



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Herpes zóster y riesgo de ictus isquémico en la Región de Murcia

Alumna: Noelia García Lax

Tutora: Francisca López Sánchez

Curso: 2017-2018

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1. RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Identificación del problema	5
2.2. Estado actual de la cuestión.....	7
2.3. Justificación del interés científico del tema elegido	9
3. HIPÓTESIS.....	9
4. OBJETIVOS	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
a) Diseño del estudio	11
b) Lugar (contexto).....	11
c) Tiempo de ejecución	11
d) Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo).....	12
e) Variables a estudio	13
f) Recogida de variables (metodología).....	15
g) Análisis de datos.....	15
h) Dificultades y limitaciones.....	17
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
7. PLAN DE TRABAJO	18
a) Etapas de desarrollo del proyecto y cronograma de las actividades.....	18
b) Final del proyecto.....	20
c) Distribución de tareas del equipo investigador: Investigador principal y resto.	21
8. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR.	21
9. MARCO ESTRATÉGICO.....	22
Utilidad y aplicabilidad practica	22
10. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO.....	23
11. PRESUPUESTO	23
12. BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

Introducción: El herpes zóster (HZ) se ha asociado en diversos trabajos publicados con un mayor riesgo posterior de desarrollar un ictus isquémico. Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado en España ningún estudio para intentar establecer dicha relación.

Objetivo: Valorar si los pacientes que han presentado previamente un HZ tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico comparado con la población general.

Diseño: Estudio analítico observacional de cohortes, prospectivo, durante un periodo de cinco años, y multicéntrico. La cohorte de expuestos serán pacientes que han tenido previamente un HZ en cualquier localización que se compararan con otra cohorte de no expuestos o control, es decir que no han presentado previamente un HZ, con características basales similares.

Ámbito: Se desarrollará de forma multicéntrica en los centros de salud y hospitales de la Región de Murcia por parte de los médicos de Atención Primaria y Urgencias.

Sujetos: Se incluirán pacientes adultos de la Región de Murcia en riesgo de sufrir un ictus isquémico. La cohorte de expuestos estará formado por pacientes diagnosticados de un primer episodio de HZ de cualquier localización y la cohorte de no expuestos por pacientes de similares características a los expuestos pero que no hayan presentado previamente un HZ.

Análisis estadístico: Realizaremos un estudio descriptivo inicial. Una vez transcurridos los 5 años de seguimiento, compararemos la aparición de ictus isquémico en el grupo de expuestos con respecto al de no expuestos para investigar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Palabras clave: Herpes zóster, ictus isquémico, riesgo, España, Murcia.

ABSTRACT

Introduction: A high risk of ischemic stroke in patients with a previous herpes zoster attack has been reported. However, so far none study has been conducted in Spain to determine this relationship.

Objective: To investigate if patients with a previous herpes zoster infection have a high risk of stroke compared to general population.

Design: Population-based study of a prospective, for 5 years, and multicenter cohort design. The cohort of cases is formed by patients with previous herpes zoster attack of any localization and controls are similar patients without herpes zoster.

Settings: The study takes place in the hospitals of the Region of Murcia and it will be carried out by the doctors of the Primary Health Care and the Emergency Department.

Subjects: We include adult patients of the Region of Murcia with ischemic stroke risk. The group of cases consists of patients diagnosed with prior herpes zoster infection in any location and the control group by similar patients without herpes zoster.

Statistical analysis: Descriptive analysis of the sample. Within 5 years, we will compare the ischemic stroke incidence and the existence of statistical significance differences in both groups.

Key words: Herpes zoster, stroke, risk, Spain, Murcia.

1. INTRODUCCIÓN

2.1. Identificación del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el ictus como un síndrome consistente en el rápido desarrollo de signos clínicos secundarios a la alteración de la función cerebral focal (o global), con duración mayor o igual a 24 horas o que provoca la muerte, sin otra causa aparente que el origen vascular [1]. Según el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) se trata de un trastorno brusco de la circulación cerebral, que altera la función de una determinada región del cerebro y que puede producirse tanto por una disminución importante del flujo sanguíneo a un área cerebral como por una hemorragia originada por la rotura de un vaso cerebral [2]. Existen dos tipos principales de ictus: los ictus isquémicos, que suponen un 80-85% del total, y los hemorrágicos, responsables del 15-20% restante [2,3]. En el caso de los ictus isquémicos se han descrito más de 150 causas. Sin embargo, tras la publicación de la clasificación TOAST [4], distinguimos cinco categorías principales: aterosclerosis de grandes vasos, cardioembolismo, oclusión de pequeño vaso (lacunar), ictus de otra etiología determinada e ictus de etiología indeterminada.

La enfermedad cerebrovascular supone actualmente uno de los principales problemas sociosanitarios en nuestro país. Constituye la segunda causa de mortalidad global, la primera causa de mortalidad en la mujer y la tercera en el hombre tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Además constituye la primera causa médica de discapacidad permanente en el adulto y la segunda causa de demencia [5]. Se estima que aproximadamente una de cada seis personas sufrirá un ictus a lo largo de su vida [6]. Desde el punto de vista económico, el ictus supone el consumo del 3-4% del total del gasto sanitario [7]. Por otra parte, las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido al creciente envejecimiento poblacional, se espera un incremento tanto de la incidencia como prevalencia de esta patología en los próximos años [8].

Como se puede desprender de todos los datos anteriormente descritos, la prevención

del ictus, tanto primaria como secundaria, constituye una prioridad en las actuales estrategias de salud pública. El ictus se considera actualmente una enfermedad multifactorial causada por múltiples factores de riesgo. Dentro de estos distinguimos los no modificables o marcadores de riesgo como son la edad, el sexo, los factores hereditarios, la raza/etnia, la localización geográfica y el nivel sociocultural, y los modificables como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la dislipemia (DLP), la obesidad, el hábito tabáquico, la fibrilación auricular (FA), la endocarditis infecciosa, el infarto de miocardio reciente, la anemia de células falciformes, la estenosis carotídea... [3]. Además existen otros factores de riesgo propuestos pero menos documentados en la actualidad. Resulta por lo tanto fundamental la identificación de los factores de riesgo para establecer la prevención de las enfermedades cerebrovasculares.

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad frecuente, se estima que una de cada tres personas sufrirá un HZ en su vida, causada por la reactivación endógena del virus varicela zóster (VVZ) latente. La infección primaria por el VVZ ocurre habitualmente durante la infancia dando lugar a lo que conocemos como varicela y aproximadamente el 90% de la población tiene serología positiva para el VVZ. Aunque en ocasiones puede dar lugar a complicaciones graves, la varicela es habitualmente un cuadro benigno y transitorio [9]. Posteriormente el virus persiste en estado latente en los ganglios de las raíces posteriores craneales y espinales. La reactivación espontánea del VVZ da lugar al HZ que, en la mayoría de los casos, se presenta con una erupción vesicular dolorosa unilateral que afecta a uno o dos dermatomas. El HZ es más frecuente en pacientes ancianos e inmunodeprimidos [10]. Habitualmente se resuelve espontáneamente aunque no es infrecuente que aparezca una neuralgia postherpética [11]. Además, debido a su reactivación en el sistema nervioso, el HZ puede causar otras complicaciones neurológicas menos frecuentes como el HZ oftálmico [12, 13] el síndrome de Ramsay Hunt, meningitis, encefalitis o mielitis transversa [12, 14, 15]. Existen actualmente comercializadas dos vacunas preventivas para la infección por VVZ, que son independientes de la vacuna de la varicela, y que disminuyen las tasas de infección y de neuralgia postherpética [16].

Desde los años setenta se han publicado numerosos casos clínicos que relacionan la

vasculopatía inducida por el VVZ con el ictus, debido a la capacidad de este virus de replicarse en las arterias cerebrales, dando lugar a respuestas trombóticas e inflamatorias [17]. Los mecanismos mediante los cuales la infección por el VVZ en forma de herpes puede contribuir al ictus han sido investigados y se cree que puede encontrarse en relación con la afectación vascular que da lugar a la oclusión de los vasos y la isquemia así como a la formación de aneurismas y hemorragias. Por otra parte, también se ha implicado la neuralgia postherpética y el dolor crónico como origen del aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular [18, 19]. Sin embargo, ha sido en los últimos años cuando se han publicado numerosos trabajos que sugieren un aumento del riesgo de ictus tras un episodio de HZ. Por otra parte, en algunos artículos se ha sugerido que el riesgo es mayor después de un HZ de localización oftálmica y también se ha especulado que podría tener una franja temporal de mayor riesgo tras el episodio de HZ. Respecto al ictus hemorrágico parece no ocurrir lo mismo ya que los estudios realizados son contradictorios debido a la alta heterogeneidad de los pacientes incluidos y actualmente no se ha demostrado que exista asociación, siendo necesarios nuevos estudios en este sentido.

2.2. Estado actual de la cuestión

En 2009 se publicó un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Taiwán [20] que objetivó un incremento del 31% en cuanto al riesgo de sufrir un ictus en el plazo de un año tras haber presentado un HZ. Además este riesgo se multiplicaba por cuatro en pacientes con HZ oftalmológico comparado con el grupo control.

Otro estudio de cohortes retrospectivo británico publicado en 2014 [21] encontró que los mayores de 40 años que habían padecido un HZ eran más propensos a sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ataque isquémico transitorio (AIT), pero no un ictus. Sin embargo, los menores de 40 años presentaban un 74% más de probabilidades de sufrir un ictus tras un HZ así como un riesgo 2,4 veces mayor de sufrir un AIT.

Un estudio de casos y controles también británico y publicado en 2014 [22] encontró resultados similares: los pacientes con un primer episodio de HZ tenían un mayor riesgo de padecer un ictus en los primeros seis meses tras el diagnóstico, con

el riesgo más alto en las primeras cuatro semanas después de sufrir el HZ y en aquellos con HZ oftálmico o en la distribución del nervio trigémino. Los datos también sugerían que la terapia antiviral podría reducir el riesgo de ictus tras el HZ.

Otro estudio de casos y controles estadounidense de 2015 [23] comprobó que la infección por el virus se asociaba a una incidencia 2,4 veces superior de ictus isquémico y 1,7 veces mayor de IAM en la primera semana tras el episodio de HZ, reduciéndose este riesgo gradualmente en seis meses. Por otra parte, aunque muy pocos participantes habían sido vacunados lo que limita el poder del estudio, no se apreciaron diferentes tasas de incidencia entre los vacunados frente a HZ y los no vacunados.

En 2016 se publicó un estudio estadounidense de casos y controles [24] en el que se observó que, después de un episodio de herpes zóster, los adultos de más edad presentan un aumento temporal del riesgo de enfermedad cerebrovascular, con una probabilidad un 50% superior durante aproximadamente 3 meses.

También fue publicado en 2016 un estudio de casos y controles realizado en Alemania [25] que corroboraba un aumento del riesgo de ictus tras un HZ, el cual era mayor durante las primeras 3-4 semanas. Además se sugería que el riesgo era mayor después de un HZ oftálmico y para el ictus hemorrágico que para el isquémico.

Durante el año 2016 y especialmente durante 2017 se han publicado varias revisiones sistemáticas y meta-análisis, que incluyen estudios realizados en Asia, Estados Unidos y países europeos como Alemania, Suecia o Inglaterra, en relación con este tema. En uno de demuestran una asociación del HZ con un mayor riesgo de ictus así como que este riesgo disminuye conforme pasa el tiempo tras el HZ [26]. En otro concluyen que el HZ es un factor de riesgo establecido para el ictus, especialmente en los primeros meses tras la infección y que este riesgo se mantiene elevado durante aproximadamente un año sobre todo en el HZ oftálmico. Además, recomiendan la vacunación en los pacientes susceptibles y especialmente en aquellos con alto riesgo cardiovascular [27]. En otra revisión sistemática y meta-análisis [28] sugieren que tanto los eventos cardíacos como los cerebrovasculares aumentan tras un episodio de HZ, aunque la magnitud del efecto es pequeña y la

calidad de la evidencia es limitada por lo que son necesarios más estudios en este sentido. En otro artículo similar [29] encuentran asociación entre la infección por HZ y un incremento del riesgo de ictus, AIT o IAM. Además, el haber presentado un HZ oftálmico constituía el mayor marcador de riesgo de ictus. Otra revisión sistemática y meta-análisis [30] también encontró evidencia de una asociación positiva entre el HZ y el riesgo de ictus. Por último, otro meta-análisis [31] objetivó que existía un riesgo incrementado de ictus isquémico a corto plazo tras una infección por HZ y que, con respecto al ictus hemorrágico, no existía una asociación estadísticamente significativa.

Durante el año 2018, hasta el momento únicamente se ha publicado un estudio de casos y controles realizado en Irán [32] en el que se ha encontrado un mayor riesgo de ictus en las primeras 2-4 semanas tras el HZ así como un aumento de la incidencia en los casos de ictus isquémico respecto al hemorrágico, habiéndose ajustado el análisis por edad, sexo e hipertensión arterial.

2.3. Justificación del interés científico del tema elegido

Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio similar en nuestro país y, dado que las características tanto desde el punto de vista demográfico como clínico de los pacientes con ictus en España son sustancialmente diferentes a las de otros países, nos planteamos la realización del estudio que nos ocupa. Por otra parte, consideramos que los resultados de este estudio podrían tener implicaciones respecto a la prevención del ictus e incluso se podrían plantear otras futuras investigaciones dirigidas a valorar si el tratamiento efectivo para el HZ, como el aciclovir o el valaciclovir, así como el uso de la vacuna antiviral podrían disminuir el riesgo de ictus y por tanto deberían incluirse en las guías de práctica clínica habitual.

2. HIPÓTESIS

Como ya hemos descrito en la introducción, el HZ se ha asociado en varios estudios realizados hasta el momento en diferentes países con un mayor riesgo de desarrollar un ictus isquémico. Por lo tanto, intentaremos determinar si, en nuestra población de

referencia, el HZ es un factor de riesgo para la aparición de ictus, a fin de desarrollar estrategias de prevención en la comunidad. Para el desarrollo del estudio, formulamos la siguiente hipótesis nula: el riesgo de ictus isquémico no aumenta en pacientes de la población general que han presentado un episodio de HZ. Por lo tanto, la hipótesis alternativa sería: los pacientes de la población general que han sufrido previamente un HZ presentan un mayor riesgo de presentar un ictus isquémico.

Por lo tanto, el planteamiento de nuestra pregunta de investigación sería el siguiente: ¿en la población general en riesgo de sufrir un ictus isquémico, aquellos pacientes que han presentado un HZ previamente, respecto a aquellos que no lo han tenido, presentan un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico?

En formato PICO la pregunta sería la siguiente:

- **Población:** Población general en riesgo de sufrir un ictus isquémico.
- **Intervención:** Pacientes que han presentado previamente un HZ.
- **Comparación:** Pacientes que no han tenido un HZ previamente.
- **Outcome:** Pacientes que presentan un ictus isquémico.

Por último, en formato PIR nuestra pregunta quedaría de la siguiente forma:

- **Población:** Población general en riesgo de sufrir un ictus isquémico.
- **Intervención:** Pacientes que han tenido previamente un HZ.
- **Resultado:** Pacientes que presentan un ictus isquémico.

3. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar si la incidencia de ictus isquémico en pacientes que previamente han presentado un HZ es mayor que en la población general en riesgo de sufrir un ictus isquémico que no han tenido un HZ previo.

Objetivos específicos:

1. Evaluar si el riesgo de ictus isquémico es mayor en función de la localización del HZ: oftálmico o localizado en otros dermatomas.

2. Analizar si existe un periodo de tiempo tras el HZ asociado a un mayor riesgo de presentar un ictus isquémico.
3. Describir otros tipos de eventos isquémicos: AIT, IAM, muerte vascular.
4. Determinar las posibles variables del paciente asociadas a la aparición de ictus isquémico: demográficas (edad, sexo) y clínicas (presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o de cardiopatías potencialmente embolígenas).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Con el objetivo de responder a nuestra pregunta de investigación planteamos un estudio analítico observacional de cohortes prospectivo, que abarcará un periodo de cinco años de seguimiento (entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023), y multicéntrico.

b) Lugar (contexto)

El estudio se realizará en todos los servicios de Urgencias hospitalarios así como en todos los centros de Atención Primaria del Servicio Murciano de Salud.

c) Tiempo de ejecución

La duración total de nuestro estudio será de aproximadamente 7 años: comenzará el 3 de enero de 2018 y finalizará el 31 de diciembre de 2024. Inicialmente se reclutarán, durante todo el año 2018, a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión tanto para el grupo de expuestos como para el de no expuestos. Posteriormente, todos los pacientes incluidos en el estudio, serán seguidos prospectivamente durante 5 años. Una vez finalizado el seguimiento de todos los pacientes, en el año 2024, durante el primer cuatrimestre se recogerán los datos relativos a la aparición de ictus isquémicos en ambos grupos, en el segundo cuatrimestre se realizará el análisis estadístico de las diferentes variables y en el último cuatrimestre del

año se obtendrán, redactarán y publicarán los resultados obtenidos.

d) Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestreo)

Pacientes adultos de la Región de Murcia en riesgo de sufrir un ictus isquémico. Tendremos dos cohortes: una cohorte de estudio, formada por pacientes expuestos, en la que incluiremos por tanto pacientes diagnosticados de un primer episodio de HZ de cualquier localización en los servicios de Urgencias hospitalarios o ambulatorios o bien en la consulta de su médico de Atención Primaria, y otra de comparación, formada por pacientes no expuestos, en la que se incluirán pacientes similares a los de la cohorte de estudio en todas las características basales pero que no hayan presentado previamente un HZ.

- Criterios de inclusión: pacientes adultos (mayores de 18 años), pertenecientes a la Región de Murcia, con las características mencionadas en el párrafo anterior para el grupo de expuestos y para el de no expuestos, de los que podamos disponer de sus datos personales (nombre, apellidos, fecha de nacimiento) y que firmen el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, pacientes no empadronados en nuestra comunidad autónoma, pacientes que hayan presentado un HZ previo (HZ recurrente), pacientes que hubieran presentado un evento cardiovascular previo (ictus, AIT o IAM).

Dadas las características del estudio, optaremos por un muestreo consecutivo no probabilístico, incluyéndose a toda la población elegible hasta llegar al tamaño muestral necesario. Para la cohorte de expuestos, seleccionaremos a todos los pacientes que hayan sido valorados por HZ durante el año 2018 en su centro de Atención Primaria, ya sea de forma urgente o en consulta, o en Urgencias hospitalarias y que cumplan los criterios previamente descritos. La cohorte de no expuestos será seleccionada a lo largo de 2018 entre los pacientes pertenecientes al cupo de los médicos de Atención Primaria, que cumplan los criterios previos. Para aumentar el poder del análisis estadístico

y reducir los sesgos, incluiremos 3 pacientes en el grupo de no expuestos por cada uno en el grupo de expuestos apareados por edad (+/- 1 año) y sexo. Con los registros de ambas cohortes crearemos una base de datos.

La incidencia del HZ en adultos de la Región de Murcia se estima en aproximadamente 325 casos por cada 100.000 habitantes al año. Por lo tanto, en una población de 1.300.000 habitantes pertenecientes a todas las áreas de salud de la Región de Murcia, durante el año de recogida de datos, tendremos unos 4225 casos de HZ aproximadamente.

Para calcular el tamaño muestral, utilizamos el programa estadístico EPIDAT 4.2. y los datos obtenidos en estudios previos similares. Consideramos un porcentaje de pérdidas esperadas del 10%, una razón entre no expuestos y expuestos de 3 y una proporción de ictus isquémico del 1.71 % en expuestos y del 1.31 % en no expuestos. Con todo lo anterior se necesitaría una muestra total de 10864 pacientes, 2716 en el grupo de expuestos y 8148 en el grupo de no expuestos, para alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80%.

e) Variables a estudio

La **variable principal** que vamos a utilizar en nuestro estudio es la aparición de ictus isquémico. Se trata de una variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: sí/no). El ictus isquémico estará definido tanto por la clínica, presencia de focalidad neurológica que persista durante más de 24 horas, como las pruebas complementarias de neuroimagen, existencia de lesiones isquémicas en TC craneal o RM cerebral.

Las **variables secundarias** incluyen:

- Antecedente de HZ: Se trata de una variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- Localización del HZ. Es una variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: HZ oftálmico/HZ localizado en otra región corporal). Para poder recoger adecuadamente la localización del HZ

es fundamental que esté bien documentado en los apartados de anamnesis y exploración física de la historia clínica de Urgencias o de Atención Primaria.

- Tiempo hasta la aparición del ictus isquémico tras el HZ. Se trata en este caso de una variable cuantitativa discreta expresada en semanas. Se calculará teniendo en cuenta la fecha de consulta en Urgencias o Atención Primaria por el HZ y la fecha de consulta y/o ingreso por ictus isquémico. Sin embargo, para facilitar el posterior análisis estadístico, categorizaremos esta variable cuantitativa de la siguiente manera: < de 4 semanas, 5-12 semanas, 13-48 semanas, 49-96 semanas y > de 96 semanas.
- Aparición de otros tipos de eventos isquémicos: AIT, IAM, muerte vascular. Cada una de ellas se considera como variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No). El AIT se define como episodios en los que la focalidad remite espontáneamente en menos de 24 horas. El infarto de miocardio no fatal debe estar documentado al menos por una de las siguientes características: historia de dolor torácico, elevación de las enzimas cardíacas mayor del doble de los límites normales o una alteración electrocardiográfica compatible (onda Q, elevación del segmento ST). La definición de muerte vascular incluye la muerte súbita o muerte por ictus isquémico, IAM, fallo cardíaco congestivo o sangrado sistémico.
- Código de sujeto: se trata de una variable cuantitativa discreta que determina el número de orden de la inclusión en el estudio.
- Variables demográficas: edad y sexo. La edad es una variable cuantitativa discreta expresada en años. El sexo es una variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Hombre/Mujer).
- Variables clínicas: antecedentes personales de FRCV (HTA, DM, DLP, obesidad, hábito tabáquico) o de cardiopatía embolígena previa (FA, valvulopatía). Todas estas variables son cualitativas, nominales y dicotómicas (categorías: Sí/No). Dentro de las comorbilidades, la HTA vendrá definida por cifras mayores a 140/90 mmHg y/o el empleo de antihipertensivos. La DM se definirá por glucemias

mayores de 200 mg/dl, una hemoglobina glicosilada mayor al 6,5% y/o el uso de antidiabéticos orales o insulina. La DLP, por unas cifras de colesterol LDL mayores de 150 mg/dl o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, y/o el uso de hipolipemiantes. La obesidad se caracterizará por un IMC superior a 25. El hábito tabáquico ha de ser activo, o bien ser exfumador hace menos de un año, sin distinción por el número de cigarrillos. La FA debe estar objetivada mediante electrocardiograma o pruebas de ecocardiografía. La presencia valvulopatía se basará en hallazgos ecocardiográficos.

f) Recogida de variables (metodología)

Inicialmente se utilizará una hoja de registro de datos (Anexo 1) que, tanto para el grupo de expuestos como para el de no expuestos, incluirá variables demográficas (edad, sexo) como clínicas (presencia de FRCV: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico y obesidad, o de cardiopatía embolígena: fibrilación auricular, valvulopatía). En el caso de los expuestos, además se añadirá la localización del HZ (oftálmico o en otra región corporal). Posteriormente, una vez finalizado el periodo de seguimiento, se revisarán las historias clínicas de los pacientes incluidos en ambos grupos para recoger el resto de datos: presencia de ictus isquémico, tiempo hasta la aparición del ictus isquémico expresado en semanas y si han aparecido otros eventos isquémicos distintos al ictus: AIT, IAM o muerte vascular. Se revisarán todos los informes de Urgencias y de hospitalización. Además, los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio, serán comparados con el CMBD así como con el Registro de Mortalidad, intentando de esta forma evitar la posible pérdida de datos debido a hospitalizaciones en otros servicios o por falta de seguimiento debido a un fallecimiento no notificado.

g) Análisis de datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad, los datos de todos los pacientes

incluidos en el estudio serán informatizados de forma anónima y se creará una base de datos a tal efecto con una clave de acceso que conocerán únicamente los investigadores implicados. Tras finalizar el estudio, esta base será eliminada. El análisis de los datos se realizará mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.0, estableciéndose la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95%.

Realizaremos inicialmente un análisis descriptivo de ambas cohortes: expuestos y no expuestos.

Posteriormente, para responder a nuestro objetivo general, en primer lugar estimaremos la incidencia total de ictus isquémico, posteriormente la incidencia acumulada en cada uno de los grupos (expuestos y no expuestos o grupo control) y con ello calcularemos el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza al 95%. A continuación utilizaremos el test de la Chi-cuadrado, ya que se trata de dos variables cualitativas nominales y dicotómicas, para saber si existe asociación estadísticamente significativa entre el supuesto factor de riesgo (HZ) y la enfermedad (ictus isquémico). Por último plantearíamos un estudio multivariante mediante un análisis de regresión logística que incluyera al resto de variables clínicas recogidas en el estudio (edad, sexo, HTA, DM, DLP, obesidad, hábito tabáquico, FA, valvulopatía). El objetivo del estudio multivariante es identificar factores que puedan influir en la aparición de ictus isquémico en los pacientes y que puedan actuar como factores confusores o modificadores del efecto.

En el caso de los objetivos específicos 1 y 3, procederemos de manera similar a lo previamente descrito, con el fin de saber si existe asociación entre la localización del HZ y el ictus isquémico así como entre el HZ y la aparición de otros eventos isquémicos (AIT, IAM, muerte vascular). En el caso del objetivo específico 2, realizaremos previamente una subdivisión según la semana de aparición del ictus tras el HZ: < de 4 semanas, 5-12 semanas, 13-48 semanas, 49-96 semanas y > de 96 semanas. A continuación realizaremos el mismo procedimiento que hemos descrito para el resto de los objetivos.

h) Dificultades y limitaciones

Por un lado encontramos limitaciones debido al tipo de estudio elegido para llevar a cabo esta investigación, y por otro, existen dificultades relacionadas con las características de la propia investigación que pretendemos realizar.

En nuestro caso hemos seleccionado un estudio observacional analítico de cohortes prospectivo para responder a nuestra pregunta. Como sabemos, los estudios de cohortes prospectivas presentan una serie de ventajas respecto a los retrospectivos pero también presentan inconvenientes. Una de las limitaciones de este tipo de estudios es el coste elevado, no sólo en gastos económicos directos sino indirectos como pueden ser los relativos al personal necesario para llevarlo a cabo dado el periodo de seguimiento tan largo que vamos a realizar. Otra de las limitaciones, relacionada su vez con la anterior, es la dificultad para ejecutarlos dado el elevado tamaño muestral y tiempo de seguimiento que habitualmente precisan. Debido al periodo de seguimiento largo que precisan, pueden ocurrir durante su ejecución cambios en los métodos y/o en los criterios diagnósticos de las enfermedades que estamos estudiando y también existe una mayor posibilidad respecto a otros tipos de estudios de pérdidas durante el seguimiento.

En cuanto a las dificultades relacionadas con nuestra propia investigación, debemos tener en cuenta que, aunque lo más habitual es que el HZ se manifieste con lesiones cutáneas, en ocasiones estas pueden estar ausentes lo que haría más difícil el diagnóstico y estos pacientes podrían no ser incluidos en el grupo de expuestos. Otra dificultad radica en el hecho de que el HZ puede dar lugar a otros tipos de vasculopatía, como por ejemplo una encefalitis, distintos al ictus. Además, hay que tener en cuenta que pueden existir en nuestro estudio potenciales variables de confusión, como la actividad física, los hábitos dietéticos o la historia familiar, asociadas al ictus y no incluidas en nuestra base de datos. Por último, dado que el estudio se ha realizado únicamente en centros sanitarios pertenecientes a la Región de Murcia, debería valorarse la validez externa del mismo a la hora de hacer extensibles los resultados a otras comunidades autónomas españolas u otros

países.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de nuestro estudio será presentado para su lectura y aprobación por los Comités de Ética e Investigación Clínica de la Región de Murcia (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital General Universitario Reina Sofía, Hospital Universitario Morales Meseguer y Hospital Santa María del Rosell).

Todos los pacientes y/o su representante legal ante la imposibilidad del paciente recibirán en su domicilio el formulario de consentimiento informado (Anexo 2) mediante correo postal que deberán firmar para participar en el mismo. Junto con el formulario, recibirán información sobre la finalidad del estudio en términos comprensibles. Se informará también a todos los pacientes de la posibilidad de revocar dicho consentimiento (Anexo 3).

Por otra parte, el equipo investigador se compromete a garantizar la confidencialidad de todos los pacientes incluidos en el estudio, todos los datos serán codificados y únicamente tendrán acceso a esta información los investigadores implicados, tanto el principal como los secundarios. Toda la información recogida en este proyecto de investigación se mantendrá de manera confidencial ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, modificada desde el 25 de Mayo de 2018 por el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), una nueva normativa de protección de datos a nivel de la Unión Europea.

6. PLAN DE TRABAJO

a) Etapas de desarrollo del proyecto y cronograma de las actividades.

Realizaremos una reunión inicial entre el investigador principal y los

investigadores colaboradores en el proyecto el 2 enero de 2018 donde se darán a conocer los criterios de inclusión y exclusión, los formularios para la recogida de datos así como los de consentimiento informado y revocación del consentimiento y las bases de datos que se utilizarán durante el proyecto.

Primer año de investigación (3 de enero al 31 de diciembre de 2018):

Durante este año se reclutará a todos los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos tanto para el grupo de expuestos como para el de no expuestos. Los pacientes del grupo de expuestos serán seleccionados por los facultativos o Médicos Internos Residentes bajo supervisión de un facultativo de los diferentes servicios de Urgencias hospitalarios y ambulatorios así como de Atención Primaria. Al mismo tiempo, los facultativos de Atención Primaria colaboradores serán los encargados de obtener los pacientes para el grupo de no expuestos entre su cupo de pacientes. Además, durante todo el año se enviará por correo postal el formulario de consentimiento informado (Anexo 2) dirigido a los pacientes o, en su defecto, a los representantes legales de los mismos. Durante el transcurso de este año se irán también cumplimentando las hojas de recogida de datos de los participantes en el estudio. Previamente a dicha recogida de datos, los pacientes recibirán una codificación sustituyendo su nombre para mantener la confidencialidad. Como ya hemos referido previamente el proceso de selección de los pacientes y también el contacto por correo postal será realizado por los investigadores colaboradores de Atención Primaria y de los servicios de Urgencias hospitalarias. Las tareas de recogida de datos mediante los formularios las llevarán a cabo dos de los investigadores colaboradores, José Ángel Motos García y María Palao Rico. La codificación de los datos de los pacientes, será llevada a cabo por una tercera investigadora colaboradora, Isabel Pellicer Espinosa. Así mismo, durante todo el año se realizarán reuniones periódicas, cada cuatrimestre, entre el investigador principal y los colaboradores para poder aclarar dudas respecto al reclutamiento.

Periodo de seguimiento (1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2023)

Durante este tiempo, todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto los incluidos en el grupo de expuestos como los del grupo de no expuestos, serán seguidos prospectivamente.

Último año de investigación (1 de enero al 31 de diciembre de 2024)

Durante el primer cuatrimestre del año (1 de enero al 30 de abril) se recogerán en los formularios correspondientes y en ambos grupos los datos relativos a la aparición de ictus isquémico así como del resto de eventos isquémicos y el tiempo transcurrido desde el HZ hasta dicho evento. Durante el segundo cuatrimestre (1 de mayo al 31 de agosto) se realizará el análisis estadístico de los datos obtenidos. Esta tarea será llevada a cabo por el investigador colaborador, Eliot Gómez López, con experiencia en análisis estadístico, y que no conocerá la correspondencia de la codificación hecha durante el primer año de investigación. En el último cuatrimestre del año (1 de septiembre al 31 de diciembre) se obtendrán, redactarán y publicarán los resultados obtenidos, previa reunión conjunta de todos los miembros del equipo investigador. Esta tarea la realizará la investigadora principal, junto a los investigadores colaboradores del Hospital General Universitario Reina Sofía, que además será la encargada de coordinar en todo momento todas las tareas previamente descritas.

b) Final del proyecto.

Los resultados obtenidos de nuestra investigación serán comunicados inicialmente, antes de su publicación, a los participantes en el estudio. Posteriormente serán publicados en cualquier caso, tanto si se demuestra asociación entre el HZ y el ictus isquémico como si no encontramos relación, ya que consideramos que pueden ser igualmente útiles. Como primera opción, intentaremos publicar los resultados en la revista Stroke, ya que actualmente constituye un referente internacional en publicaciones relacionadas con la patología vascular cerebral. Otra opción será la Revista de Neurología, que trata de temas más diversos pero también con un gran prestigio en España. Además, comunicaremos los resultados en el congreso de la SEN y de la European Academy of Neurology (EAN).

c) Distribución de tareas del equipo investigador: Investigador principal y resto.

Investigadora principal:

Noelia García Lax. Facultativo Especialista de Neurología. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Investigadores colaboradores:

Serán al menos un facultativo o un Médico Interno Residente (MIR) bajo supervisión de un facultativo de cada uno de los servicios de Urgencias de cada hospital así como de cada centro de salud de las diferentes áreas sanitarias de la Región de Murcia.

Además participarán en el estudio los MIR de la especialidad de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia: José Ángel Motos García, María Palao Rico, Isabel Pellicer Espinosa y Eliot Gómez López.

La distribución de las diferentes tareas, tanto del investigador principal como de los colaboradores, ha sido descrita previamente en el apartado de Etapas de desarrollo y cronograma de las actividades.

7. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR.

Tanto la investigadora principal como los investigadores colaboradores del Hospital General Universitario Reina Sofía y muchos de los facultativos de Urgencias y Atención Primaria implicados en el proyecto, han realizado el Máster en Investigación en Medicina Clínica o el Máster en Investigación en Atención Primaria de la Universidad Miguel Hernández y cuentan con una amplia experiencia en cuanto a investigación, comunicaciones a congresos nacionales e internacionales así como publicación en revistas tanto españolas como internacionales.

8. MARCO ESTRATÉGICO

Utilidad y aplicabilidad practica

Consideramos que la principal aportación de nuestro estudio respecto a la literatura previamente publicada, es que se trata del primer trabajo relacionado sobre este tema realizado en España. Como sabemos, tanto los factores de riesgo como las comorbilidades y también los aspectos clínicos de los pacientes con ictus y otros eventos vasculares de tipo isquémico difieren sustancialmente entre unos países y otros. De este modo, pretendemos determinar si, en nuestra población de referencia, el haber presentado previamente un HZ aumenta el riesgo de ictus isquémico como se ha demostrado en trabajos realizados en otros países.

Además, a diferencia de todos los estudios publicados hasta la fecha, el nuestro es multicéntrico y plantea un seguimiento prospectivo y muy a largo plazo, de cinco años en total, con las dificultades que ello conlleva pero también con las ventajas de un menor riesgo de sesgos y de poder hacerse extensibles los resultados a otras comunidades autónomas españolas.

Por último, creemos que los resultados obtenidos de nuestro trabajo podrían tener un gran impacto sociosanitario dada la importancia del ictus en la sociedad actual que nos lleva a disponer de estrategias adecuadas para su prevención. En este sentido, se podrían realizar en el futuro nuevas investigaciones mediante ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de establecer si el tratamiento antiviral efectivo así como la vacuna para el HZ disminuyen el riesgo de patología vascular cerebral isquémica.

De tal forma, en nuestra opinión, las ventajas de nuestro estudio son múltiples siendo escasos los inconvenientes, sobre todo relacionados con el carácter observacional del diseño propuesto, por lo que lo consideramos viable y necesario.

9. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO.

El Servicio Murciano de Salud cuenta desde 2013 con un sistema informático denominado Ágora Plus, que permite consultar datos de pacientes, tanto clínicos como relacionados con pruebas complementarias, desde las diferentes aplicaciones de Atención Primaria, centros de salud y consultorios, y de Atención Hospitalaria. Además, a través de la página Murciasalud, disponemos de suscripción a las principales revistas tanto nacionales como internacionales que nos serán de utilidad para realizar búsquedas bibliográficas en relación con nuestro proyecto.

10. PRESUPUESTO

Gastos de Personal

En este estudio participarán, como investigador principal y colaboradores, tanto facultativos como MIR pertenecientes al Servicio Murciano de Salud, por lo que no serán necesarios gastos extra en este sentido.

Gastos de Ejecución

Existirá un presupuesto de 400 euros para gastos de impresión de documentos (formularios de recogida de datos, formularios de consentimiento informado y revocación del mismo), reprografía y para el envío postal de los formularios de consentimiento informado y revocación del consentimiento a los pacientes participantes en el estudio. Los investigadores disponemos del programa EPIDAT utilizado para calcular el tamaño muestral y del programa estadístico IBM SPSS por lo que no se necesitamos presupuesto extra. No se requerirá la contratación de otros servicios para este estudio. Destinaremos 1000 euros para la asistencia al congreso anual de la SEN y de la EAN.

Gasto total: 1400 euros.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113-130
2. Díez Tejedor, Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guía para el diagnóstico y tratamiento de ictus 1º Ed. 2006. ISBN 84-8124-225-X. Depósito legal: B-2618-06
3. Martí-Villalta JL, ed. Enfermedades vasculares cerebrales. 3ª Ed. Barcelona: Editorial Mayo; 2012
4. Adams HA, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
5. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II 2010. *Neurología.* 2011; 26(7):383-396
6. Mackay J, Mensah GA. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2011.
7. Gállego J, Herrera M, Jericó I, Muñoz R, Aymerich N, Martínez-Vila E. El ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia. *An Sist Sanit Navar* 2008;31 (Supl. 1): 15-30.
8. Álvarez-Sabín J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de Atención Sanitaria al Ictus. *Neurología.* 2006;21(10):717-26
9. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics.* 2001;108:E79.
10. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol.* 2003;16:243–258.
11. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes.* 2007;14(suppl 2). 35–39.

12. Lam FC, Law A, Wykes W. Herpes zoster ophthalmicus. *BMJ*. 2009;339:b2624.
13. Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):562–70.
14. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2000;342(9):635–45.
15. Angles EM, Nelson SW, Higgins GL. A woman with facial weakness: a classic case of Ramsay Hunt syndrome. *J Emerg Med*. 2013;44(1):e137–8.
16. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Centers for Disease Control and Prevention; 2018 Jan 26;67(3):103–8.
17. Alcántara-Montero A, Sánchez-Carnerero CI. Herpes zóster y riesgo de accidentes cerebrovasculares. *Rev Neurol* 2016; 63: 430-1.
18. Nagel MA, Gilden D. The Relationship Between Herpes Zoster and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Apr 25;15(4):16.
19. Amlie-Lefond C, Gilden D. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jul;25(7):1561–9.
20. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009; 40: 3443-8.
21. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown M. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014; 82: 206-12.
22. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1497-503.
23. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM.

- Acute cardiovascular events after herpes zoster: a self-controlled case series analysis in vaccinated and unvaccinated older residents of the United States. *PLoS Med* 2015; 12: e1001919.
24. Yawn BP, Wollan PC, Nagel MA, Gilden D. Risk of stroke and myocardial infarction after herpes zoster in older adults in a US community population. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 33-44.
 25. Schink T, Behr S, Thöne K, Bricout H, Garbe E. Risk of Stroke after Herpes Zoster - Evidence from a German Self-Controlled Case-Series Study. Wu P-H, editor. *PLoS One*. 2016 Nov 23;11(11):e0166554.
 26. Liu X, Guan Y, Hou L, Huang H, Liu H, Li C, et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster: A Meta-Analysis. Cai Q, editor. *PLoS One*. 2016 Oct 21;11(10):e0165203.
 27. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):198
 28. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. Gershburg E, editor. *PLoS One*. 2017 Jul 27 ;12(7):e0181565.
 29. Zhang Y, Luo G, Huang Y, Yu Q, Wang L, Li K. Risk of Stroke/Transient Ischemic Attack or Myocardial Infarction with Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1807–16.
 30. Yang S-Y, Li H-X, Yi X-H, Han G-L, Zong Q, Wang M-X, et al. Risk of Stroke in Patients with Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Feb;26(2):301–7.
 31. Lian Y, Zhu Y, Tang F, Yang B, Duan R. Herpes zoster and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. Messaoudi I, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171182.
 32. Hosamirudsari H, Rashed P, Afsari F, Akbarpour S, Bagherzadeh A. Correlation between herpes zoster and stroke-A case-control study. *J Med Virol*. 2018 May 25.

ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Título: “Herpes zóster y riesgo de ictus isquémico en la Región de Murcia”

- Código del sujeto:
- Datos demográficos:
 - Edad (años):
 - Sexo: Hombre/Mujer.
- Datos clínicos. Antecedentes personales:
 - Hipertensión arterial: Sí / No
 - Diabetes mellitus: Sí / No
 - Dislipemia: Sí / No
 - Obesidad: Sí / No
 - Hábito tabáquico: Sí / No
 - Fibrilación auricular: Sí / No
 - Valvulopatía: Sí / No
- Datos clínicos. Herpes zóster (HZ):
 - ✓ Antecedente de HZ: Sí / No.
 - ✓ Localización del HZ: HZ oftálmico / HZ otra localización.
- Evolución:
 - ❖ Aparición de ictus isquémico: Sí / No.
 - ❖ Presencia de otros tipos de eventos isquémicos:
 - ✚ Accidente isquémico transitorio: Sí / No.
 - ✚ Infarto agudo de miocardio: Sí / No.
 - ✚ Muerte vascular: Sí / No.
 - ❖ Tiempo hasta la aparición de evento isquémico:
 - < de 4 semanas
 - 5-12 semanas

- 13-48 semanas
- 49-96 semanas
- > de 96 semanas.



ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Herpes zóster y riesgo de ictus isquémico en la Región de Murcia

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Noelia García Lax. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Santa Lucía.

INVESTIGADORES COLABORADORES:

Dr. José Ángel Motos García, Dra. María Palao Rico, Dra. Isabel Pellicer Espinosa y Dr. Eliot Gómez López. Médicos Internos Residentes de Neurología, Hospital General Universitario Reina Sofía. Facultativo especialistas y Médicos Internos Residentes de los servicios de Urgencias de cada hospital así como de cada centro de salud de las diferentes áreas sanitarias de la Región de Murcia.

CENTROS:

Centros de salud y hospitales pertenecientes al Servicio Murciano de Salud.

INTRODUCCION:

Soy Noelia García Lax, facultativa especialista en Neurología en el Hospital Universitario Santa Lucía, y me dirijo a usted para informarle e invitarle a participar en un estudio de investigación. El estudio ha sido presentado y aprobado por los Comités Éticos y de Investigación Clínica de los la Región de Murcia (Morales Meseguer, Reina Sofía, Rosell y Arrixaca) de acuerdo con la legislación española vigente y las guías de buena práctica clínica. Nuestra intención es 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 atentamente y, si tiene cualquier duda, cualquiera de los miembros del equipo investigador estará encantado de poder aclarársela. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PROPÓSITO:

El estudio en el que usted puede participar pretende evaluar si el haber presentado un episodio de herpes zóster previamente aumenta el riesgo de sufrir un ictus isquémico. Como probablemente sabrá, el ictus es la segunda causa de muerte y la tercera causa de

discapacidad a nivel mundial, y cada vez es más frecuente. Por ello, es importante saber los factores de riesgo que predisponen a sufrirlo para llevar a cabo medidas preventivas. El herpes zóster constituye la reactivación del virus de la varicela, es muy frecuente y en distintos estudios se ha asociado con un mayor riesgo de ictus isquémico posterior por lo que hemos decidido realizar este estudio.

TIPO DE INTERVENCIÓN DE INVESTIGACIÓN:

Esta investigación consistirá en recoger los datos de pacientes, un grupo diagnosticados de herpes zóster y otro grupo sin herpes zóster, y seguirlos durante un periodo de tiempo de 5 años. El seguimiento de los pacientes se realizará a través de sus historias clínicas desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del fin de la investigación, y se recogerán tanto la aparición de ictus isquémico como de otras enfermedades isquémicas (accidente isquémico transitorio, infartos de miocardio o muertes vasculares) así como el tiempo al que aparecen.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES:

Estamos invitando a participar a todos los adultos diagnosticados de herpes zóster de cualquier localización en Urgencias o por su médico de Atención Primaria durante el año 2018. Además, se seleccionarán también pacientes sanos, sin herpes zóster, con el objetivo de poder comparar ambos grupos.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y DERECHO A RETIRARSE:

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 atención.

COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos tras nuestra investigación le serán comunicados en primer lugar a los participantes, antes de su publicación oficial.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información recogida en este proyecto de investigación se mantendrá de manera confidencial ajustándose a lo dispuesto en las leyes actualmente vigentes de Protección

de Datos de Carácter Personal. La información relativa a su salud que se recogerá durante la investigación sólo será accesible para los investigadores implicados. Además, los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los investigadores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por otra parte, si decidiera revocar el consentimiento, sus datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado su consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

A QUIÉN CONTACTAR

Si tiene cualquier duda, ya sea en el momento actual, durante el transcurso de la investigación o una vez finalizada, puede dirigir sus preguntas a mí (Noelia García Lax) a través del siguiente correo electrónico: noeliaglax@gmail.com.



ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Obtenido y modificado de la página web del Ministerio de Sanidad, políticas sociales e igualdad.

A) Consentimiento informado paciente.

Yo _____ (nombre _____ y _____ apellidos) _____ He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con: _____ (nombre del investigador) Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las pruebas de imagen muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI NO

Firma, fecha, nombre y DNI del paciente,
médico,

Firma, fecha, nombre y DNI del

B) Consentimiento informado representante legal.

Yo (nombre y apellidos)en calidad de.....(relación con el participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del médico)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las pruebas de imagen y muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI NO

Firma, fecha, nombre y DNI del representante: Firma, fecha, nombre y DNI del médico:

C) Consentimiento informado médico/ investigador principal.

Yo.....(nombre y apellidos del testigo)
declaro bajo mi responsabilidad que
.....(nombre y apellidos del participante)

Ha leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio. Ha hablado con:
..... (nombre del
investigador) Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accede a que las pruebas de imagen y sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI NO

Firma, fecha, nombre y DNI del testigo: Firma, fecha, nombre y DNI del
investigador:

D) Revocación de consentimiento informado.

D./D^a
como paciente (o representante del paciente D.....
.....)

Revoco el consentimiento informado que presté/prestó en
fecha..... sin tener que dar explicaciones y sin que esto
repercuta en mis cuidados médicos.

A partir de la fecha de firma se harán efectivos todos los supuestos ya conocidos
derivados de dejar el estudio: no se tendrá acceso a datos personales ni se
realizarán seguimientos y/o tratamientos específicos derivados del ensayo
clínico.

En,de de 20...

Firma, fecha, nombre y DNI del paciente: Firma, fecha, nombre y DNI del médico:

