análisis estadísticos se emplearan los programas estadísticos SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), MedCalc (Versión 4.8.1) y STATA v13.0 (Stata Corp LP.; Texas, USA).

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. Por otro lado, no se tendrán en cuenta a la hora de analizar los resultados la discontinuación, cambios de dosis o de tratamiento en el seguimiento, lo que podría afectar a los resultados de los eventos. Debido al sesgo de selección que se produce en los estudios observacionales, el efecto del tratamiento podría estar relacionado con las diferencias en las características basales de los pacientes.



ASPECTOS ÉTICOS

El consentimiento informado que se muestra en el anexo 3 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 a 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 prevé 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.

PLAN DE TRABAJO

Etapas del desarrollo

Mes		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fase de preparación	Búsqueda bibliográfica	■											
	Elaboración de protocolo		■	■									
	Presentación TFM				■								
	Solicitud de permisos				■								
Fase de evaluación	Informatización de datos					■	■	■					
	Análisis e interpretación								■	■			
	Redacción de estudio										■	■	
Fase de información	Discusión de resultados												■
	Difusión												■

Distribución de tareas

Investigadores principales:

-Alejandro Lova Navarro, quien se encargará de la recogida, orden y clasificación de datos, diseño del proyecto, análisis de los resultados, elaboración del informe final y posterior publicación.

-César Santiago Caro Martínez, encargado de dirigir y supervisar el proyecto.

Investigadores colaboradores:

-Servicio de Cardiología y participantes en el registro de Fibrilación auricular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

- Francisco Arregui Montoya: recogida de datos.
- Francisca María Muñoz Franco: recogida de datos.

-Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

- Juan José Cerezo Manchado: recogida de datos.
- Begoña Navarro Almenzar: recogida de datos.

Cronograma de actividades

Año	Mes	Actividad
2018	Agosto	Estudio de aplicabilidad
2018	Agosto-Septiembre	Reclutamiento de la muestra
2018/2019	Septiembre-Febrero	Reclutamiento de variables y datos de la muestra
2019	Marzo	Recogida de resultados
2019	Marzo-Abril	Análisis general y estadístico de los resultados
2019	Mayo	Conclusiones
2019	Mayo-Julio	Elaboración de informe final
2019	Agosto	Divulgación de resultados y conclusiones finales

Medios disponibles para la realización del proyecto

Disponemos de un registro en el que hemos ido reclutando los pacientes con diagnóstico de FANV que inician tratamiento con ACODs en el Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca y en el Hospital de la Vega Baja de Orihuela. La recogida de datos se realizará sobre un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables mencionadas en apartados anteriores. Los promotores del estudio, a su vez investigadores principales, conservarán los CRDs debidamente custodiados. El análisis estadístico de los datos obtenidos en este estudio será responsabilidad de los investigadores principales. Medios informáticos (ordenadores y conexión a internet) y el programa estadístico SPSS serán fundamentales para este proyecto y serán facilitados por el Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca. El estudio no requiere la realización de ninguna prueba adicional a las que se realizan en la práctica clínica habitual, no suponiendo por tanto ningún coste extra para el Hospital.



Experiencia del equipo investigador

César Santiago Caro Martínez: Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Médico Adjunto al Servicio de Cardiología en el Hospital General Universitario Morales Meseguer. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Premio extraordinario de Doctorado por la Universidad de Murcia. Comunicaciones y pósteres a congresos internacionales. Comunicaciones y pósteres a congresos nacionales. Publicaciones entre las que destacan las publicadas en Revista Española de Cardiología

Alejandro Lova Navarro: Licenciado en Medicina. Residente de 4º año de Cardiología en Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.



Marco estratégico

El estudio actual tratará de determinar la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en los diferentes ACODs en nuestro medio. Conocer estos datos podría resultar de utilidad a la hora de elegir un ACOD u otro en función de las características de los pacientes con FANV y por tanto mejorar los resultados en morbi-mortalidad.



Presupuesto

Recursos materiales básicos iniciales	
Ordenador portátil	400€
Internet	300€
Recursos bibliográficos	200€
Difusión de resultados	
Publicación de Trabajo Final de Máster	300€
Comunicación a congreso nacional	1000€
Publicación de resultados en revista nacional	400€
Recursos humanos	
Profesional traductor	700€
Total	3300€



Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

El estudio actual trata de dilucidar la incidencia de complicaciones hemorrágicas digestivas y en su localización entre los diferentes ACODs en nuestro medio. Conocer estos datos podría resultar de utilidad en la práctica clínica diaria a la hora de elegir un ACOD u otro en función de las características de los pacientes con FANV.



CONFLICTO DE INTERESES.

Ninguno.



BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *European Heart Journal*. 7 de octubre de 2016;37(38):2893-962.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de Junio de 2007;146(12):857-67.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 28 de noviembre de 2013;369(22):2093-104.
7. Rong F, Jia B, Huang P, Lynn HS, Zhang W. Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Thrombosis Research*. Junio de 2015;135(6):1117-23.
8. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 28 de noviembre de 2017;j5058.
9. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *The American Journal of Gastroenterology*. Abril de 2016;111(4):459-74.
10. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Febrero de 1995;90(2):206-10.
11. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Marzo de 1997;92(3):419-24.
12. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk Factors for Mortality in Lower Intestinal Bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Septiembre de 2008;6(9):1004-10.

13. Chait MM. Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;2(5):147.
14. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. Diciembre de 2015;149(7):1731-1741.e3.
15. He Y, Wong ICK, Li X, Anand S, Leung WK, Siu CW, et al. The association between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies: NOAC and GIB: meta-analysis of observational studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 37 - julio de 2016;82(1):285-300.
16. Patel MR, Peacock WF, Tamayo S, Sicignano N, Hopf KP, Yuan Z. Incidence and characteristics of major bleeding among rivaroxaban users with renal disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 30 de marzo de 2018;5(1):43-50.
17. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. - 37 - julio de 2013;145(1):105-112.e15.
18. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Digestive and Liver Disease*. Mayo de 2015;47(5):429-31.
19. 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. *The Lancet*. Marzo de 2014;383(9921):955-62.
20. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 28 de noviembre de 2017;j5058.
21. Senoo K, Lau YC, Dzeshka M, Lane D, Okumura K, Lip GYH. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation: – Meta-Analysis –. *Circulation Journal*. 2015;79(2):339-45.
22. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Noviembre de 2017;15(11):1674-1683.e3.
23. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. Febrero de 2017;2(2):85-93.

24. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Diciembre de 2015;42(11-12):1239-49.
25. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 9 de octubre de 2014;124(15):2450-8.
26. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, Cipher DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *The American Journal of Gastroenterology*. Mayo de 2017;112(5):734-9.
27. Brodie MM, Newman JC, Smith T, Rockey DC. Severity of Gastrointestinal Bleeding in Patients Treated with Direct-Acting Oral Anticoagulants. *The American Journal of Medicine*. Mayo de 2018;131(5):573.e9-573.e15.
28. Lim YJ, Yang C-H. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy. *Clinical Endoscopy*. 2012;45(2):138.
29. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 31 de mayo de 2011;123(21):2363-72.
30. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 1 de febrero de 2008;36(2):386-99.
31. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2 de -38 - julio de 2014;35(28):1873-80.
32. Diener H-C, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *European Heart Journal*. 4 de febrero de 2016;ehw069.
33. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh Y-H, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Internal Medicine*. 1 de noviembre de 2016;176(11):1662.
34. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. Abril de 2017;152(5):1014-1022.e1.

35. Bundhun PK, Soogund MZS, Teeluck AR, Pursun M, Bhurtu A, Huang W-Q. Bleeding outcomes associated with rivaroxaban and dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. Diciembre de 2017 [citado 24 de junio de 2018];17(1). Disponible en: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0449-2>
36. Skjøth F, Larsen T, Rasmussen L, Lip GYH. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: An indirect comparison analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(05):981-8.



ANEXOS

Anexo 1. Escala CHA₂DS₂-VASc.

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

Anexo 2. Escala HAS-BLED

Puntuación HASBLED	
Hipertensión(TA sistólica >160 mmhg)	1
Función hepática o renal anormal	1 o 2
Ictus	2
Sangrado previo o predisposición	1
INR lábil	2
Edad > 65 años o condición frágil	1
Fármacos (AINEs o antiagregantes) o abuso de alcohol	1 o 2
Puntuación máxima	9

Anexo 3. Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa

PROMOTOR : INVESTIGADOR PRINCIPAL

INVESTIGADORES PRINCIPALES: César Santiago Caro Martínez.

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 a 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. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que 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 con fibrilación auricular no valvular que inician tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa. 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 realizara a través de revisión de su historia clínica electrónica y en papel. 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 mas allá de las que su cardiólogo responsable considere oportuno. La inclusión en el estudio no conllevara visitas médicas adicionales.

¿Qué objetivo persigue el estudio?

Conocer la incidencia de hemorragia digestiva y su localización en los pacientes que inician anticoagulantes orales de acción directa por fibrilación auricular no valvular.

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

Los resultados de este estudio nos ofrecerán información valiosa sobre el tratamiento que usted toma y probablemente nos ayudarán a mejorar el pronóstico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que van a iniciar tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa.

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 del 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 y a otros países 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 a 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. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

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.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Estudio: : Complicaciones hemorrágicas digestivas y su localización en pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa

Investigador Principal: _____

Yo, _____

- 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:

