



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Dosis de aspirina en la prevención secundaria del
ictus isquémico no cardioembólico”**

Por : Pellicer Espinosa, Isabel

Firma:

Tutor : Andrés Collado, Mariano Nicolás

Firma:

Curso: 2016-2017

RESUMEN

Objetivo: Determinar la dosis óptima de aspirina para la prevención secundaria a largo plazo (≥ 12 meses) en pacientes que han sufrido un ictus isquémico no cardioembólico.

Diseño: Estudio analítico observacional de cohortes retrospectivas, durante un periodo de cinco años, estudiando pacientes diagnosticados de un primer episodio de ictus isquémico no cardioembólico que hayan sido posteriormente antiagregados con aspirina.

Ámbito: Sección de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Plan de acción: La recurrencia o no de eventos isquémicos es la variable principal. La aparición de efectos secundarios como hemorragias o sintomatología gastrointestinal se contemplan como variables secundarias. Se recogerán los datos mediante revisión de las historias clínicas, empleando una hoja de registro de los datos para anotar las características de los pacientes.

Relevancia: En este estudio se comparan dosis bajas de aspirina, 100, 150 y 300 mg diarios, para determinar con mayor precisión la dosis que, con la menor iatrogenia posible, ofrece la mayor seguridad en cuanto a la prevención de nuevos eventos isquémicos. El proyecto plantea un seguimiento prolongado, con una cohorte de enfermos representativa de poblaciones que tengan similar nivel socioeconómico, por lo que los datos son fácilmente extrapolables a la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Aspirina, dosis, ictus isquémico no cardioembólico, prevención secundaria.

ABSTRACT

Aim: To determine the optimal dose of aspirin for long-term secondary prevention (≥ 12 months) in patients who have suffered a non-cardioembolic ischemic stroke.

Design: An observational, retrospective cohort study of patients diagnosed of a first episode of non-cardioembolic ischemic stroke who were subsequently antiaggregated with aspirin.

Setting: Neurology Section of the General University Hospital Reina Sofia de Murcia.

Action plan: The recurrences of ischemic events is the main variable. The appearance of side effects such as bleeding or gastrointestinal symptoms are considered secondary variables. Data collection through review of medical records, using a data record paper to register all the characteristics of patients.

Relevance: This study compares low doses of aspirin, 100, 150 and 300 mg daily, to determine in a more accurate way the dose that, with the lowest possible iatrogenic, offers the greatest prevention of new ischemic events. The project provides a long follow-up, with a cohort of patients representative of populations with similar socioeconomic level, so that the data are easily extrapolated to the usual clinical practice.

Keywords: Aspirin, dose, non-cardioembolic ischemic stroke, secondary prevention.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

Descripción del problema	5
Marco teórico	6
HIPÓTESIS	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	12
Ámbito del estudio	12
Tiempo de ejecución	12
Sujetos	12
Muestreo	12
Variables a estudio	13
Recogida de variables	14
Análisis de datos	15
Dificultades a estudio	16
PLAN DE TRABAJO	17
ASPECTOS ÉTICOS	18
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	20
PRESUPUESTO	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO 1: Escala ABCD	24
ANEXO 2: Hoja de recogida de datos	25
ANEXO 3: Formulario de consentimiento informado	28

INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

Descripción del problema

El ictus es la segunda causa de mortalidad y la tercera causa de discapacidad en el mundo (1). Aunque la tasa de mortalidad asociada al ictus está disminuyendo de forma global, los números absolutos de incidencia, supervivencia, causas secundarias de muerte y discapacidad asociada son muy elevados, y van en aumento (2). Por esto, mucho esfuerzo se ha invertido en tratar de dar con terapias para su prevención secundaria.

Existen dos categorías de ictus: isquémicos y hemorrágicos. Los ictus isquémicos se caracterizan por un aporte inadecuado de oxígeno a una parte del cerebro, mientras que los hemorrágicos consisten en un sangrado que afecta al encéfalo (3). Globalmente, la incidencia de ictus isquémico es del 68%, mientras que la incidencia del ictus hemorrágico (incluyendo en éstos las hemorragias intraparenquimatosas y las subaracnoideas) es del 32%, siendo ligeramente mayor en países subdesarrollados (4).

En cuanto a la etiopatogenia del ictus isquémico, existen mayoritariamente tres causas: trombosis, embolia e hipoperfusión sistémica (5). Cuando el mecanismo es trombótico, la oclusión se produce in situ en la propia arteria, pudiendo ser de gran o de pequeño calibre. En la embolia, por su parte, el trombo se genera a otro nivel (bien cardiaco, bien carotídeo), desprendiéndose hasta llegar, a través del torrente circulatorio, hasta los vasos cerebrales, provocando así un defecto de perfusión local. En cuanto a la hipoperfusión sistémica, es un problema circulatorio, pudiendo producirse daños a nivel de varios órganos.

Así pues, dado que esta patología es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, es esencial el desarrollo de estrategias de prevención. Para la enfermedad cardiovascular, en la que se incluye la enfermedad coronaria, el ictus y la patología arterial periférica, la mejor forma de prevención primaria es el control de los factores de riesgo cardiovascular. Se sabe que alrededor del 90% de las enfermedades cardiovasculares se dan en sujetos con al menos un factor de riesgo cardiovascular (6), y que se estima que los cinco factores de riesgo cardiovascular modificables (hipertensión arterial, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo) son responsables de más de la mitad de la mortalidad cardiovascular (7). En cuanto al uso de aspirina en prevención primaria, mientras que en el infarto de miocardio sí que parece disminuir el riesgo, los resultados en cuanto al ictus no son concluyentes.

Para la prevención secundaria también es esencial el control de los factores de riesgo cardiovascular, pero además se suele incluir la terapia antiagregante. A excepción de la existencia

de fibrilación auricular concomitante, en la que sí que se ha objetivado mediante estudios aleatorizados que la anticoagulación es superior a la antiagregación, la warfarina no ha demostrado ser mejor que la aspirina para disminuir el riesgo de recurrencias del ictus isquémico (8), siendo mayor el riesgo de hemorragia con los anti-vitamina K.

Así pues, en el ictus de origen no cardioembólico, se ha definido la antiagregación como la terapia inicial para la prevención secundaria (9). Algunos estudios defienden que la terapia combinada de aspirina y dipiridamol parece ser la más eficaz (10) y otros, por su parte, afirman que el clopidogrel aporta una ligera ventaja sobre el riesgo de recurrencia de ictus, infarto de miocardio y enfermedad vascular en pacientes con enfermedad cardiovascular reciente, como se puede ver en los resultados del estudio CAPRIE (11). Sin embargo, las diferencias hasta ahora obtenidas con el clopidogrel no superan la gran ventaja en cuanto a costes que proporciona la aspirina. La mayoría de los autores siguen manteniendo que el primer escalón terapéutico, tanto por eficacia como por eficiencia, debería ser la aspirina (11-13).

Por otro lado, siempre han surgido dudas a la hora de elegir la dosis de administración, pues es un fármaco gastrolesivo, además del riesgo hemorrágico que presenta. Así pues, es importante determinar la dosis óptima de aspirina, intentando encontrar un balance entre la actuación del fármaco y los efectos adversos ocasionados.

Marco teórico

Siguiendo un orden cronológico, el primero de los artículos que ayuda a responder la pregunta en cuestión es la revisión del profesor Hankey (9), que describe el metaanálisis realizado por Algra (12) de once ensayos clínicos realizados entre 1977 y 1996, que comparaban la aspirina con placebo en más de 10000 pacientes con isquemia cerebral arterial, y demostraron una reducción del riesgo relativo (RRR) del 13% (IC 95% 6-19%) con aspirina respecto a placebo en cuanto a la prevención de eventos vasculares de gravedad como ictus, infarto de miocardio o muerte vascular. Además, señala que no se encontraron diferencias entre dosis bajas de aspirina (< 100 mg/día) y dosis altas (> 900 mg/día), siendo las dosis bajas más recomendables por su menor efecto nocivo gastrointestinal y menores complicaciones hemorrágicas. Hace hincapié en que dosis tan bajas como 30 mg/día han resultado ser al menos tan eficaces como 283 mg/día en la prevención del ictus (RR ajustado 0.82 con IC 95% 0.64-1.04) y de eventos vasculares graves (RR ajustado 0.91 con IC 95% 0.76-1.04) en 3131 pacientes con antecedentes de AIT o ictus isquémico menor. En cuanto a los efectos adversos, hubo una pequeña diferencia en cuanto a complicaciones hemorrágicas graves, a favor del grupo de 30 mg/día (40 frente a 53), diferencia que se hizo mayor al hablar de sangrado menor (49 frente a 84). En cuanto a las complicaciones digestivas, menos pacientes presentaron

síntomas con dosis de 30 mg/día (164 frente a 179), y también fueron menores otros efectos adversos con respecto al grupo de 282 mg/día (73 frente a 90).

En este primer artículo, ya obtenemos información valiosa, que nos hace inclinar la balanza hacia las dosis bajas de aspirina (< 282 mg/día), pues no hay evidencia de que su efecto protector sea menor que dosis mucho mayores. En cuanto a las diferencias entre el grupo de 30 mg/día y el de 282 mg/día, los IC de los RR obtenidos incluyen la unidad, haciéndolos no significativos, por lo que no se puede garantizar que el resultado obtenido no sea fruto del azar.

El ensayo clínico realizado por el Dutch TIA Trial Study Group (13), describe el ensayo clínico original que compara dos dosis de aspirina (30 mg/día frente a 283 mg/día), y en este estudio ya se describe que el efecto protector es el mismo (RR ajustada de 0.91 con IC 95% 0.76-1.09), mientras que las dosis más bajas aportan beneficios en cuanto a la menor aparición de efectos secundarios.

Continuamos la investigación con el artículo publicado por Kirshner (14), que también versa sobre la terapia antiagregante en la prevención secundaria del ictus isquémico. Afirma, a su vez, que tanto las dosis altas de aspirina (600-1200 mg/día) como las dosis muy bajas (30 mg/día) tienen un efecto similar en la prevención de efectos vasculares. Recoge un metaanálisis realizado por la ATT (Antithrombotic Trialists') Colaboration, de 287 estudios con más de 200000 pacientes que afirma que las dosis altas de aspirina (500-1500 mg/día) no son más efectivas, y sí son más gastrolesivas, que las dosis medias (160-325 mg/día) o dosis aún más bajas. Así pues, los hallazgos de estos estudios respaldan el uso de dosis de entre 30 y 150 mg/día de aspirina para la prevención a largo plazo de eventos vasculares graves entre los pacientes de alto riesgo.

Nuevamente, obtenemos datos a favor de las dosis bajas de aspirina. En otro artículo de Leys, Balucani y Cordonnier (15), se hace una breve mención sobre la prevención secundaria del ictus isquémico en pacientes con ictus de origen no cardioembólico o accidentes isquémicos transitorios (AITs), y también se posiciona a favor de las dosis más bajas, puesto que las dosis entre 50 y 1300 mg/día han resultado igualmente eficaces para la prevención de dichos eventos, pero dosis superiores a 150 mg/día han asociado peor tolerancia gastrointestinal.

En la revisión llevada a cabo por Inzitari, Benedetta y Sarti (16), describen aspectos farmacológicos que sustentan todas las afirmaciones anteriormente expuestas. Refieren que dosis de aspirina por debajo de 100 mg/día no sólo son capaces de bloquear la enzima COX y, consecuentemente, la formación de tromboxano A₂, sino que además no incurrirían en la inhibición de la síntesis de la prostaglandina I₂, factor antitrombótico fisiológico. Por lo tanto, las dosis bajas funcionarían incluso mejor que las dosis mayores. Además de estos datos, realiza una exhaustiva revisión,

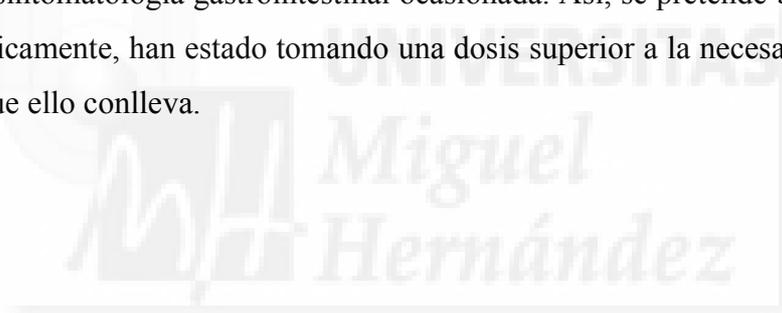
nuevamente, de los dos mini-metaanálisis llevados a cabo por Algra y sus colegas en 1996 y en 1999, los cuales incluyeron diez estudios comparando aspirina en diferentes dosis con placebo. Los anteriores autores llegaron a la conclusión de que las dosis a partir de 30 mg/día eran igual de efectivas entre sí. En esta nueva revisión, al analizar los estudios incluidos, destacan que en algunos de ellos el número de pacientes era bajo, lo que podría haber disminuido la potencia estadística, y que además la muestra seleccionada no era muy representativa de la población real, pues la prevalencia de diabetes o de hipertensión era demasiado baja. Aun así, el estudio sigue defendiendo que las dosis bajas de aspirina son igualmente protectoras.

A continuación, hay dos grupos de autores cuyos trabajos parten de fuentes muy similares y llegan a la misma conclusión, el equipo de Simmons (17) y el de Acelajado (18). Ambos hablan del estudio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization), ensayo realizado en 2009 asignando a los pacientes de forma aleatoria diferentes dosis de aspirina (entre 75 y 162 mg/día) para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, concluyendo que no existen diferencias entre las dosis menores de 100 mg/día y las superiores a dicha cantidad, siendo el riesgo de sangrado similar en ambos grupos. Así pues, este estudio permite afinar un poco más en cuanto a la dosis, puesto que los anteriores comparaban rangos mucho más amplios de dosis, mientras que en este se estudiaron las diferencias entre dosis muy similares, siendo iguales en cuanto a prevención de eventos isquémicos. Ambos artículos concluyen haciendo referencia a las recomendaciones de la American Heart Association (ASA/AHA) sobre el empleo de aspirina, que refieren que la monoterapia de aspirina a dosis de 50-325 mg/día es una opción aceptable para el tratamiento inicial como prevención secundaria del ictus isquémico en pacientes que ya han sufrido uno de dichos eventos.

Por último, el grupo de Niu y colegas (10), estudia 36 ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta marzo de 2015 sobre el efecto de la terapia antiagregante a largo plazo (tres meses) para la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. El resultado primario que analizaban era la aparición de eventos vasculares graves como ictus isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular. El resultado de seguridad era el sangrado de cualquier tipo. Fueron 82144 pacientes en total, y se dividió la administración de aspirina en cuatro grupos: dosis muy baja (30-50 mg/día), dosis baja (75-162 mg/día), dosis media (283-330 mg/día) y dosis alta (500-1500 mg/día). Los autores no hallaron diferencias en la prevención de eventos vasculares entre las dosis bajas (75-162 mg/día) y dosis superiores. Y, aunque no obtuvieron significación estadística, sí que objetivaron que las dosis altas de aspirina se asociaban con un mayor riesgo de sangrado (OR 1.15 con IC 95% 0.72-1.71) y con mayor aparición de complicaciones gastrointestinales.

Así pues, a la luz de los resultados obtenidos, se puede afirmar que la administración de dosis bajas de aspirina nos asegura una buena prevención secundaria de eventos isquémicos severos. Sin embargo, la literatura no ha definido de forma precisa la dosis más aconsejable, limitándose a aportar un intervalo que, en la práctica clínica, puede resultar demasiado amplio (entre 50 y 325 mg/día). Además, un factor común a todos los estudios es que el tiempo de seguimiento de los pacientes es relativamente escaso (tres meses), perdiéndose todos los eventos sucedidos de ahí en adelante.

El objetivo de este estudio será intentar acotar más el rango de dosis, intentado encontrar el punto óptimo en el que el paciente se beneficie del efecto protector minimizando la iatrogenia, y hacer un seguimiento más prolongado de los pacientes. En nuestro medio, los pacientes se suelen antiagregar con dosis bajas de aspirina, determinadas normalmente por las presentaciones más accesibles de este fármaco: 100, 150 y 300 mg. Por lo tanto, los principales parámetros a tener en cuenta serán: a) la aparición de eventos isquémicos mayores (ictus isquémico, infarto agudo de miocardio, muerte vascular...), b) el riesgo hemorrágico, midiendo tanto los sangrados graves como los de menor relevancia, y c) la sintomatología gastrointestinal ocasionada. Así, se pretende beneficiar a aquellos pacientes que, clásicamente, han estado tomando una dosis superior a la necesaria, con los posibles efectos adversos que ello conlleva.



HIPÓTESIS

El empleo de la dosis adecuada de aspirina es esencial para la prevención secundaria de eventos isquémicos graves en pacientes con un primer episodio de ictus isquémico no cardioembólico, sin comprometer innecesariamente la salud del paciente ocasionándole efectos adversos evitables. Por lo tanto, se pretende determinar cuál es la mínima dosis eficaz, a fin de reducir al máximo el riesgo hemorrágico y la patología gastrointestinal. Para el desarrollo del estudio, se formulan las siguientes hipótesis: a) no existen diferencias estadísticamente significativas entre dosis de aspirina de 100, 150 y 300 mg diarios en cuanto a la prevención secundaria del ictus isquémico, y b) las dosis de 150 y 300 mg/día se relacionan con mayores efectos adversos que una dosis de 100 mg.



OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar la dosis óptima de aspirina para la prevención secundaria a largo plazo (≥ 12 meses) en pacientes que han sufrido un ictus isquémico no cardioembólico.

Objetivos específicos:

1. Recoger los datos de eventos isquémicos posteriores al inicio de la terapia con aspirina y estimar su prevalencia en función de la dosis administrada.
2. Describir el tipo de evento isquémico: ictus, infarto agudo de miocardio, muerte vascular.
3. Evaluar el riesgo de hemorragia, tanto severa como hemorragia leve, asociado a cada grupo de tratamiento.
4. Registrar la aparición de molestias gastrointestinales.
5. Determinar las variables asociadas a la aparición de eventos isquémicos: características del paciente (sexo, edad, comorbilidad, antecedentes) y tiempo de tratamiento.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se plantea un estudio analítico observacional de cohortes retrospectivas, que abarcará un periodo de cinco años (entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016), y se dividirá a los pacientes en tres cohortes, según reciban 100, 150 ó 300 mg de aspirina al día. De esta manera, se garantiza un seguimiento de los pacientes muy superior a los tres meses de seguimiento habituales en la mayoría de los estudios hechos hasta la fecha.

Ámbito del estudio

Se estudiarán pacientes del servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, procedentes de consultas externas o de planta de hospitalización de dicho servicio.

Tiempo de ejecución

Se propone un periodo de un año, comenzando con la recogida de datos en enero de 2018, dedicándole el primer trimestre a la recogida de datos, el segundo trimestre al análisis estadístico de las diferentes variables y el último semestre para la obtención y redacción de los resultados.

Sujetos

Pacientes diagnosticados en el servicio de Neurología de un primer episodio de ictus isquémico no cardioembólico que hayan sido posteriormente antiagregados con aspirina. Criterios de inclusión: pacientes con las características mencionadas en el párrafo anterior de los que se puedan recoger sus datos personales (nombre, apellidos, fecha de nacimiento) y que firmen el consentimiento informado. Criterios de exclusión: pacientes con más de un episodio previo de ictus isquémico, pacientes que hayan sufrido un ictus isquémico de origen cardioembólico, pacientes que previamente estuviesen tomando fármacos antiagregantes o anticoagulantes, pacientes a los que se les haya hecho un seguimiento inferior a tres meses, pacientes no empadronados en el área sanitaria que recoge nuestro hospital.

Muestreo

Dadas las características del estudio, se optará por un muestreo consecutivo no probabilístico, incluyéndose toda la población elegible. Se acudirá al departamento de Documentación y, mediante códigos de diagnóstico, se localizará a los sujetos, creándose una base de datos.

La incidencia del ictus se estima en 500 por cada 100.000 habitantes al año, de los cuales el 85% son ictus isquémicos y, a su vez, un 70% de éstos son aterotrombóticos. Por lo tanto, en una

población de 200.000 habitantes pertenecientes al área VII de la Región de Murcia, a la que atiende el Hospital Reina Sofía, centro en el que se desarrolla el estudio, durante los cinco años de recogida de datos, habrá unos 2.975 casos.

Tomando de base estudios previos en los que la razón entre no expuestos y expuestos es de 1 (siendo los pacientes expuestos los que reciben dosis de 100 mg/día, y los no expuestos los que reciben dosis de 300 mg/día), en los que la proporción de eventos isquémicos mayores ha sido del 14,66% en expuestos y del 15,22% en no expuestos, se necesitaría una muestra total de 124.580 pacientes para alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80%.

Variables a estudio

Objetivos 1 y 2 (prevalencia de eventos isquémicos graves y sus características). La presencia o no de eventos isquémicos es la variable principal o de eficacia. Los eventos isquémicos se notificarán en función de la clínica y las pruebas complementarias. En el caso de nuevos ictus isquémicos no fatales, vendrán definidos por una focalidad neurológica que persista más de 24 horas o por la aparición de áreas isquémicas o hemorrágicas en neuroimagen (TC craneal, RMN cerebral). También se recogerán los accidentes isquémicos transitorios, en los que la focalidad remite espontáneamente en menos de 24 horas, y se clasificarán según la escala ABCD del riesgo de ictus en riesgo leve, moderado o grave (Anexo 1). 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, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo o sangrado sistémico.

Objetivos 3 y 4 (prevalencia de efectos adversos). Son variables secundarias. Para poder recogerlos adecuadamente, deben estar documentados por una buena historia clínica o por la autopsia clínica. Al ser un estudio retrospectivo, para identificar efectos adversos mayores se partirá de los ingresos hospitalarios motivados por éstos. Los sangrados graves vendrían definidos por su necesidad de actuación médica urgente. Consideraremos sangrado leve si no ha requerido de atención médica. En cualquiera de las anteriores situaciones se distinguirá entre sangrado digestivo, urológico, ginecológico, cerebral o de otra índole y, en caso de ser hemorragia cerebral, se tendrá en cuenta si ha sido espontánea o si hay antecedentes de traumatismo craneoencefálico. Se recogerá de la historia, además, toda la sintomatología gastrointestinal que pueda aparecer (dispepsia, dolor abdominal, hemorragias digestivas y evidencia de úlcera gastroduodenal), clasificándola como ligera o severa según la respuesta al tratamiento sintomático.

Objetivo 5 (determinantes de la prevalencia). También variables secundarias. Si la variable independiente es la aparición de nuevos eventos isquémicos, las variables independientes son: a) el tiempo de tratamiento con aspirina, y b) las características de los pacientes (sexo, edad, comorbilidad y antecedentes). Dentro de las comorbilidades, la hipertensión arterial vendrá definida por cifras mayores a 140/90 mmHg y/o el empleo de antihipertensivos. La diabetes mellitus 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 dislipemia, por unas cifras de colesterol LDLc 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 presencia de fibrilación auricular debe estar objetivada mediante electrocardiograma o pruebas de ecocardiografía. Por otro lado, se recogerán antecedentes de patología isquémica vascular no cerebral previa, como el infarto de miocardio o la angina, definidos por la clínica, las alteraciones electrocardiográficas o las pruebas de imagen cardíaca, y eventos hemorrágicos graves que precisasen hospitalización o medidas terapéuticas invasivas, especificando su localización. Además, es importante recoger la existencia de tratamiento antiagregante o anticoagulante previo, pues son factores de exclusión del estudio.

Recogida de variables

La recogida de los datos se hará mediante revisión de las historias clínicas. Se revisarán todos los informes, tanto de hospitalización como de consultas de atención primaria y especializada, a partir de la fecha de inicio del tratamiento antiagregante con aspirina. Se empleará una hoja de registro de los datos (Anexo 2) en la que se recogerán las características de los pacientes (edad, sexo, presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, hábitos tóxicos u obesidad, y los antecedentes de patología isquémica o de hemorragia grave), el tipo de evento isquémico y los eventos adversos anteriormente descritos (hemorrágicos y gastrointestinales). Además, de todos los pacientes se cruzarán datos con el CMBD y con el Registro de Mortalidad, intentando evitar la pérdida de datos por hospitalizaciones en otros servicios o por falta de seguimiento debido a un fallecimiento no notificado.

Análisis de datos

Todos los datos de los pacientes del estudio serán informatizados de forma anónima. Se creará una base de datos que posteriormente será eliminada. Mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics, se realizará el análisis de los datos recogidos, estableciéndose la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95%.

Objetivos 1 y 2: Se estimará la prevalencia total de eventos isquémicos. Para describir las características de dichos eventos, se emplearán estadísticos descriptivos habituales, y para la comparación de estas características según otras variables, se empleará el test de la Chi cuadrado, o el test exacto de Fisher si son categóricas, y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney si son continuas.

Objetivos 3 y 4: Nuevamente, se estimará la prevalencia total de efectos adversos, describiéndose los mismos con los estadísticos descriptivos usuales, empleando los tests estadísticos nombrados anteriormente para la comparación de sus características según otras variables.

Objetivo 5: Se hará un análisis descriptivo de todas las características de los pacientes incluidos.

Dificultades y limitaciones

Por un lado están las limitaciones del tipo de estudio elegido para esta investigación, y por otro, las dificultades que puedan encontrarse por las características de la investigación en sí misma.

Las desventajas principales de los estudios retrospectivos son el limitado control que el investigador tiene sobre las estrategias de muestreo de la población y sobre la naturaleza y la calidad de las variables predictoras. La validez del estudio dependerá en gran medida de la calidad de los registros empleados, debido a que los datos disponibles pueden ser incompletos, imprecisos o medidos de forma que no sean ideales para responder la pregunta de investigación. Además, cuando se estudian de manera retrospectiva enfermedades fatales, las variables predictoras del sujeto fallecido sólo pueden ser reconstruidas a partir de fuentes indirectas, en este caso, a través de las historias clínicas.

Los sesgos de selección son un problema fundamental en los estudios de cohortes retrospectivas, donde la exposición y el resultado final ya han ocurrido en el momento en que los individuos son seleccionados para el estudio. El hecho de que el evento isquémico o los efectos secundarios a la aspirina ya hayan sucedido cuando se les pide su consentimiento a los pacientes puede influir en la probabilidad de participación en el estudio. En estudios retrospectivos, los participantes conocen de antemano su condición de exposición (es decir, la dosis de aspirina recibida). Por otro lado, también puede ocurrir el sesgo de selección cuando se dan pérdidas en el seguimiento que puedan tener alguna relación con las exposiciones o con las enfermedades o eventos estudiados. Hay más probabilidad de fallecimiento y, por lo tanto, pérdida de seguimiento del paciente si la causa no ha sido adecuadamente recogida, en pacientes que hayan sufrido eventos o muertes isquémicas, o hemorragias fatales, hechos que pueden ser derivados de la propia exposición a la aspirina.

Los sesgos de información, por su parte, se derivan de las diferencias sistemáticas en las que los datos sobre exposición o resultado final se obtienen de los diferentes grupos. En los estudios de

cohortes retrospectivas hay riesgo de incurrir en el sesgo del observador, en el que el investigador evalúa de forma diferencial la condición de interés, puesto que conoce las hipótesis de investigación o la historia de exposiciones de los participantes. Es decir, puede hacerse una revisión más exhaustiva de las historias de los pacientes, buscando eventos isquémicos o reacciones adversas, según la dosis de aspirina que hayan recibido. Si la hipótesis del estudio es que las dosis de 150 y 300 mg diarios conllevan un mayor riesgo de sangrado o de lesión gastrointestinal, puede hacerse mayor hincapié en la recogida de dichos datos en los pacientes tratados con dichas dosis con respecto a la de 100 mg.

La prevención y control de sesgos potenciales debe prevenirse durante el diseño del estudio ya que en el análisis no va a ser posible solucionarlos. Así, las estrategias que se pueden emplear para evitar el sesgo de información es que los investigadores desconozcan la dosis de aspirina recibida por cada sujeto, y el uso de cuestionarios bien estructurados que sistematicen todo lo posible la recogida de datos.

En cuanto a las limitaciones derivadas del proyecto en sí mismo, una restricción puede residir en que este estudio se va a llevar a cabo en un único centro, sin ser siquiera un centro de tercer nivel asistencial, por lo que el número de pacientes disponible puede no ser necesario para alcanzar el tamaño muestral óptimo. Sin embargo, los resultados obtenidos de este estudio pueden utilizarse como punto de partida para un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, cuyos resultados serían de mayor calidad científica, o bien continuar con la recogida de pacientes, ampliando así la horquilla temporal en un futuro.

PLAN DE TRABAJO

Equipo investigador

Investigadora principal: Isabel Pellicer Espinosa. Médico Interno Residente de la especialidad de Neurología.

Investigadores colaboradores: Noelia García Lax, José Ángel Motos García y María Palao Rico, Médicos Internos Residentes de la especialidad de Neurología.

Juan Antonio Iniesta Valera, Facultativo Especialista de Área del servicio de Neurología y profesor asociado en el Grado de Medicina de la Universidad de Murcia.

Centro de trabajo: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Primer trimestre (7 de enero de 2018 – 31 de marzo de 2018)

Durante el primer mes de la investigación, se realizará el proceso de selección de los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Se obtendrá el listado de pacientes del Servicio de Documentación del hospital, y se cruzarán estos datos con el CMBD y con el Registro de Mortalidad. En este primer mes, se enviará también por correo postal el Formulario de Consentimiento Informado dirigido a los pacientes o, en su defecto, a sus familiares de primer grado, y se contactará telefónicamente con los mismos para asegurarnos de su recepción, a la espera de respuesta.

Los otros dos meses irán destinados a la cumplimentación de las hojas de recogida de datos de los participantes en el estudio. Previa recogida de datos, los pacientes recibirán una codificación sustituyendo su nombre para mantener la confidencialidad, y serán divididos en las tres cohortes del estudio según la dosis de aspirina recibida: 100, 150 ó 300 mg al día. La dosis del fármaco no será conocida por los investigadores encargados de la revisión de las historias clínicas y la recogida de los eventos a estudio.

El proceso de selección de los pacientes y de contacto lo realizará la investigadora principal, Isabel Pellicer Espinosa. Las tareas de recogida de datos mediante los formularios las llevarán a cabo dos de los investigadores colaboradores, María Palao Rico y José Ángel Motos García. La codificación de los datos de los pacientes, manteniendo así el ciego en este estudio, será llevada a cabo por un tercer investigador colaborador, Juan Antonio Iniesta Valera, quien será el conecedor, junto a la investigadora principal, de la dosis de aspirina recibida por cada paciente.

Segundo trimestre (1 de abril de 2018 – 30 de junio de 2018)

Durante este trimestre se llevará a cabo el análisis estadístico de los datos obtenidos.

Esta tarea será llevada a cabo por la investigadora colaboradora Noelia García Lax, quien no será conocedora de la correspondencia de la codificación con la dosis de aspirina recibida, perpetuando el enmascaramiento.

Último semestre (1 de julio de 2018 – 23 de diciembre de 2018)

En el último semestre de la investigación, se realizará el trabajo de redacción de las conclusiones, según el resultado obtenido del estudio estadístico.

Este trabajo lo realizará la investigadora principal, Isabel Pellicer Espinosa, siempre con la colaboración del resto del equipo investigador.

Todas las tareas anteriormente referidas estarán coordinadas en todo momento por la investigadora principal.



ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación será presentado al Comité Ético de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía para su lectura y aprobación.

El Formulario de Consentimiento Informado (Anexo 3) se le hará llegar por correo postal a todos los pacientes incluidos en el estudio, o a los familiares de primer grado en caso de pacientes fallecidos, con una hoja informativa que explicará que la finalidad del estudio es determinar el perfil de seguridad de las diferentes dosis de aspirina, obteniendo el mayor beneficio en la prevención de eventos isquémicos.

El equipo investigador se compromete a salvaguardar la confidencialidad de todos los pacientes incluidos en el estudio, sus datos serán codificados y únicamente tendrán acceso a esta información el investigador principal y los investigadores secundarios.

Además, los hallazgos de la investigación serán comunicados a los sujetos incluidos en el estudio en primer lugar, antes de su publicación en los medios pertinentes.

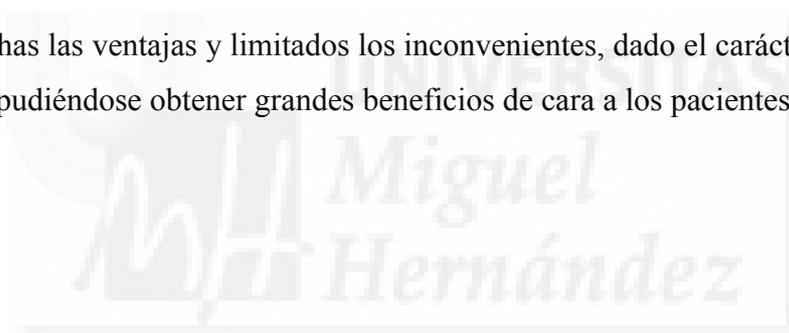


APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

La principal aportación de este estudio con respecto a la literatura ya existente es que, en este caso, se comparan dosis bajas de aspirina, cuando clásicamente se han comparado dosis entre 30-300 mg diarios con otras mucho más altas, de hasta 1500 mg al día. De este modo, se pretende determinar, de una forma mucho más precisa, cuál es la dosis que, con la menor iatrogenia posible, ofrece la mayor seguridad en cuanto a la prevención de nuevos eventos isquémicos. A priori, la diferencia entre ambas cantidades puede parecer pequeña, pero estamos hablando de prescribir o no el triple de dosis a los pacientes, con su consecuente aumento del riesgo de hemorragia o de lesión gastrointestinal.

Además, el proyecto plantea un seguimiento muy a largo plazo, en algunos pacientes de hasta cinco años, cosa que ninguno de los estudios hasta ahora realizados ha proporcionado. Y la cohorte obtenida de enfermos es la que se puede encontrar en cualquier centro hospitalario de nuestro país, pudiendo hacerlo extensible al resto de naciones con nuestro nivel socioeconómico, por lo que los resultados serían globalmente extrapolables.

Así pues, son muchas las ventajas y limitados los inconvenientes, dado el carácter observacional del diseño propuesto, pudiéndose obtener grandes beneficios de cara a los pacientes.



PRESUPUESTO

Gastos de Personal

En este estudio participarán como investigadores miembros de la sección de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía, por lo que no serán necesarios gastos extra.

Gastos de Ejecución

Se proyectará un presupuesto de 200 euros para gastos de impresión de documentos, reprografía y para el envío postal de los Formularios de Consentimiento Informado a los pacientes/familiares participantes en el estudio.

No se requerirá la contratación de otros servicios para este estudio.

Gasto total: 200 euros.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet* 2012; 380:2095.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. *Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet* 2014; 383:245.
3. Caplan LR. *Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology* 1989; 39:1246.
4. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. *Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health* 2013; 1:e259.
5. Caplan LR. *Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.*
6. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. *Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA* 1999; 282:2012.
7. Patel SA, Winkel M, Ali MK, et al. *Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. Ann Intern Med* 2015; 163:245.
8. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, et al. *Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD001342.
9. Hankey GJ. *Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: a review of the clinical trial data and guidelines, Curr Med Res Opin, 2007;23(6):1453-62*
10. Niu P-P, Guo Z-N, Jin H, Xing Y-Q, Yang Y. *Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(3).*
11. CAPRIE Steering Committee. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet* 1996;

- 348:1329.
12. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255
 13. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30mg vs. 283mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6
 14. Kirshner HS. Prevention of secondary stroke and transient ischaemic attack with antiplatelet therapy: the role of the primary care physician [corrected]. *Int J Clin Pract.* 2007 Oct;61(10):1739-48.
 15. Leys D, Balucani C, Cordonnier C. Antiplatelet Drugs for Ischemic Stroke Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(suppl 1):120-125
 16. Inzitari D, Benede a P, Sar C. Critical Review of Aspirin in the Secondary Prevention of Noncardioembolic Ischaemic Stroke. *Int J Stroke.* 2010 Aug;5(4):306-18
 17. Simmons B, Yeo A, Fung K. Current Guidelines on Antiplatelet Agents for Secondary Prevention of Noncardiogenic Stroke: An Evidence-Based Review. *Postgrad Med.* 2010 Mar;122(2):49-53
 18. Acelajado MC, Oparil S. Antiplatelet therapy for transient ischemic attack. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012 Feb;14(2):103-11.

ANEXO 1. ESCALA ABCD2

Escala ABCD2 para la clasificación de los accidentes isquémicos transitorios (AITs): esta escala permite identificar el riesgo de ictus tras un AIT.

A (Age - Edad)	1 punto si edad \geq 60 años
B (Blood pressure – Presión arterial \geq 140/90 mmHg)	1 punto por hipertensión en el momento agudo
C (Clinical features – Características clínicas)	2 puntos por déficit motor unilateral 1 punto por trastorno del habla sin déficit motor
D (Symptom Duration – Duración de los síntomas)	1 punto por duración entre 10-59 minutos 2 puntos por duración \geq 60 minutos
D (Diabetes)	1 punto

El riesgo de ictus a los 2, 7 y 90 días será:

- Score 0-3: riesgo bajo
- Score 4-5: riesgo moderado
- Score 6-7: riesgo elevado

ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Proyecto: “Dosis óptima de aspirina en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico”

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Número de historia clínica:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Fecha de diagnóstico:

Tiempo de seguimiento:

Fallecimiento:

2. DATOS CLÍNICOS DEL PACIENTE

Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial: Sí ... No ...
- Diabetes mellitus: Sí ... No ...
- Dislipemia: Sí ... No ...
- Obesidad: Sí ... No ...
- Tabaquismo activo o ex-fumador hace menos de un año: Sí ... No ...
- Fibrilación auricular: Sí ... No ...

Antecedentes del paciente:

- Patología isquémica vascular no cerebral previa: Sí ... No ...
- Hemorragia grave previa: Sí ... (*especificar localización*) No ...
- En tratamiento con antiagregante: Sí ... (*de ser así, es criterio de exclusión*) No ...
- En tratamiento con anticoagulante: Sí ... (*de ser así, es criterio de exclusión*) No ...

Localización del ictus ateroembólico:

- Carotídeo derecho ... Carotídeo izquierdo ...
- Vertebrobasilar ...

- ACA derecha ... ACA izquierda ...
- ACM derecha ... ACM izquierda ...
- ACP derecha ... ACP izquierda ...
- Territorio frontera o hemodinámico ...
- Lacunar ...

3. DOSIS DE ASPIRINA PAUTADA: 100 mg/día ... 150 mg/día ... 300 mg/día ...

4. EVOLUCIÓN

- Buena evolución sin nuevos eventos isquémicos ...
- Nuevo episodio de ictus aterotrombótico que precisó ingreso ...
- Nuevo episodio de ictus cardioembólico que precisó ingreso ...
- Nuevo episodio de ictus aterotrombótico sin ingreso ingreso ...
- Nuevo episodio de ictus cardioembólico sin ingreso ingreso ...
- AIT ...
- Cardiopatía isquémica ...
- Muerte vascular ...

5. HEMORRAGIAS

- No ...
- Hemorragia cerebral espontánea ...
- Hemorragia cerebral secundaria a traumatismo craneoencefálico ...
- Hemorragia digestiva: leve ... grave ...
- Hemorragia urológica ... ginecológica ... otras ...
- Tiempo de tratamiento con aspirina (*en caso de aparecer*) ...

6. EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

- No ...
- Sí: leves ... graves ...

- Tiempo de tratamiento con aspirina (*en caso de aparecer*) ...

7. OBSERVACIONES:



ANEXO 3. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO INFORMACIÓN

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombres y mujeres que han sido atendidos en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, y que se les invita a participar en la investigación “Dosis óptima de aspirina en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico”.

Investigador principal: Dra. Isabel Pellicer Espinosa. Médico Interno Residente de de Neurología.

Investigadores colaboradores: Dra. Noelia García Lax; Dr. José Ángel Motos García; Dra. María Palao Rico. Médicos Internos Residentes de Neurología.

Dr. Juan Antonio Iniesta Valera. Facultativo Especialista de Área de la sección de Neurología.

Centro de investigación: Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Introducción

Soy Isabel Pellicer Espinosa, médico residente en el Hospital Reina Sofía, en la especialidad de Neurología. Estamos investigando sobre la dosis más eficaz de aspirina para prevenir los ictus isquémicos, una enfermedad muy común en todo el mundo. En este documento, se le proporcionará información acerca de esta investigación, y se le invitará a participar. En caso de que le surja alguna duda al respecto, no dude en preguntarme a mí o a cualquier miembro del equipo investigador.

Propósito

El ictus es la segunda causa de muerte y la tercera causa de discapacidad a nivel mundial, y cada vez es más frecuente que aparezca. No es infrecuente que vuelva a repetirse en un paciente que ya ha tenido un primer episodio, pues los factores de riesgo que lo desencadenaron normalmente siguen presentes. Por lo tanto, es importante dar con el tratamiento más adecuado para prevenir su reaparición. La aspirina ha sido probada como uno de los mejores tratamientos, tanto por su efectividad como por la relación coste-beneficio, pero aún persisten dudas acerca de la dosis más adecuada. Es por esto que realizamos este estudio.

Tipo de Intervención de Investigación

Esta investigación consistirá en recoger los datos de pacientes diagnosticados de ictus isquémico no cardioembólico en nuestro centro en un determinado periodo de tiempo a los que se les administró aspirina, haciendo distinción en función de la dosis recibida (100, 150 y 300 mg diarios). Así, se hará un seguimiento de los pacientes a través de sus historias clínicas desde el momento del

diagnóstico hasta la fecha del fin de la investigación, y se recogerán tanto las reapariciones de enfermedades isquémicas como nuevos ictus, o bien infartos de miocardio o muertes vasculares, como los efectos adversos derivados del uso de la aspirina: sangrados o eventos gastrointestinales como úlceras pépticas, etc.

Selección de participantes

Estamos invitando a todos los adultos diagnosticados de ictus isquémico no cardioembólico entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016 y que fueron atendidos en el Hospital Reina Sofía de Murcia, prescribiéndose aspirina como fármaco para la prevención de nuevos ictus.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Puede cambiar de idea más adelante y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

Comunicación de resultados

Los resultados obtenidos de 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 confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie salvo los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre, y sólo los investigadores sabrán cuál es su número, manteniéndose esa información a salvo.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no lo desea, y el negarse a hacerlo no repercutirá en ningún modo en la forma en la que será tratado en este hospital. Además, puede retirar su participación del estudio en cualquier momento que desee. Es su elección, y todos sus derechos serán respetados.

A quién contactar

Si tiene cualquier duda en el momento actual, o después de la finalización del proyecto, puede formularme a mí (Isabel Pellicer Espinosa) sus preguntas a través de este e-mail: i.pellicer.e@gmail.com.

Formulario de Consentimiento Informado para el análisis de datos del estudio “Dosis óptima de aspirina en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico”:

D./Da. _____, con domicilio en _____ y DNI nº _____

DECLARO QUE:

He sido invitado a participar en esta investigación por la Dra. Isabel Pellicer Espinosa. He sido informado de los objetivos de esta investigación. Entiendo que la cesión de mis datos personales es únicamente con fines investigadores y que la confidencialidad será completamente respetada. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado mediante el nombre y la dirección de correo electrónico que se me ha dado.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente a las preguntas realizadas. **Consiento voluntariamente participar en esta investigación cediendo mis datos clínicos y demográficos al departamento de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia**, y entiendo que tengo derecho a retirarme en cualquier momento de la misma sin que me afecte en ningún modo a mi cuidado médico.

Firma del Participante: _____

Firma y DNI de un testigo: _____

Firma del Médico: _____

Fecha (Día/mes/año): _____

En caso de que el paciente haya fallecido o no esté en condiciones de comprender las implicaciones de este consentimiento, se localizará al responsable legal o a los familiares más cercanos para hacerles llegar esta información.

Firma y DNI del Responsable: _____

Firma del Médico: _____

Fecha (Día/mes/año): _____