



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Prevalencia y factores predictores de
fibrilación auricular en pacientes con
vasculopatía periférica e ictus criptogénico.**

Alumno: Zoser Saura Carretero

Tutor: Sergio Padilla Urrea, María Asunción Esteve Pastor

Curso: 2022-2023

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad arterial periférica (EAP), el ictus criptogénico y la fibrilación auricular (FA) son tres entidades que están íntimamente relacionadas. Tanto los pacientes con EAP como con ictus criptogénico son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, siendo crucial la detección de la FA para iniciar de forma precoz el tratamiento anticoagulante y reducir los eventos tromboembólicos. **Objetivos:** Los objetivos del estudio son determinar la prevalencia de FA en pacientes con EAP e ictus criptogénico, así como determinar variables predictoras de FA. **Metodología:** Estudio clínico observacional, prospectivo, unicéntrico, con una duración total de 30 meses. Se reclutaron a nivel de consultas hospitalarias pacientes diagnosticados de vasculopatía periférica e ictus criptogénico. Se estudiaron y analizaron variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas analíticas, ecocardiográficas y de holter de larga duración. Se les realizó un seguimiento a los 6 meses y 1 año. Se detectaron aquellos pacientes con FA, determinando la prevalencia de la muestra y comparando las variables mencionadas con aquellos pacientes sin FA. **Resultados preliminares:** Actualmente se han reclutado 19 pacientes con diagnóstico de vasculopatía periférica. El 84,2% fueron varones, con una mediana de edad de 74 años. De los 19 pacientes con EAP, a 3 de ellos se les diagnosticó fibrilación auricular (15,8%). **Conclusiones:** Gracias a este estudio se evidencia una alta prevalencia de fibrilación auricular en EAP. Se requiere de un mayor reclutamiento para dar datos de prevalencia de pacientes con ictus criptogénico, así como para el análisis de variables predictoras en ambos grupos.

Palabras Clave: enfermedad arterial periférica, vasculopatía periférica, ictus criptogénico, fibrilación auricular, prevalencia, factores predictores.

ABSTRACT:

Introduction: Peripheral arterial disease (PAD), cryptogenic stroke and atrial fibrillation (AF) are three entities that are closely related. Both patients with PAD and cryptogenic stroke are patients with a very high cardiovascular risk, and detection of AF is crucial to initiate anticoagulant treatment early and reduce thromboembolic events. **Objectives:** The aims of the study are to determine the prevalence of AF in patients with PAD and cryptogenic stroke, as well as to determine predictive variables for AF. **Methodology:** Observational, prospective, single-center clinical study, with a total duration of 30 months. Patients diagnosed with peripheral vascular disease and cryptogenic stroke were recruited at the hospital consultation level. **Demographic, clinical, analytical**

electrocardiographic, echocardiographic, and long-term Holter monitoring variables were studied and analyzed. They were followed up at 6 months and 1 year. Those patients with AF were detected, determining the prevalence of the sample and comparing the aforementioned variables with those patients without AF. Preliminary results: Currently, 19 patients diagnosed with peripheral vascular disease have been recruited. 84.2% were male, with a median age of 74 years. Of the 19 patients with PAD, 3 of them were diagnosed with atrial fibrillation (15.8%). Conclusions: Thanks to this study, a high prevalence of atrial fibrillation in PAD is evidenced. More recruitment is required to provide data on the prevalence of patients with cryptogenic stroke, as well as for the analysis of predictor variables in both groups.

Keywords: peripheral arterial disease, peripheral vascular disease, cryptogenic stroke, atrial fibrillation, prevalence, predictive factors.

ÍNDICE

RESUMEN:	1
ABSTRACT:	2
INTRODUCCIÓN.	4
JUSTIFICACIÓN CLÍNICA DEL ESTUDIO:	5
HIPÓTESIS:	6
OBJETIVOS:	6
METODOLOGÍA.	6
DISEÑO:	6
LUGAR:	7
SUJETOS:	7
VARIABLES DEL ESTUDIO:	8
RECOGIDA DE VARIABLES:	9
ANÁLISIS DE DATOS:	9
DIFICULTADES Y LIMITACIONES:	10
PLAN DE TRABAJO.	10
ASPECTOS ÉTICOS.	14
PRESUPUESTO.	15
RESULTADOS PRELIMINARES.	16
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:	18

ANEXOS:	22
ANEXO 1. SOLICITUD DE LA ASIGNACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER CON ACUERDO ESTUDIANTE-PROFESOR.	22
ANEXO 2. SOLICITUD DEL CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR) PARA TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM).	23
ANEXO 3. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.	24
ANEXO 4. HOJA INFORMATIVA Y MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PRESENTADO A LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.	25
ANEXO 5. DECLARACIÓN STROBE – LISTA DE VERIFICACIÓN DE ELEMENTOS QUE DEBEN INCLUIRSE EN LOS INFORMES DE ESTUDIOS DE COHORTES.	32

INTRODUCCIÓN.

La arteriopatía periférica, el ictus criptogénico y la fibrilación auricular (FA) son tres entidades que están íntimamente relacionadas. La prevalencia de la arteriopatía periférica se sitúa en torno al 10%-12% de la población, siendo mayor en varones y aumentando con la edad, al igual que la prevalencia de la FA(1); por otro lado, hasta un 30% de los casos de ictus sigue siendo de etiología desconocida(2). Existen factores de riesgo comunes para el desarrollo de las tres entidades, y su presencia aumenta el riesgo de eventos adversos como la presencia de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y/o mortalidad total(3). Sin embargo, la relación fisiopatológica del desarrollo de FA en los pacientes con arteriopatía periférica e ictus, así como los marcadores de riesgo de desarrollo de FA no es del todo conocida. Se ha sugerido que la disfunción endotelial, la inflamación y el estado protrombótico de los pacientes con arteriopatía periférica e ictus incrementa la ectopia auricular cerca del ostium de las venas pulmonares, originando la FA(4). Esa podría ser una de las explicaciones para la conexión existente entre las tres entidades.

Relacionado con la importancia y prevalencia de FA en pacientes con vasculopatía arterial, Goto et al(5) observaron en 63.589 pacientes del estudio REACH que la prevalencia de FA en pacientes con arteriopatía periférica era del 11,5%. Así los pacientes con presencia de FA tuvieron un riesgo aumentado de ictus (2,4% vs 1,6%; $p<0,001$), evento coronario (6,0% vs 4,0%; $p<0,001$) y mortalidad cardiovascular (3,2% vs 1,4%

$p < 0,001$). Por ello la detección de FA en los pacientes con alta carga de factores de riesgo cardiovascular y de patología aterosclerótica manifiesta, como la arteriopatía periférica, es esencial para el inicio del tratamiento antitrombótico con la finalidad de disminuir los eventos tromboembólicos y la mortalidad. Dado que existe una elevada carga de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 65 años con arteriopatía periférica e ictus criptogénico que se relacionan con el desarrollo de FA(5)(6), se ha recomendado un alto nivel de alerta y la realización de forma rutinaria un electrocardiograma, así como otros sistemas de monitorización prolongada, para la detección precoz de FA silente(7). Los métodos de detección de FA en pacientes de ambos grupos no están estandarizados, pero hay una clara relación entre una monitorización prolongada y la frecuencia de FA silente detectada(8).

Debido a la dificultad del diagnóstico de FA silente, en los últimos años se han postulado diferentes variables predictoras de fibrilación auricular. Se han postulado variables predictoras electrocardiográficas de FA, como la duración corta o excesiva de la onda P, la aparición del eje eléctrico alterado(9) o la presencia de bloqueo interauricular(10). A nivel ecocardiográfico, diversos estudios plantean la dilatación de aurícula izquierda como factor predictor de FA(11), o estudios como el de Alhakak et al. proponen al valor patológico de Strain de aurícula izquierda y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida como variables predictoras independientes(12), así como variables de registro de actividad eléctrica como la presencia de un alto porcentaje de complejos auriculares prematuros(13). También en el estudio de biomarcadores y conociendo de la existencia de una relación fisiopatológica de las tres patologías con la disfunción endotelial, la inflamación y el estado protrombótico, en los últimos años se han propuesto algunos de ellos como predictores de FA, como son la elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva(14), IL-6(15), de fibrosis (Galectina 3)(16), de riesgo cardiovascular (homocisteína)(17) y de estrés miocárdico (nt-proBNP)(18).

Justificación clínica del estudio:

Los pacientes con vasculopatía periférica son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, que en muchas ocasiones tienden a estar infratratados y a llevar un regular control de los factores de riesgo cardiovascular. Es por ello de suma importancia la detección de la FA silente en estos pacientes, para iniciar de forma precoz el tratamiento anticoagulante y reducir los eventos tromboembólicos. Por otro lado, en aquellos pacientes que han sufrido un ictus criptogénico es de suma importancia la detección de una FA silente para la prevención de posteriores eventos. Sin embargo, la detección de FA silente no está

protocolizada en ambos grupos de pacientes. En muchas ocasiones, la realización de un electrocardiograma de 12 derivaciones en la consulta no es suficiente para realizar el screening de FA en estos pacientes. Por ello, en los últimos años han surgido diferentes métodos y parámetros analíticos, ecocardiográficos y patrones electrocardiográficos, ya comentados en los párrafos anteriores, que predicen la probabilidad de los pacientes de desarrollo de FA y se desconoce el impacto beneficioso que pueden tener su aplicación rutinaria en la detección de esta arritmia tan prevalente. Nuestro interés es precisamente estudiar el valor que aportan estas pruebas más novedosas.

Hipótesis:

Existe una elevada prevalencia de fibrilación auricular diagnosticada o no en pacientes con arteriopatía periférica e ictus criptogénico y en aquellos en los que no se ha identificado, existen diversos predictores clínicos, electrocardiográficos, analíticos, ecocardiográficos y de holter-ECG de la presencia de FA silente.

OBJETIVOS:

- Describir y analizar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con arteriopatía periférica e ictus criptogénico, y conocer la prevalencia de FA diagnosticada en esta población.
- Realizar la detección de FA en pacientes con arteriopatía periférica e ictus criptogénico por medio de realización de screening electrocardiográfico, mediante ECG de 12 derivaciones y monitorización prolongada ECG de 2 semanas.
- Determinación de predictores clínicos, electrocardiográficos, analíticos y ecocardiográficos de la presencia de FA silente.

METODOLOGÍA.

Diseño:

Se trata de un estudio clínico observacional, descriptivo, prospectivo, unicéntrico, con una duración total de ejecución de 30 meses. El presente proyecto se redactó siguiendo la normativa STROBE para estudios observacionales de cohortes (Anexo 2). Los pacientes serán reclutados de forma consecutiva tan pronto se haga el diagnóstico de novo en las consultas de Cirugía Cardiovascular y Neurología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Una vez su médico responsable le exponga la posibilidad de participar en el estudio y el paciente acepte participar con la firma del consentimiento informado, este será evaluado en una consulta monográfica por cardiólogos especialistas

en FA y prevención cardiovascular secundaria, así como enfermería especializada en la atención de patología cardiovascular. Los pacientes se considerarán incluidos en el estudio cuando, cumpliendo todos los criterios de selección, acepten su participación en el mismo y firmen el consentimiento informado. La participación o no de un paciente en el estudio no afectará a la práctica clínica habitual.

Lugar:

El proyecto se realizará en el Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, concretamente en los Servicios de Cirugía Cardiovascular y Neurología.

Sujetos:

Nuestra población de estudio se centrará en pacientes con diagnóstico de arteriopatía periférica o con ictus criptogénico. Los pacientes con arteriopatía periférica se definieron por una de las siguientes técnicas diagnósticas: índice tobillo-brazo con resultados $\leq 0,9$ o con un valor $>1,4$; o diagnóstico morfológico y funcional por ecografía-doppler, tomografía computarizada; resonancia magnética o arteriografía convencional. Los pacientes con ictus criptogénico se definieron como aquellos ictus de etiología desconocida tras excluir inicialmente todas las potenciales causas (aterotrombosis, cardioembólica o lacunar) mediante estudio con ECG, ecocardiograma, TAC y RMN craneal. A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión del estudio:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de arteriopatía periférica e ictus criptogénico mencionado previamente.
- Pacientes estables, en seguimiento en consultas externas de cirugía cardiovascular.
- Pacientes que hayan otorgado el consentimiento informado para la participación en el registro observacional.

Criterios de exclusión

- Pacientes que rehúsen la firma del consentimiento informado.
- Pacientes con limitación de desplazamiento y con los que no se pueda contactar ni acudir al hospital para la realización de la detección de la FA.
- Pacientes con neoplasia maligna, patología en estado agudo, infección o inestabilidad hemodinámica en los 6 meses previos.
- Pacientes con una expectativa de vida inferior a 6 meses.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado mediante el programa estadístico EPIDAT. Siguiendo los resultados de Goto et al. que estima en pacientes mayores de 65 años con arteriopatía periférica una prevalencia de FA del 12% aproximadamente. Asumiendo esa prevalencia a priori, con un intervalo de confianza del 95% y con una precisión absoluta del 4%, serían necesarios 254 pacientes para la estimación de la prevalencia en nuestra población. Así pues, basándose en los resultados de Samaan et al. que estima en pacientes con ictus criptogénico una prevalencia del 14%, con un intervalo de confianza del 95% y una precisión absoluta del 4%, serían necesarios 290 pacientes. Por tanto, sería necesario una muestra total de 544 pacientes para estimar la prevalencia de FA, 254 con vasculopatía periférica y 290 con ictus criptogénico.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

- VARIABLES DEMOGRÁFICAS: edad, género, peso, talla, IMC, perímetro abdominal.
- VARIABLES CLÍNICAS: presencia de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, obesidad, hábito tabáquico, consumo de tóxicos (cocaína, heroína, cannabis), ictus previo, síndrome coronario agudo previo, insuficiencia cardíaca previa, enfermedad renal crónica previa, enfermedad hepática previa, enfermedad tiroidea, enfermedad obstructiva crónica o apnea del sueño previas, demencia, enfermedad del tejido conectivo, antecedente de paresias o hemiplejia, úlcera dispéptica, antecedentes onco/hematológicos, infección por el VIH, escalas CHA₂D₂-Vasc y HAS-BLED, tratamiento crónico, ritmo basal (sinusal, ritmo auricular ectópico, ritmo nodal, fibrilación auricular). Dentro de las variables clínicas se reclutó el siguiente tratamiento crónico de los pacientes al inicio del estudio: antiagregantes, anticoagulantes, estatinas, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina (IECAs), antagonistas de angiotensina II (ARA II), ahorradores de potasio, sacubitril-valsartán, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), otros antidiabéticos orales, insulina, hidroclorotiazida y calcioantagonistas.
- VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS: ritmo basal, eje eléctrico, tipo de morfología de la onda P, área de onda P, duración máxima de onda P, tiempo pico de la onda P, amplitud máxima de onda P, presencia de bloqueo interauricular, intervalo PR, duración del QRS, presencia de bloqueo de rama, intervalo QT.
- VARIABLES ANALÍTICAS EN SUERO: valores de glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, troponina T, triglicéridos, colesterol total, LDL, pro-BNP, GOT, GPT, PCR, aclaramiento de creatinina por ecuación de CKD-EPI, Apolipoproteína B, homocisteína, hemoglobina glicosilada, hemoglobina, plaquetas, leucocitos e interleuquina-6.

- Variables ecocardiográficas: fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad del ventrículo izquierdo, diámetro y volumen telediastólico de ventrículo izquierdo, presencia de hipertrofia ventricular izquierda, masa ventricular izquierda (g/m²), diámetro de aurícula izquierda, volumen de aurícula izquierda, strain de aurícula izquierda (%), velocidad máxima diastólica y de A reversa de las venas pulmonares (cm/s), presencia de valvulopatías y presencia de prótesis valvulares previas.
- Variables del estudio holter: fecha del estudio, duración efectiva, presencia de fibrilación auricular, frecuencia cardíaca promedio, frecuencia cardíaca máxima y mínima, número y tipo de extrasístoles supraventriculares y ventriculares o presencia de pausas significativas.
- Variables de seguimiento: Presencia de FA, presencia de accidente cerebrovascular o accidente cerebrovascular transitorio (AIT), presencia de infarto, éxitus y éxitus de causa vascular.

Recogida de variables:

Se procederá a la recogida de variables en la consulta inicial, donde se le explicará el objetivo del estudio y firma del consentimiento informado. Se le realizará un ECG basal, así como una recogida de variables demográficas y clínicas. Ese mismo día se realizará una extracción de sangre para la determinación bioquímica, un ecocardiograma transtorácico, recogiendo las variables analíticas y ecocardiográficas mencionadas. Para el análisis de las variables electrocardiográficas se utilizará el programa de análisis electrocardiográfico GE Healthcare MUSE. Además, se le implantará un holter externo de larga duración (Grabadora AFT 1000+B) durante 15 días, que, tras su devolución, su lectura y análisis de variables se realizará en la Unidad de Arritmias hospitalario. Todos los datos de los pacientes se recogerán en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) electrónico.

Análisis de datos:

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics (Versión 27). En lo que respecta al análisis estadístico, se estudiará si las variables cuantitativas siguen una distribución normal usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de que sigan distribución normal se expresarán mediante media \pm desviación estándar, y en el caso de que la distribución no se ajuste a la normalidad, mediante mediana y rango intercuartílico. La relación entre dos variables cualitativas se analizará utilizando la

prueba de la Chi-cuadrado de Pearson. El análisis de asociación entre variables cualitativas y cuantitativas se realizará mediante la prueba de la t de Student (o de la U de Mann-Whitney en caso necesario). Para el estudio de correlación entre dos variables cuantitativas se realizará la prueba de Pearson (o Spearman). Se llevarán a cabo análisis multivariantes mediante regresión logística así como análisis de supervivencia mediante regresión de Cox siendo la variable de resultado la detección de FA silente. La capacidad predictiva se testará mediante análisis de curvas COR (Característica Operativa del Receptor). En todos los análisis se considerarán significativos los valores de $p < 0,05$.

Dificultades y Limitaciones:

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que la cohorte se reclutó en un único hospital, pudiendo afectar a la representatividad de la población de estudio. Otro aspecto limitante sería la limitación temporal del diagnóstico de FA mediante holters de larga duración al disponer de un registro limitado; sin embargo, esta limitación se trata de suplir con la revisión de los historiales clínicos de los pacientes durante su seguimiento, para aumentar la probabilidad de diagnóstico de FA. Una de las principales dificultades del estudio sería los posibles errores o abandono de la colocación del holter externo por parte de los pacientes, dependiendo de ello la correcta recogida de variables de este. Otra dificultad del estudio sería la velocidad de reclutamiento de la muestra de pacientes, dado que en la primera visita se requiere que se realicen un ECG, analítica de sangre, ecocardiografía y recogida y colocación del holter externo durante al menos, 14 días; este hecho supone que no todos los pacientes reclutados estuvieran dispuestos a realizar dichas pruebas.

PLAN DE TRABAJO.

La duración total del registro es de 30 meses. Dicho periodo se dividirá en 2 meses iniciales para la organización de los recursos, personal investigador y material; 18 meses de inclusión de los pacientes, 6 meses de seguimiento de los pacientes, 2 meses para el análisis de los datos y 2 meses para la comunicación de resultados a revista científica. En el momento en que se produzca la detección de FA en el paciente, será remitido al cardiólogo especialista para valorar la necesidad de inicio de tratamiento anticoagulante. A continuación se detalla el plan de trabajo a partir de su diagnóstico:

Visita inicial:

Tras la identificación del paciente en las consultas del Cirugía Cardiovascular y Neurología, y que acepte participar en el estudio, el paciente será remitido a consultas de Cardiología, donde cardiólogos y enfermería especializada realizarán la siguiente evaluación:

- Explicar detalladamente el objetivo del estudio, analizar criterios de inclusión/exclusión.

Firma del consentimiento informado.

- Realización de un electrocardiograma basal digitalizado.
- Exploración física básica, toma de constantes vitales, medición del índice tobillo-brazo, tiempo de inicio hasta la claudicación, distancia máxima recorrida a pie y distancia recorrida a pie sin dolor.
- Completar el cuestionario de recogida de datos (CRD) donde se recogen variables demográficas, clínicas, características basales, antecedentes relevantes, tratamiento crónico.
- Realizar una anamnesis clínica dirigida a la identificación de síntomas relacionados con la FA.
- Análisis de escalas clínicas de fragilidad, síntomas y comorbilidades.

Visita para la realización de pruebas:

- Implante de Holter-ECG durante 15 días. La lectura del Holter así como el análisis de los parámetros electrocardiográficos como predictores de FA se realizará en la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico Universitario con el software específico.
- Entrega de hoja de recogida de síntomas.
- Educación al paciente sobre la toma del pulso y síntomas para detección de FA. - Extracción de analítica completa que será procesada en los servicios centrales de laboratorio del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Además, se realizará la extracción de una analítica para realización de análisis con biomarcadores que se realizará en el Laboratorio de Investigación Biosanitaria (Edificio LAIB) de la Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca.
- Realización de ecocardiograma. Se evaluarán diferentes parámetros funcionales, destacando: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, fracción de eyección de ventrículo derecho, volumen indexado de aurícula izquierda, volumen indexado de aurícula derecha, patrón de llenado, doppler tisular, strain auricular. Todas las ecocardiografías serán realizadas, para asegurar la homogeneidad del estudio, con el mismo equipo de ecocardiografía Philips EpiQ y procesado en el programa Xcelera en

el laboratorio de Imagen del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, acreditado por la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología, asegurando la calidad del análisis realizado. Se registrará así mismo el ritmo del paciente (ritmo sinusal o FA) durante la realización de la prueba.

- Tras la finalización de todas las pruebas, se realizará un informe electrónico con el resultado de todas las pruebas realizadas durante el estudio de forma que esté disponible para todos los médicos de atención primaria y especialistas del paciente.

Seguimiento:

Se realizará un seguimiento mediante revisión de historiales clínicos a los 6 meses de aquellos pacientes que, a priori, no se evidenció FA, de cara a identificar el diagnóstico de dicha enfermedad con el tiempo.

Investigadores y distribución de las tareas:

Dr. Francisco Marín Ortuño. Facultativo Especialista en Cardiología y Profesor Contratado Doctor por la Universidad de Murcia con vinculación asistencial. Jefe de Sección de Cardiología Clínica. Investigador Principal del Proyecto. Colaborará en informar del estudio al paciente y de recabar su consentimiento informado, así como en la recogida de datos durante las sucesivas visitas, en la explotación de los datos y en el análisis estadístico. Será uno de los encargados de interpretar adecuadamente los resultados de las distintas pruebas que se realicen al paciente.

Dra. María Asunción Esteve Pastor. Facultativo Especialista en Cardiología. Investigadora Colaboradora principal. Colaborará en informar del estudio al paciente y de recabar su consentimiento informado, así como en la recogida de datos durante las sucesivas visitas, en la explotación de los datos y en el análisis estadístico. Será una de las encargadas de interpretar adecuadamente los resultados de las distintas pruebas que se realicen al paciente, interpretar el resultado del Holter, interpretar y procesar los datos ecocardiográficos.

Dr. Zoser Saura Carretero: Residente de quinto año en Cardiología. Investigador y colaborador principal. Colaborará en informar del estudio al paciente y de recabar su consentimiento informado, así como en la recogida de datos durante las sucesivas visitas, en la explotación de los datos y en el análisis estadístico. Será uno de los encargados de interpretar adecuadamente los resultados de las distintas pruebas que se realicen al

paciente, interpretar el resultado del Holter, interpretar y procesar los datos ecocardiográficos.

Dr. Antonio Tello Montoliu. Facultativo Especialista en Cardiología. Investigador colaborador. Colaborará en informar del estudio al paciente y de recabar su consentimiento informado, así como en la recogida de datos durante las sucesivas visitas.

Dr. Arcadio García Alberola. Facultativo especialista en Cardiología. Investigador Colaborador. Jefe de Sección de la Unidad de Arritmias. Será el encargado de proporcionar el software para la interpretación del Holter así como análisis de los predictores electrocardiográficos de FA silente.

Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela. Facultativo especialista en Cardiología. Investigador Colaborador. Jefe de Sección de la Unidad de Imagen Cardiaca. Será el encargado de proporcionar el software para el análisis ecocardiográfico, supervisión así como validación del *strain* y *speckle tracking* auricular en los pacientes.

Dr. Sergio Juan Cánovas. Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular. Investigador Colaborador. Será el encargado de aportar el flujo de pacientes de las consultas de cirugía vascular como centro de referencia. Ayudará en el manejo y evaluación de la vasculopatía del paciente, cálculo del Índice tobillo brazo así como la explotación de datos y análisis estadístico.

Dra. Ana Morales Ortiz. Jefa de Servicio de Neurología. Investigadora Colaboradora. Será la encargada de aportar el flujo de pacientes de las consultas de neurología como centro de referencia. Ayudará en el manejo y evaluación del ictus criptogénico del paciente, así como la exploración de datos y análisis estadístico.

José Miguel Rivera Caravaca. Enfermero de investigación. Colaborará en la toma de constantes vitales, extracción sanguínea y demás pruebas que se realicen al paciente, así como en la recogida de datos de la historia clínica electrónica, y en el registro de los datos en la base electrónica. Llevará a cabo la explotación de los datos, el análisis estadístico y la interpretación de los resultados.

Cronograma:

Actividades	2023				2024				2025			
	1ºT	2ºT	3ºT	4ºT	1ºT	2ºT	3ºT	4ºT	1ºT	2ºT	3ºT	4ºT
Búsqueda bibliográfica	■											
Formulación de pregunta, justificación, hipótesis y objetivos de la investigación	■											
Redacción del proyecto	■											
Aprobación del estudio	■											
Organización de recursos, personal y material	■											
Reclutamiento de pacientes		■	■	■	■	■	■	■				
Visita inicial, recogida de variables y entrega de holter		■	■	■	■	■	■	■				
Análisis de holter									■			
Seguimiento de pacientes									■	■		
Análisis de datos											■	
Elaboración de informe final												■

ASPECTOS ÉTICOS.

Consideraciones generales 1

Este estudio se llevará a cabo según la legislación vigente y respetando las normas de Buena Práctica Clínica CPMP/ICH/135/95 y los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (actualizada en la 64ª Asamblea de Fortaleza, Brasil 2013).

Consentimiento informado del paciente y respeto de la confidencialidad

Cualquier paciente que pudiera ser susceptible de ser incluido en el estudio será informado acerca de la naturaleza de este y recibirá la información pertinente sobre el objetivo pretendido. Todas las dudas serán aclaradas y se entregará un consentimiento informado que deberá ser firmado por el paciente y el investigador responsable, debiendo entregarse una copia al propio paciente.

Monitorización, auditoría e inspección

El investigador permitirá el acceso directo a los datos y/o documentos fuente para las tareas de monitorización, auditoría, revisión por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) e inspección por las Autoridades Sanitarias. Se realizará una auditoría externa de los datos para asegurar la calidad de los datos derivados de este estudio observacional.

Registro de los datos

El registro de los datos se llevará a cabo mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) y posteriormente se trasladará a una base de datos electrónica. Los datos procedentes de la historia clínica de los pacientes se obtendrán de la historia clínica a

través del programa de gestión de historias clínicas del Servicio Murciano de Salud (SMS), denominado SELENE.

Conservación de la documentación del estudio

Las copias de toda la información pertinente serán conservadas por el investigador, de acuerdo con lo establecido en el artículo 17 de la Directiva 2005/28/EC, durante un período de mínimo 5 años tras la finalización del estudio o durante un periodo mayor si así lo estableciera la normativa local vigente.

Comités éticos de investigación clínica

El presente protocolo se ha presentado y con resultado favorable en el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; en el Anexo 3 se muestra el documento favorable. A la terminación del estudio informará de ello al mismo comité.

PRESUPUESTO.

El presente trabajo ha sido financiado por los fondos de investigación del grupo cardiovascular IMIB liderado por el Dr. Francisco Marín. En la **tabla 1** se muestra los principales gastos del proyecto.

Tipo	Categoría	Recurso	Descripción	Fuente financiadora	Cantidad
Gastos personales	Infraestructura	Equipo	Ordenador portátil	Personal	1.000,00€
	Infraestructura	Equipo	USB-C 3.0 250Gb	Personal	100,00€
Gastos de ejecución	Gastos de trabajo de campo	Holter externo	4 Grabadoras AFT 1000+B	Grupo cardiovascular IMIB	9.517,60€
	Gastos de trabajo de campo	Electrocardiógrafo	Electrocardiógrafo Phillips PageWriter TC20	Hospital Virgen de la Arrixaca	2.412,00€
	Gastos de trabajo de campo	Ecocardiógrafo	Ecocardiógrafo Phillips EPIQ CVx	Hospital Virgen de la Arrixaca	53.000,00€
	Gastos de trabajo de campo	Fotocopias	600 fotocopias para los consentimientos informados	Grupo cardiovascular IMIB	200,00€
Gastos de Viaje	Gasto de trabajo de campo	Gasolina	Traslados al hospital donde se realizarán las consultas	Personal	1.000,00€
	Gasto de publicación de resultados.	Congreso	Asistencia y presentación del proyecto a Congreso Nacional	Grupo cardiovascular IMIB	1.000,00€
TOTAL:					68.229,00€

Tabla 1. Presupuesto con los principales gastos del proyecto.

RESULTADOS PRELIMINARES.

Los resultados presentados a continuación no son los definitivos del estudio y no permiten la realización de ningún tipo de inferencia. Este análisis inicial nos permite detectar errores en la obtención y recogida de datos del estudio.

Actualmente se han reclutado 19 pacientes con diagnóstico de vasculopatía periférica. El 84,2% fueron varones, con una mediana de edad de 74 años. En la **tabla 2** y la **tabla 3** se muestran las principales características clínicas, así como de tratamiento crónico respectivamente.

De los 19 pacientes con EAP, a 3 de ellos se les diagnosticó fibrilación auricular (15,8%), 2 de ellos mediante holter externo y el restante durante el seguimiento clínico a los 6 meses. Un paciente sufrió infarto de miocardio y otro un accidente cerebrovascular, ambos correspondientes, correspondiente al grupo sin FA. 2 personas presentaron éxitos en el grupo sin FA, de las cuales 1 fue por causa cardiovascular. En la **tabla 4** se muestran las variables características clínicas, electrocardiográficas, analíticas, ecocardiográficas y de holter-ECG de pacientes con y sin diagnóstico de fibrilación auricular.

Variables	Vasculopatía periférica (n = 19)	
Edad (años)	73	[71 – 76]
Género (varón)	16	(84,2%)
Hipertensión arterial	18	(94,7%)
Diabetes Mellitus	15	(78,9%)
Dislipemia	16	(84,2%)
Fumador		
Activo	6	(31,6%)
Exfumador	9	(47,4%)
Alcohol	5	(26,3%)
Peso		
Sobrepeso	13	(68,4%)
Obesidad	3	(15,8%)
ACV/AIT previo	3	(15,8%)
Sangrado mayor	2	(10,5%)
IAM previo	4	(21,1%)
Diagnóstico EAP		
Ecografía	9	(47,4%)
TAC	4	(21,1%)
Angiografía	2	(10,5%)
Disfunción tiroidea	1	(5,3%)
Enfermedad renal crónica	2	(10,5%)
Enfermedad hepática	2	(10,5%)
AOS/EPOC	4	(21,1%)
CHA2DsVAsc	4	[4 – 5]
HAS-BLED	3	[3 – 4]
CHARLSON	8	[6 – 10]
Diagnóstico FA	3	(15,8%)

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio. ACV: accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; IAM: Infarto agudo de miocardio; EAP: Enfermedad arterial periférica; AOS: Apnea obstructiva del sueño; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: Fibrilación auricular.

Tratamiento	Vasculopatía periférica (n = 19)
Antiagregación	19 (100%)
AAS	10 (52,6%)
Clopidogrel	4 (21,1%)
Doble	5 (26,3%)
Estatinas	16 (84,2%)
Betabloqueantes	6 (31,6%)
IECA/ARA-II	14 (73,6%)
Ahorradores K	1 (5,3%)
Hidroclorotiazida	1 (5,3%)
Calcioantagonistas	4 (21,1%)
ISGLT-2	2 (10,5%)
Insulina	6 (31,6%)
Otros ADO	12 (63,2%)

Tabla 3. Tratamiento crónico de los pacientes del estudio. IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II; K: potasio. ISGLT-2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ADO: antidiabéticos orales.

VARIABLES	FA (n=3)	No FA (n = 16)
Clínicas		
Edad (años)	71,0 [71,0-71,0]	74,0 [72,0-76,0]
Sexo (varón)	3 (100,0%)	13 (81,3%)
Hipertensión arterial	2 (66,7%)	16 (100,0%)
Diabetes Mellitus	3 (100,0%)	13 (81,3%)
Dislipemia	3 (100,0%)	13 (81,3%)
Fumador/exfumador	3 (100,0%)	12 (75,0%)
Alcohol	0 (0,0%)	5 (31,3%)
IMC	28,7 [27,4-28,7]	27,4 [25,3-29,3]
ERC	1 (33,3%)	1 (6,3%)
AOS/EPOC	2 (66,7%)	2 (12,5%)
ECG		
Eje ECG alterado	2 (66,7%)	7 (43,8%)
Duración onda P (ms)	119,0 [109,0-119,0]	107,5 [109,0-119,0]
Tiempo pico P DII (ms)	45,0 [20,0-45,0]	52,0 [31,0-72,0]
Tiempo pico P V1 (ms)	17,0 [15,0-17,0]	22,0 [18,0-33,0]
Amplitud onda P (mV)	0,03 [0,03-0,03]	0,53 [0,50-0,73]
Intervalo PR (ms)	203,0 [164,0-203,0]	173,5 [167,5-197,2]
Duración QRS (ms)	151,0 [111,0-151,0]	119,0 [109,0-119,0]
Intervalo QT (ms)	119,0 [109,0-119,0]	99,5 [91,25-117,5]
ETT		
FEVI (%)	66,7 [60,0-66,7]	65,0 [57,9-69,35]
DTDVI (mm)	44,0 [42,0-44,0]	44,0 [42,0-49,0]
VTDVI (mm)	41,9 [37,8-41,9]	40 [36,5-41,2]
Diámetro AI (mm)	41,0 [35,0-41,0]	40 [36,0-41,2]
Volumen AI (ml/m ²)	34,5 [31,4-34,5]	34,7 [30,0-56,7]
Masa VI (g/m ²)	109,1 [92,6-109,1]	86,8 [81,2-108,0]
Vmax E transmitral (ms)	42,2 [39,4-42,2]	52,5 [47,8-63,2]
Vmax A transmitral (ms)	74,2 [64,5-74,2]	76,5 [70,4-101,7]
Analítica de sangre		

Troponina T (mg/dL)	20,5	[14-20,5]	16,5	[9,5-18,7]
Pro-BNP (pg/ml)	190,0	[186,0-190,0]	214,0	[57,5-334,5]
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,8	[0,5-0,8]	0,1	[0,07-0,24]
Acl. Cr CKD-EPI (ml/min)	87,2	[47,7-87,2]	66,2	[51,2-84,2]
Apolipoproteína B (mg/dL)	71,0	[65,0-71,0]	71,0	[51,7-90,5]
HbA1c (mmol/L)	6,5	[5,8-6,5]	7,1	[6,4-8,2]
Leucocitos ($\times 10^3 \cdot \mu\text{L}$)	5,8	[5,6-5,8]	8,5	[7,3-9,0]
Holter-ECG externo				
FC promedio (lpm)	60,0	[57,0-60,0]	64,5	[58,5-73,0]
FC mínima (lpm)	39,0	[30,0-39,0]	47,0	[42,7-52,2]
FC máxima (lpm)	108,0	[100,0-108,0]	114,0	[103,2-132,2]
RR promedio (ms)	998,0	[932,0-998,0]	907,0	[789,0-955,0]
PNN50 (%)	12,8	[8,0-12,8]	15,0	[2,4-22,7]
SD (ms)	174,6	[154,0-174,6]	123,2	[97,5-177,4]
SDANN 5 min (ms)	112,6	[59,8-112,6]	109,0	[72,8-151,2]
ASDN 5 min (ms)	66,6	[64,8-66,6]	49,0	[36,2-67,2]
ESSV	523,0	[10,0-523,0]	536,0	[234-763]
Pares auriculares	24,1	[1,0-24,0]	19,0	[13,0-101,0]
Salvas ventriculares	30,0	[0,0-30]	7,5	[3,75-12,0]
ESV	217,0	[14,0-217,0]	2558,0	[201,7-6341,2]
Pares ventriculares	2,0	[1,0-2,0]	8,5	[1,0-8,5]
Salvas ventriculares	1,0	[1,0-1,0]	1,0	[1,0-1,0]

Tabla 4. Comparación de las características clínicas, electrocardiográficas, analíticas, ecocardiográficas y de holter-ECG de pacientes con y sin diagnóstico de fibrilación auricular. FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; ECG: electrocardiograma; DII: derivación II; V1: derivación V1; ETT: ecocardiograma; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; Vmáx: velocidad máxima; Pro-BNP: péptido natriurético cerebral; ACL: aclaramiento; Cr: creatinina; HbA1c: hemoglobina glicosilada; FC: frecuencia cardíaca; Lpm: latido por minuto; RR: media de los intervalos RR; PNN50: porcentaje de intervalos adyacentes que varían más de 50 ms; SD: desviación estándar de todos los intervalos RR; SDANN 5 min: desviación estándar de todos los intervalos RR medidos cada 5 minutos; ASDN 5 min: media de las desviaciones estándar de los intervalos RR medidos cada 5 minutos; ESSV: extrasístoles supraventriculares; ESV: extrasístoles ventriculares.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS:

A pesar de presentar una muestra reducida, preliminarmente se evidencia una alta prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con vasculopatía periférica (15,8%), equiparándose a valores encontrados a priori en la literatura actual. En lo que respecta a la determinación de factores predictores, es necesario aumentar el tamaño muestral para su análisis.

Como se comentaba previamente, hoy en día no existe ningún programa de cribado de FA silente en estos pacientes. Gracias a este estudio se logra la identificación temprana de fibrilación auricular en esta población. Además, tras el diagnóstico de FA se pudo

realizar una optimización terapéutica con anticoagulación, disminuyendo así la probabilidad de eventos tromboembólicos.

Estos resultados preliminares reflejan la utilidad de la monitorización prolongada como screening de fibrilación auricular en pacientes con EAP, ayudando a su evaluación, optimización terapéutica y evaluación global de la salud cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA:

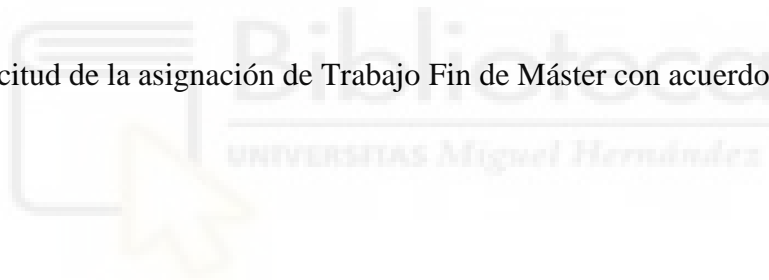
1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 1 de marzo de 2018;39(9):763816.
2. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J.* julio de 2010;160(1):36-41.e1.
3. Zhu J, Tan X, Zhou JZ. Peripheral artery disease and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* agosto de 2021;44(8):1050-7.
4. Jover E, Marín F, Roldán V, Montoro-García S, Valdés M, Lip GYH. Atherosclerosis and thromboembolic risk in atrial fibrillation: focus on peripheral vascular disease. *Ann Med.* mayo de 2013;45(3):274-90.
5. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J.* noviembre de 2008;156(5):855-63, 863.e2.
6. Samaan S, Kohli U, Nazeer B, Stoute H, Zhao W, Szpunar SM, et al. Detection of atrial fibrillation by implantable loop recorders following cryptogenic stroke: A retrospective study of predictive factors and outcomes. *J Electrocardiol.* 2022;71:54-8.
7. Ikeda T. Current Use and Future Needs of Noninvasive Ambulatory Electrocardiogram Monitoring. *Intern Med.* 1 de enero de 2021;60(1):9-14.



8. Kułach A, Dewerenda M, Majewski M, Lasek-Bal A, Gašior Z. 72 hour Holter monitoring, 7 day Holter monitoring, and 30 day intermittent patient-activated heart rhythm recording in detecting arrhythmias in cryptogenic stroke patients free from arrhythmia in a screening 24 h Holter. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):697-701.
9. Sanz-García A, Cecconi A, Vera A, Camarasaltas JM, Alfonso F, Ortega GJ, et al. Electrocardiographic biomarkers to predict atrial fibrillation in sinus rhythm electrocardiograms. *Heart*. noviembre de 2021;107(22):1813-9.
10. Schwamm LH, Kamel H, Granger CB, Piccini JP, Katz JM, Sethi PP, et al. Predictors of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the STROKE AF Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 de enero de 2023;80(1):99-103.
11. Vera A, Cecconi A, Ximénez-Carrillo Á, Ramos C, Martínez-Vives P, Lopez-Melgar B, et al. Advanced Echocardiography With Left Atrial Strain and Indexed Left Atrial Three-Dimensional Volume for Predicting Underlying Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol*. 15 de diciembre de 2022;185:87-93.
12. Alhakak AS, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Modin D, Jensen GB, Schnohr P, et al. Usefulness of left atrial strain for predicting incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 22 de febrero de 2022;23(3):363-71.
13. Gogos C, Zarvalis E, Pantelidis P, Davora F, Karakanas A, Pitetzis D, et al. Excessive supraventricular ectopic activity and future onset of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. diciembre de 2022;31(12):106820.
14. Li X, Peng S, Wu X, Guan B, Tse G, Chen S, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. junio de 2022;32(6):1519-27.
15. Zhou P, Waresi M, Zhao Y, Lin HC, Wu B, Xiong N, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. diciembre de 2020;39(12):723-8.

16. King M, Stambulic T, Kirupaharan S, Baranchuk A, Rabinovich GA, Payne D, et al. Galectin-3 as a Predictor of Post Cardiac Surgery Atrial Fibrillation: A Scoping Review. *Curr Probl Cardiol.* octubre de 2022;47(10):101314.
17. Charalampidis P, Teperikidis E, Boulmpou A, Papadopoulos CE, Potoupni V, Tsioni K, et al. Homocysteine as a Predictor of Paroxysmal Atrial Fibrillation-Related Events: A Scoping Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 9 de septiembre de 2022;12(9):2192.
18. Tancin Lambert A, Ratajczak-Tretel B, Al-Ani R, Arntzen K, Bakkejord GK, Bekkeseth HMO, et al. Biomarkers predictive of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. Insights from the Nordic Atrial Fibrillation and Stroke (NORFIB) study. *Eur J Neurol.* mayo de 2023;30(5):1352-63.

ANEXOS:

Anexo 1. Solicitud de la asignación de Trabajo Fin de Máster con acuerdo estudiante-profesor.



	Dpto. de Medicina Clínica	IGC-TM1.1	
	Máster Universitario de Investigación en Medicina Clínica	Versión: 1 1	

**SOLICITUD DE LA ASIGNACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER CON ACUERDO ESTUDIANTE-
PROFESOR**

DATOS PERSONALES DEL ESTUDIANTE

Nombre y apellidos: Zoser Saura Carretero
 Titulación: **Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica**
 DNI: 43157578X
 Domicilio: Avenida Alameda de San Antón, 42B, 7A
 CP y población: 30205, Cartagena.
 Correo electrónico: zosersc94@gmail.com
 Teléfono: 618938980

SOLICITA:

La asignación del siguiente tema y tutor del TFM:

Tema: Prevalencia y factores predictores de fibrilación auricular en pacientes con vasculopatía periférica e ictus criptogénico.

Breve descripción del tema: La arteriopatía periférica, el ictus criptogénico y la fibrilación auricular (FA) son tres entidades íntimamente relacionadas. La prevalencia de FA en estas dos poblaciones es hoy en día desconocida, siendo de crucial importancia la detección de FA silente en estos pacientes dado su alto riesgo cardiovascular para iniciar de forma precoz el tratamiento anticoagulante y reducir los eventos tromboembólicos. Nuestra hipótesis es que existe una elevada prevalencia de FA en estos pacientes, así como diversos factores predictores que pueden hacernos sospechar una FA silente actual o futura. Los objetivos del estudio son analizar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con arteriopatía periférica e ictus criptogénico, y conocer su prevalencia de FA, así como determinar predictores clínicos, electrocardiográficos, analíticos y ecocardiográficos de la presencia de FA silente.

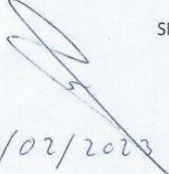
Recursos necesarios para su realización: Búsqueda bibliográfica en bases de datos de artículos, base de datos de pacientes hospitalarios, herramientas de análisis de datos SPSS.

Preferencia mes de exposición: **JULIO, SEPTIEMBRE o DICIEMBRE**

DATOS PERSONALES DEL TUTOR/TUTORES Nombre y apellidos: Sergio Padilla Urrea
 Correo electrónico: spadilla@umh.es
 Teléfono: 606635238

Fecha y firma del estudiante

Firma del tutor/tutores


 18/02/2023

SR. DIRECTOR DEL MÁSTER UNIVERSITARIO EN
 INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA

**SERGIO|
 PADILLA|
 URREA**

Firmado digitalmente
 por SERGIO|PADILLA|
 URREA
 Fecha: 2023.02.21
 14:25:42 +01'00'

Anexo 2. Solicitud del Código de Investigación Responsable (COIR) para Trabajo de Fin de Máster (TFM).



Elche, 20/06/2023

El Secretario del Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII), constata que se ha presentado en la Oficina de Investigación Responsable, la solicitud de evaluación del TFG/TFM:

Tutor/a	Sergio Padilla Urrea
Estudiante	Zoser Saura Carretero
Tipo de actividad	2. TFM (Trabajo Fin de Máster)
Grado/Máster	Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica
Título del TFG/TFM	Prevalencia y factores predictores de fibrilación auricular en pacientes con vasculopatía periférica e ictus criptogénico.
Código provisional	230619111613

Dicha actividad de investigación ha sido admitida a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable y, si procede, por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado Investigación y Transferencia

Página 1 de 14

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Anexo 3. Informe favorable del Comité Ético de Investigación del Hospital Virgen de la Arrixaca para la realización del Proyecto de Investigación.

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 31/03/2020, acta 03/2020 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Francisco Marín Ortuño** referida al estudio:

Título: Detección de fibrilación auricular silente en pacientes con arteriopatía periférica: Análisis de métodos diagnósticos y predictores relacionados.

Código Interno: 2020-2-8-HCUVA

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que sea realizado por el **Dr. Francisco Marín Ortuño** como investigador principal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Lo que firmo en Murcia, a 31 de marzo de 2020

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

Anexo 4. Hoja informativa y modelo de consentimiento informado presentado a los participantes del estudio.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CON MUESTRAS

Título del estudio: DETECCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR SILENTE EN PACIENTES CON ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA E ICTUS CRIPTOGÉNICO: ANÁLISIS DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PREDICTORES RELACIONADOS.

Investigador Principal, servicio/unidad y centro: Francisco Marín Ortuño, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Promotor/financiador: Francisco Marín Ortuño

N.º de versión y fecha: V.1.0 (17 de enero de 2020)

INTRODUCCIÓN

Considerando la enfermedad o proceso que padece, nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto de este. Nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir en cualquier momento. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

El proyecto cuenta con el informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación acreditado en España.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

PROPÓSITO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

La enfermedad arterial periférica, los accidentes cerebrovasculares y la fibrilación auricular (una arritmia cardíaca) son tres enfermedades que están muy relacionadas. De hecho, se sabe que los pacientes con enfermedad arterial periférica son más propensos a desarrollar fibrilación auricular y esto se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, los métodos de detección de fibrilación auricular en pacientes con enfermedad arterial periférica e ictus criptogénico no están estandarizados. Dado que son pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, resulta de especial importancia la detección de la fibrilación auricular no conocida en estos pacientes, para decidir si se debe iniciar de forma precoz tratamientos preventivos que permitan reducir el riesgo de eventos trombóticos como el ictus.

La finalidad principal de nuestro estudio es comparar diferentes métodos diagnósticos y factores relacionados, para identificar fibrilación auricular no conocida previamente en pacientes mayores (más de 70 años) con enfermedad arterial periférica e ictus criptogénico.

Si usted accede a participar en el estudio, debe saber que se llevarán a cabo dos visitas:

En la primera, cardiólogos y enfermeras especializadas llevarán a cabo diversas pruebas y exploraciones físicas, incluyendo un electrocardiograma, una medición del índice tobillo-brazo y una extracción de analítica sanguínea completa. Así mismo se solicitará una monitorización prolongada electrocardiográfica mediante Holter-ECG durante 15 días y un ecocardiograma.

La siguiente visita se llevará a cabo una vez que el paciente se halla sometido a las pruebas pendientes tras la primera (holter y ecocardiograma) y se informará al paciente de los resultados de todas las pruebas. En el caso de que se hubiera detectado fibrilación auricular a lo largo del estudio, el paciente será remitido al cardiólogo especialista para valorar la necesidad de inicio de tratamiento anticoagulante oral.

La duración total del estudio es de 30 meses pero su participación, contando el tiempo de espera para la realización de las pruebas necesarias, no será mayor de 1 mes.

PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS, MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS:

Algunas de las muestras se obtienen durante el seguimiento habitual de su enfermedad o proceso; otras son solicitadas porque son necesarias para cumplir con los objetivos de este estudio. A continuación le explicamos cuáles son y los riesgos asociados a los procedimientos utilizados para su obtención:

- *Muestras de sangre: se obtendrán 1 muestra de sangre y la cantidad extraída en cada análisis será de 50 ml de sangre en diferentes tubos. Para la mayoría de las personas, las punciones con agujas para la extracción de sangre no suponen ningún problema. Sin embargo, en ocasiones, pueden provocar hemorragias, hematomas, molestias, infecciones y/o dolor en el punto de extracción de sangre. También puede sentirse mareado.*

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Es posible que sea necesario algún dato o muestras adicionales. En ese caso, su médico se pondrá en contacto con usted para solicitarle de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento (ver opción sí/no al final de la hoja).

BENEFICIOS ESPERADOS:

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas. No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

LUGAR DE ANÁLISIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS:

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en diversos laboratorios y se mantendrán almacenadas durante 5 años, en previsión de que fuera necesario repetir algún análisis adicional relacionado con los objetivos del estudio. Durante este proceso el responsable de las muestras será el investigador/promotor del proyecto.

En caso de conservación para usos futuros de las muestras, se mantendrán almacenadas en el Laboratorio de Investigación Biosanitaria (Edificio LAIB) de la Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca durante 5 años.

INFORMACIÓN SOBRE EL DESTINO DE LAS MUESTRAS Y USO FUTURO

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas, a no ser que usted consienta para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones (ver opción sí/no al final de la hoja). La finalidad del almacenamiento de estas muestras es que sean utilizadas en proyectos de investigación en el futuro.

Destino de la muestra al término de la investigación:

1. Opción (A) de biobanco registrado en España:

Las muestras se almacenarán en el Biobanco del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca. Desde allí se cederán para proyectos autorizados, posiblemente también en el extranjero, previo dictamen favorable del comité científico y del comité de Ética del Biobanco. Usted podrá dirigirse al biobanco para obtener información de los proyectos en los que se hayan utilizado sus muestras.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras en futuras investigaciones se tratarán del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio (ver apartado de confidencialidad).

DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Si cambiara de opinión en relación con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través de su médico/investigador/investigador principal de la colección/biobanco. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

CONFIDENCIALIDAD/PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES:

Una vez que usted se incluya en el estudio se le asignará un código. Este código permitirá que todos los datos y muestras recabadas a lo largo del estudio puedan ser analizados de manera totalmente anonimizada. Los datos personales que permitan identificarle y contactar con usted, así como los consentimientos informados firmados, se almacenarán en un archivo independiente al que solo tendrá acceso personal autorizado (investigador principal y personal de Enfermería del estudio), siendo los únicos que podrán relacionar la información derivada de los análisis realizados con información sobre su identidad.

A este estudio les son plenamente de aplicación la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos de carácter Personal y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Sus datos personales serán tratados con la finalidad indicada en el documento objeto de firma y serán conservados durante los años necesarios para cumplir con la normativa vigente aplicable.

- El Responsable del Tratamiento es el Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” (Área I de Salud-Murcia/Oeste), cuyo **Delegada de Protección de Datos (DPD)** es Doña **Elena García Quiñones** con dirección en Servicio Murciano de Salud, C./ Central nº 7, Edificio Habitamia I, 30100, Espinardo-Murcia (correo electrónico: **dpd-sms@carm.es**).
- La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento
- Normativa aplicable: *Reglamento (UE) n 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014 , sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Ley 44/ Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, así como la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de autonomía del paciente, y demás legislación vigente en materia sanitaria.*
- Sus datos no serán cedidos, salvo en los casos obligados por Ley o en casos de urgencia médica. No obstante, en todo momento podrá revocar el consentimiento prestado, así como ejercer sus derechos de **acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad**, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento de la siguiente manera **concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente:**
 - **Investigador Principal del estudio:** Francisco Marín Ortuño
 - **Domicilio:** Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”, Ctra. Murcia-Cartagena s/n, CP 30120, El Palmar-Murcia,
- Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) www.agpd.es

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias en materia de inspección, al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas siempre manteniendo en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

Se le informa que de conformidad a lo previsto en la Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, así como del artículo 89 del Reglamento (UE) 2016/679, en el caso que con sus datos se lleve a cabo un tratamiento con fines de investigación en salud pública y, en particular, biomédica se procederá a:

- Realizar una evaluación de impacto que determine los riesgos derivados del tratamiento en los supuestos previstos en el artículo 35 del Reglamento (UE) 2016/679 o en los establecidos por la autoridad de control. Esta evaluación incluirá de modo específico los riesgos de reidentificación vinculados a la anonimización o seudonimización de los datos.
- Someter la investigación científica a las normas de calidad y, en su caso, a las directrices internacionales sobre buena práctica clínica.
- Adoptar, en su caso, medidas dirigidas a garantizar que los investigadores no acceden a datos de identificación de los interesados. En el supuesto de que no pueda garantizarse esta separación entre los datos y el investigador, se le garantiza un compromiso expreso de confidencialidad por parte del investigador así como de no realizar ninguna actividad de reidentificación. Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.

IMPLICACIONES DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA AL ANALIZAR LAS MUESTRAS

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios de investigación en los que se hayan utilizado sus muestras, así como de los resultados generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por su médico del ensayo si así lo indica en la casilla que aparece al final de este documento. No obstante, si el paciente hubiera indicado su negativa y cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

En el caso de donante menor de edad, llegada la mayoría de edad tendrá derecho a recibir esta información y a la revocación del consentimiento. En caso de que no lo ejerza, se considerará que el actual documento sigue vigente.

Hable con su médico sobre la posibilidad de que pueda establecer restricciones para que su muestra biológica no sea utilizada en determinadas investigaciones.

INVESTIGACIONES FUTURAS

Autorizo la posible reutilización de datos personales con fines de investigación en materia de salud y biomédica para finalidades o áreas de investigación relacionadas con este estudio.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: DETECCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR SILENTE EN PACIENTES CON ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA Y/O ICTUS CRIPTOGÉNICO: ANÁLISIS DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PREDICTORES RELACIONADOS

Investigador Principal, servicio/unidad y centro: Francisco Marín Ortuño, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Promotor/financiador: Francisco Marín Ortuño

Datos del participante/paciente (Nombre)

Investigador o persona que proporciona la información (Nombre)

1. He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.
2. Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación no genética que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:

SI • NO Teléfono o e-mail de contacto.....

3. Consiento al almacenamiento y uso de las muestras biológicas sobrantes y de los datos asociados para futuras investigaciones en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

SI • NO

Si desea establecer alguna restricción en relación con el uso futuro de las muestras, indique por favor en este apartado cuales:

4. Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

SI • NO Teléfono o e-mail de contacto.....

Fecha: Firma del Participante/paciente

Fecha: Firma del Investigador o persona que proporciona la información



REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña....., revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio **"DETECCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR SILENTE EN PACIENTES CON ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA Y/O ICTUS CRIPTOGENICO: ANÁLISIS DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PREDICTORES RELACIONADOS"**.

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha



	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	0
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	1
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6-9
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	6-7
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	7
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	8-9
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	9
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	9
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	7
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	9
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	9
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	9
		(c) Explain how missing data were addressed	9
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	9
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	

Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	
Main results	1 6	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	1 7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	1 8	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	1 9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	
Interpretation	2 0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	2 1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
Other information			
Funding	2	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.