

TRADUCCIÓN

Protocolo de Ensayo Clínico **ISCHEMIA**

Estudio internacional que compara la efectividad de un tratamiento médico óptimo versus tratamiento invasivo más tratamiento médico óptimo (**I**nternational **S**tudy of **C**omparative **H**ealth **E**ffectiveness with **M**edical and **I**nvasive **A**pproaches)

Patrocinador National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

Directora del Estudio Judith S. Hochman, MD

Co-director del Estudio David J. Maron, MD

Estudio complementario de ERC de ISCHEMIA
Investigador Principal Sripal Bangalore, MD

Centro Coordinador Clínico Cardiovascular Clinical Research Center New York University School

Centro Coordinador de Estadística y Datos Duke Clinical Research Institute

Fecha de versión del protocolo: 6 de enero de 2014

Nota: Esta versión incluye un apéndice con CIAO de ISCHEMIA, un estudio complementario optativo para ~75 centros seleccionados.

SEGUIMIENTO DE VERSIÓN DEL PROTOCOLO Y ENMIENDAS

Número de versión/Enmienda	Fecha de Aprobación
1.0	18 de enero de 2012
2.0	6 de enero de 2014

Página de Firma del Protocolo

La siguiente firma representa la aprobación de este protocolo y sus adjuntos, y provee las garantías necesarias de que este estudio será realizado de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, incluyendo todas las declaraciones en cuanto a la confidencialidad, y conforme a los requisitos legales locales y regulatorios, a las reglamentaciones pertinentes y a las guías ICH.

Fecha de la Versión: 6 de enero de 2014

Firma del Investigador Principal

Fecha

Aclaración

Nombre de la Institución

Ubicación de la Institución (Ciudad, País)

RESUMEN DEL PROTOCOLO

Título	<p>Estudio internacional que compara la efectividad de un tratamiento médico óptimo versus tratamiento invasivo más tratamiento médico óptimo.</p> <p>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</p>
Objetivos del Estudio	<p>El <u>objetivo primario</u> es determinar si una estrategia invasiva (INV) inicial de cateterismo cardíaco y una revascularización óptima, si es factible, además de un tratamiento médico óptimo (TMO) en pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE) y con al menos isquemia moderada evidenciada en pruebas de isquemia reduce la incidencia del compuesto de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal comparado con una estrategia conservadora (CON) de un tratamiento médico óptimo solo con cateterismo cardíaco y revascularización reservados para falla del TMO.</p> <p>El <u>objetivo secundario</u> es determinar si una estrategia INV es más efectiva que una estrategia CON para mejorar el control de la angina, evaluado a través de la escala de frecuencia de la angina en el cuestionario de Seattle (SAQ por sus siglas en inglés), y la calidad de vida por la enfermedad específica, evaluado a través de</p>

	<p>la escala de calidad de vida SAQ.</p> <p>Otros objetivos secundarios incluyen: comparar la incidencia de compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardiaco resucitado, o hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardiaca; componentes individuales de este punto final; muerte por todas las causas; accidente cerebro vascular; así como también comparar la utilización de recursos sanitarios, costo y costo efectividad entre las dos estrategias aleatorizadas.</p>
Diseño del Estudio	<p>ISCHEMIA es un ensayo internacional que compara efectividad.</p> <p>Los participantes serán reclutados siguiendo pruebas de isquemia indicadas clínicamente y aleatorizados de un modo 1:1 a una estrategia INV o CON.</p>
Cantidad de Participantes	Aproximadamente 8000 participantes aleatorizados.
Localización del Estudio	Multinacional: aproximadamente 500 centros en todo el mundo.
Criterios de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Al menos isquemia moderada evidenciada en una prueba de isquemia. (ver definiciones en apéndice A del protocolo) • El paciente está dispuesto a cumplir con todos los aspectos del protocolo, incluyendo la adherencia a la estrategia asignada, al tratamientomédico y las visitas de seguimiento.

	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente está dispuesto a dar consentimiento informado por escrito. • \geq de 21 años.
Criterios de Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • FEVI < 35% • Antecedentes estenosis no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda \geq50% en Angiografía Coronaria por Tomografía Computada (ACTC) o cateterismo cardíaco previo (si está disponible). • Hallazgo de “arteriopatía coronaria no obstructiva” (estenosis <50% en todos los vasos epicárdicos principales) en ACTC o cateterismo previo, realizados dentro de los 12 meses. • Anatomía coronaria inadecuada para ICP o CRM. • Nivel de angina inaceptable a pesar de haber recibido tratamiento médico máximo. • Disconformidad con el tratamiento médico de la angina. • Antecedente de incumplimiento con el tratamiento médico. • Síndrome coronario agudo dentro de los 2 meses previos. • ICP dentro de los 12 meses previos • Accidente cerebro vascular dentro de los 6 meses previos o hemorragia intracraneal espontánea en cualquier momento. • Antecedentes de taquicardia ventricular habiendo requerido tratamiento para su terminación, o

	<p>taquicardia ventricular sostenida sintomática que no se debe a una causa transitoria reversible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA al comienzo u hospitalización por exacerbación de insuficiencia cardíaca crónica dentro de los 6 meses previos. • Cardiomiopatía hipertrófica o no isquémica dilatada. • Estadio terminal de enfermedad renal tratada con diálisis o índice de filtrado glomerular estimado (eGFR por sus siglas en inglés) <30mL/min (no es un criterio de exclusión para el estudio complementario de ERC, ver estudio complementario de ERC, Sección 18) • Valvulopatía severa o valvulopatía con probabilidades de requerir cirugía o reemplazo valvular percutáneo durante el estudio • Alergia al contraste radiográfico que no puede ser pre-medicado adecuadamente, o cualquier anafilaxia previa al contraste radiográfico. • Cirugía mayor programada que requiera la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble (tener en cuenta que los pacientes pueden ser elegibles luego de la cirugía programada). • Expectativa de vida menor a la duración del estudio debido a comorbilidad no cardiovascular. • Embarazo (tener conocimiento del embarazo;
--	--

	<p>tener la confirmación antes de la ACTC y/o aleatorización, si es pertinente)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente que, a criterio de su médico de cabecera, tiene probabilidades de presentar una estenosis significativa no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda. (El laboratorio central de la ACTC realizara una evaluación visual del tronco de la arteria coronaria izquierda a aquellos que pueden someterse a una ACTC.) • Estar reclutado en un ensayo competitivo que incluya una droga o dispositivo cardíaco no aprobado. • Incapacidad de cumplir con el protocolo. • Exceso del límite de peso o tamaño para la ACTC o cateterismo cardíaco en el centro. • Angina clase III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense de comienzo reciente, O angina de cualquier clase con un patrón de aceleración o progresión muy rápido. • Angina clase IV de la Sociedad Cardiovascular Canadiense, incluyendo angina de reposo no provocada • Alto riesgo de sangrado lo cual contraindicaría el uso de un tratamiento antiplaquetario doble • Ser receptor de trasplante cardíaco • CRM previa, a menos que la CRM se haya realizado en un período mayor a 12 meses, y haya
--	---

	evidencia de que la anatomía coronaria es apta para ICP o repetición de la CRM para realizar una revascularización completa de las áreas isquémicas (requiere aprobación del CCC)
Punto Final Primario	Tiempo a la primera ocurrencia de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal.
Puntos Finales Secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la angina según la escala de frecuencia de angina del SAQ. • Calidad de vida por enfermedad específica según la escala de calidad de vida del SAQ. • Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebro vascular. • Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco resucitado, u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. • Muerte por todas las causas. • Muerte cardiovascular. • IM no fatal. • Paro cardíaco resucitado. • Hospitalización por angina inestable. • Hospitalización por insuficiencia cardíaca. • Accidente cerebro vascular.

	<ul style="list-style-type: none"> • Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, paro cardíaco resucitado, u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. • Utilización de recursos sanitarios, costos, y costo-efectividad.
Esquema de Evaluación	Pre-elegibilidad de selección, visita ACTC, aleatorización, 1,5 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses, y luego cada 6 meses.
Duración del Estudio	El reclutamiento ocurrirá durante aproximadamente 4 años con un seguimiento mínimo esperado de 18-24 meses y un promedio de aproximadamente 4 años de seguimiento.
Comité de Adjudicación de Eventos Clínicos	Un Comité de Adjudicación de Eventos ciego adjudicará los siguientes eventos: muerte, infarto de miocardio, paro cardíaco resucitado, hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardíaca y accidente cerebro vascular..
Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad	Un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad aconsejará al NHLBI y a la dirección del estudio en aspectos de seguridad y el progreso total del estudio.
Consideraciones Estadísticas	Se espera un tamaño de muestra de aproximadamente 8000 participantes aleatorizados para proporcionar más de un 90% de potencia para detectar una reducción del 15% en la tasa de evento primario compuesto en pacientes aleatorizados en la estrategia

	INV comparado con la estrategia CON.
Estudios complementarios (opcionales)	<p>1. Estudio complementario de ERC de ISCHEMIA</p> <p>Aproximadamente 1000 pacientes adicionales con ERC avanzada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 o en diálisis) con isquemia moderada a severa y que cumplen con todos los otros criterios de inclusión y exclusión del ensayo ISCHEMIA (además del de eGFR) serán incluidos en el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA. El objetivo primario del estudio es determinar si una estrategia invasiva (INV) reduce la incidencia del compuesto de muerte por cualquier causa o infarto de miocardio no fatal en comparación con una estrategia conservadora (CON) de tratamiento médico óptimo solo reservando el cateterismo cardíaco y la revascularización para pacientes con angina refractaria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca isquémica aguda o paro cardíaco resucitado. El estudio está diseñado para realizarse conjuntamente con el ensayo principal pero los centros pueden optar si desean participar o no. Ver sección 18 para más información.</p> <p>2. CIAO-ISCHEMIA (Cambios en la Isquemia y la Angina durante un año en participantes con fallas de selección para el ensayo ISCHEMIA (creening failure) con enfermedad arterial coronaria no obstructiva evidenciada en ACTC). Ver apéndice B</p>

	<p>Se reclutarán 300 pacientes de las fallas de selección del ensayo principal que fueron enrolados al estudio usando imágenes de prueba de esfuerzo o RMC y excluidos del ensayo principal debido a la ausencia de EAC obstructiva en ACTC. A los pacientes se les realizará una evaluación de los síntomas y la repetición de la prueba de esfuerzo por imágenes al año.</p>
--	--

TABLA DE CONTENIDOS

1.	LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....	16
2.	ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS.....	22
3.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	28
4.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	30
4.1	DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO.....	30
4.2	POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	35
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	35

4.3.1	<i>Criterios Previos a la toma del Consentimiento Informado</i>	35
4.3.2	<i>Criterios Posteriores al Reclutamiento (Consentimiento Informado) y Previos a la Aleatorización</i>	39
5.	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	41
5.1	PRUEBA DE ESFUERZO POR IMÁGENES DE CALIFICACIÓN	41
5.2	PROCESO DE TOMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	41
5.3	SISTEMA DE RESPUESTA DE VOZ INTERACTIVA (IVRS) Y SISTEMA DE RESPUESTA WEB INTERACTIVA (IXRS)	43
5.4	LABORATORIO CENTRAL PARA VERIFICACIÓN DE ISQUEMIA	44
5.5	ANGIOGRAFÍA CORONARIA POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA (ACTC)	44
6.	ESTRATEGIAS DE MANEJO	47
6.1	ESTRATEGIA CONSERVADORA (CON)	48
6.2	ESTRATEGIA INVASIVA (INV)	48
6.3	TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO (TMO)	48
6.3.1	<i>Manejo de la Angina en Pacientes CON</i>	49
6.3.2	<i>Manejo de la Angina en Pacientes INV</i>	50
6.4	TRATAMIENTO DE REVASCULARIZACIÓN ÓPTIMO (TRO)	50
6.4.1	<i>Criterios para seleccionar ICP o CRM</i>	51
6.4.2	<i>Guías para la Intervención Coronaria Percutánea Óptima</i>	52
6.4.3	<i>Guías para la Cirugía de Revascularización Óptima</i>	52
6.5	MAXIMIZACIÓN DE LA ADHERENCIA A LA ESTRATEGIA CON	53
6.6	CATETERISMO EN PACIENTES ALEATORIZADOS EN ESTRATEGIA CON	54
7.	REGISTRO DE SELECCIÓN AUXILIAR Y CUESTIONARIO	55
7.1	REGISTRO DE SELECCIÓN	55
7.2	CUESTIONARIO DE SELECCIÓN	56
8.	EVALUACIONES DEL ESTUDIO	58
8.1	PRUEBA DE CREATININA Y DE EMBARAZO	58
8.2	ANÁLISIS DE SANGRE DE RUTINA	58
8.3	EVALUACIONES DE PUNTOS FINALES	59
8.4	BIOMARCADORES SANGUÍNEOS Y BIOREPOSITORIOS GENÓMICOS	59
8.5	ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN	61
8.6	EVALUACIÓN DE ESTILO DE VIDA	61
8.7	EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA	61
8.8	EVALUACIÓN ECONÓMICA	62
9.	PROGRAMA DE EVALUACIONES	64
10.	ADJUDICACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS	81

11. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y PLAN DE ANÁLISIS.....	82
11.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y POTENCIA ESTADÍSTICA	82
11.1.1 Consideraciones y Presunciones.....	82
11.1.2 Resumen de Potencia y Precisión	84
11.2 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
11.2.1 Análisis de Punto Final Primario.....	86
11.2.2 Análisis de Puntos Finales Secundarios	87
11.2.3 Plan de Contingencia para Eventos de Punto Final Primario Insuficientes	89
11.2.4 Análisis de Calidad de Vida (QOL por sus siglas en inglés).....	90
11.2.5 Análisis de Economía de la Salud	91
11.2.6 Análisis Interino.....	92
12. GESTIÓN Y REGISTRO DE DATOS.....	96
12.1 SISTEMA ELECTRÓNICO DE RECOLECCIÓN DE DATOS (EDC)	96
12.2 GESTIÓN Y CALIDAD DE DATOS	96
12.3 CONFIDENCIALIDAD Y SEGURIDAD DE LOS DATOS.....	97
12.4 CAPACITACIÓN.....	98
12.5 CONSERVACIÓN DE REGISTROS.....	99
12.6 MANEJO DE DATOS DE ECONOMÍA Y CALIDAD DE VIDA (EQOL)	99
13. PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD.....	100
13.1 COMITÉ DE MONITOREO DE DATOS Y SEGURIDAD.....	100
13.2 RIESGOS Y BENEFICIOS	101
13.3 OBJETIVOS DEL MONITOREO DE LA SEGURIDAD Y FUNDAMENTOS.....	104
13.4 REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS POR LOS INVESTIGADORES	104
13.5 EVENTOS A SER MONITOREADOS	105
14. CONSIDERACIONES ETICAS	108
14.1 CONFORMIDAD ÉTICA Y REGULATORIA.....	108
14.2 PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	108
14.3 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR Y CRI/CEI/CEIC.....	109
14.4 ENMIENDAS AL PROTOCOLO	110
14.5 FINALIZACIÓN TEMPRANA DEL ESTUDIO	115110
15. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	111
16. ACCESO Y DIVULGACIÓN DE LOS DATOS.....	112
17. POLITICA DE PUBLICACIONES: PERSPECTIVAS GENERALES.....	113
18. Subestudio de ERC de ISCHEMIA.....	118
18.1 Antecedentes.....	119
18.2 Objetivos.....	120

18.3	Diseño del estudio.....	121
18.4	Consideración y potencia estadística.....	122
18.5	PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD.....	122
18.5.1	Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad.....	124
18.5.2	Riesgos y beneficios.....	124
18.5.3	Reporte de Eventos Adversos por los Investigadores.....	126
18.5.4	Eventos a ser monitoreados.....	126
18.6	Adjudicación de eventos clínicos.....	128
18.7	Consideraciones estadísticas y plan de análisis.....	128
18.8	Consideraciones éticas.....	128
18.9	Organización del estudio.....	128
18.10	Acceso y divulgación de los datos.....	128
18.11	Política de divulgaciones	128
19.	REFERENCIAS	124
20.	APÉNDICE A.....	140
21.	APÉNDICE B.....	143
21.1	Antecedentes.....	143
21.2	Objetivos.....	143
21.2.1	Objetivo primario.....	144
21.2.2	Otros objetivos específicos.....	144
21.3	Procedimientos y diseño del estudio.....	145
21.3.1	Población del estudio y criterios de elegibilidad.....	145
21.3.2	Proceso de toma de consentimiento informado.....	147
21.3.3	Digrama de flujo del estudio.....	147
21.3.4	Cronograma de evaluaciones del estudio.....	147
21.4	Consideraciones estadísticas.....	150
21.4.1	Análisis del objetivo primario.....	150
21.4.2	Análisis de otros objetivos específicos.....	153
21.4.3	Análisis de los eventos.....	157
21.4.4	Análisis descriptivo.....	158
21.5	Plan de monitoreo de datos y seguridad.....	159
21.5.1	Comité de monitoreo de datos y seguridad.....	159
21.5.2	Riesgos y beneficios.....	159
21.6	Gestión y registro de datos.....	161
21.6.1	Recolección, manejo y seguridad de los datos.....	161

21.7 Consideraciones éticas.....	162
21.8 Referencias.....	163

1. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

ACC: American College of Cardiology

ACTC: angiografía coronaria por tomografía computada

ADN: ácido desoxirribonucleico

AHA: American Heart Association

ALT: alanina aminotransferasa

ARN: ácido ribonucleico

AST: aspartato aminotransferasa

BARI 2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial (estudio comparativo de revascularización mediante Bypass o angioplastia en pacientes diabéticos tipo II).

CAE: centro de análisis estadístico

CCC: Centro Clínico Coordinador

CCS: Canadian Cardiovascular Society

CEC: Comité de adjudicación de eventos clínicos

CEI: Comité de ética institucional

CEIC: Comité ético de investigación clínica

CIAO-ISCHEMIA: Estudio complementario (Cambios en la Isquemia y la Angina durante un año en participantes con fallas de selección para el ensayo ISCHEMIA (creening failure) con enfermedad arterial coronaria no obstructiva evidenciada en ACTC).

CIE: cardiopatía isquémica estable

CI: intervalo de confianza (CI por sus siglas en inglés)

CK-MB: creatina quinasa-MB

CMDS: Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad

CON: estrategia conservadora (manejo inicial con TMO solo, reservando el cateterismo y la revascularización para pacientes con síntomas refractarios o eventos isquémicos agudos).

COURAGE: Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive

Drug Evaluation Trial (estudio de evaluación de resultados clínicos obtenidos tras la utilización de revascularización y drogas agresivas).

CRI: Comité Revisor Institucional

CRM: cirugía de revascularización miocárdica

CV: Cardiovascular

DASI: índice de condición física de Duke

DIRECTIVA UE: Directiva de la Unión Europea sobre la Protección de Datos

EAC: enfermedad arterial coronaria

EAC principal izquierda: enfermedad arterial coronaria principal izquierda

ECG: Electrocardiograma

Eco: ecocardiografía

eCRF: formulario electrónico de reporte de casos

EDC: captura electrónica de datos

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada

ERC: Enfermedad renal crónica (definida como aquellas con tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 o en diálisis)

EQ-5D: medida de salud basada en preferencia genérica autoreportada, desarrollada por el grupo EuroQol.

EQOL: economía y calidad de vida

EQOLCC: Centro coordinador EQOL

ESC: European Society of Cardiology

FE: firma electrónica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HbA1c: hemoglobina A1c

HDL: lipoproteína de alta densidad

HIPAA: Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico

HR: índice de peligro (HR por sus siglas en inglés)

IC: insuficiencia cardíaca

ICC: centro coordinador de isquemia por imágenes

ICH: International Conference on Harmonization

ICP: intervención coronaria percutánea

I-ECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IM: infarto de miocardio

INV: estrategia invasiva (cateterismo con el objetivo de realizar una óptima revascularización además de un tratamiento médico óptimo).

IP: investigador principal

ISCHEMIA: International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches trial (Estudio Internacional que compara la efectividad de tratamiento médico versus invasivo).

ISP: información sanitaria protegida

IVRS: sistema de respuesta de voz interactiva

IVUS: ultrasonido intravascular

IXRS: sistema de respuesta web interactiva

LC: laboratorio central

LOT: Test de Orientación hacia la vida- Revisado

ME: margen de error

MOp: manual de operaciones

NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute

NIH: National Institutes of Health

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NYHA: New York Heart Association

PACE: Cuestionario de evaluación y asesoramiento al paciente sobre ejercicio y nutrición.

PHQ-8: Cuestionario sobre la salud del paciente-8

PIPEDA: Ley de Protección de Información Personal y Documentos Electrónicos

PMI: perfusión miocárdica por imágenes

PSS: escala de estrés percibido

PTE: Prueba de tolerancia al ejercicio

RFF: reserva fraccional de flujo

RMC: resonancia magnética cardíaca

SAQ: Cuestionario de angina de Seattle

SCA: síndrome coronario agudo

SDCC: Statistical and Data Coordinating Center (centro coordinador de

estadística y datos).

SPECT: tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT por sus siglas en inglés).

TEP: tomografía por emisión de positrones

TMO: tratamiento médico óptimo

TRO: tratamiento de revascularización óptimo

WHF: World Health Federation (WHF por sus siglas en inglés)

2. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS

La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) es la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo y afecta a 17,6 millones de estadounidenses, como consecuencia, alrededor de 450.000 personas mueren por año en Estados Unidos.¹ A escala mundial, la EAC causa 7,2 millones de muertes por año.² Es habitual utilizar un método invasivo para la evaluación y tratamiento de la EAC, aunque la evidencia de que este método de manejo influencia de manera favorable los resultados clínicos a largo plazo en pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE) está desactualizada. En estudios clínicos aleatorizados realizados durante la década de 1970, la revascularización quirúrgica (cirugía de revascularización miocárdica [CRM]) demostró mejorar la supervivencia comparada con el tratamiento médico en pacientes con CIE.³⁻⁶ El beneficio fue más aparente en subgrupos con características anatómicas de alto riesgo. La importancia de estos estudios para los pacientes actuales con CIE no es clara por muchas razones. Lo más importante es que el tratamiento médico efectivo para reducir los eventos clínicos ha sido poco utilizado en estudios recientes. Estos tratamientos incluyen aspirina, beta bloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), e intervenciones al estilo de vida.⁷⁻¹⁷ Las altas dosis de estatinas, particularmente, son agentes modificadores del pronóstico y la enfermedad. Además, se espera que estos tratamientos en conjunto, generen una reducción de riesgo relativo de eventos clínicos del ~50% .^{9, 18-20} De esta manera, la continua importancia de los hallazgos de la CRM contra los estudios médicos realizados anteriormente es, en el mejor de los casos, hipotética.

En la actualidad, se estudió la revascularización junto con el tratamiento médico contra el tratamiento médico solo en varias poblaciones de pacientes. El estudio STICH (tratamiento quirúrgico para la cardiopatía isquémica) evaluó todas las causas de mortalidad de la CRM contra el tratamiento médico solo en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca con alto riesgo de muerte: aquellos con una IC grave, una fracción de eyección $\leq 35\%$, y enfermedad arterial coronaria. Estos pacientes están excluidos del estudio ISCHEMIA. El STICH no reportó diferencias significativas en todas las causas de mortalidad (el punto final primario) entre las dos estrategias de tratamiento ($P = 0,12$); la CRM redujo el compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización.²¹ En un subestudio del STICH, la viabilidad miocárdica no identificó a pacientes con un efecto del tratamiento diferencial de la CRM, comparado con el tratamiento médico solo.²²

Los estudios COURAGE²³ y BARI 2D²⁴ demostraron que en pacientes con CIE, en la mayoría de los casos sin disfunción severa del ventrículo izquierdo, una estrategia de manejo de revascularización junto con un tratamiento médico óptimo (TMO) no redujo el riesgo de muerte o IM comparado con el TMO solo. Es importante saber que ambos estudios aleatorizaron a los pacientes después de cateterismos cardíacos. El cateterismo es una prueba de diagnóstico invasiva que generalmente provoca una cascada terapéutica que incluye la revascularización.²⁵ En parte, se atribuye este fenómeno a la actitud común entre los pacientes y los médicos de que la estenosis visualizada necesita ser “solucionada” y que un procedimiento de revascularización prolongará sus vidas y/o prevendrá un IM, no solo mejorará la angina.²⁶⁻²⁸ En consecuencia, la decisión de proceder con revascularización se asocia más frecuentemente con la viabilidad anatómica que con la evidencia de que la revascularización es clínicamente beneficiosa.^{26, 28} La asunción inherente de este método es que la

revascularización coronaria de la estenosis con flujo limitado prevendrá o reducirá los eventos clínicos. Esta asunción no está garantizada, basándose en los resultados de los estudios aleatorizados modernos.

FAME 2 fue un estudio que comparaba la ICP guiada por RRF (reserva fraccional de flujo) con tratamiento médico versus tratamiento médico solo en pacientes con cardiopatía isquémica estable con al menos 1 estenosis de RRF $\leq 0,80$. Se incluyeron pacientes con síndrome coronario agudo reciente y angina clase IV estabilizada. FAME 2 fue interrumpido de manera prematura luego de enrolar solo el 54% planificado debido a una reducción estadísticamente significativa en el punto final primario (muerte, IM, revascularización de emergencia) en el grupo de ICP en un seguimiento promedio de solo 7 meses.²⁹ La diferencia en el punto final primario se debió a una reducción en la revascularización de emergencia, sin diferencia en muerte o IM entre los grupos.²⁹ FAME 2 presenta las mismas limitaciones que los ensayos previos al aleatorizar pacientes luego del cateterismo, una vez que los médicos y los pacientes conocen los hallazgos fisiológicos y anatómicos que podrían influir en la decisión de realizar una revascularización de urgencia. Si COURAGE y BARI 2D hubieran incluido la revascularización en el punto final primario, hubieran obtenido hallazgos similares.

La isquemia moderada a severa ha sido considerada como un indicador del aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.²⁹ No está claro si una magnitud de isquemia mayor pueda aumentar el riesgo basado en los efectos adversos inherentes a la isquemia, la oclusión de estenosis severa que causa isquemia, o si la isquemia más severa es simplemente un indicador de una aterosclerosis extensa y placas más vulnerables. Las placas vulnerables, que pueden no ser de flujo limitado, son lugares de ruptura de placa más comunes, de trombosis y de causa de IM que la estenosis severa.³⁰⁻³³ Sin embargo, las placas individuales con estenosis severa son más propensas a ocluir que las placas estenóticas menos severas.³⁴ En particular, los estudios más recientes

cuestionan la relación entre la presencia y la extensión de la isquemia y los resultados. El subestudio nuclear basal de COURAGE demostró que no existe relación entre el nivel de isquemia y el riesgo.³⁶ En el estudio de tratamiento quirúrgico para la cardiopatía isquémica (STICH) no hubo diferencias en la tasa de muerte o de hospitalización por causa cardiovascular entre pacientes con o sin isquemia en una cohorte con fracción de eyección de 35% o menos y enfermedad arterial coronaria susceptible de CRM.³⁷ Además, la isquemia no fue un pronosticador de muerte entre los pacientes asintomáticos con revascularización previa e isquemia inducible en perfusión miocárdica por imágenes (PMI).³⁸

El poder de la cascada diagnóstica-terapéutica presenta dificultades para trasladar ampliamente los resultados del COURAGE y del BARI 2D a la práctica. En ambos estudios, se observó que la aleatorización de todos los pacientes solo después de la anatomía coronaria aumentó la inquietud de que muchos pacientes con lesiones más severas y tratables pueden no haber sido reclutados pero fueron revascularizados de manera preventiva mientras estaban en la tabla de cateterismo; de esta manera se estaría excluyendo un importante grupo de alto riesgo de un estudio prospectivo y riguroso. Aunque el hallazgo de que la revascularización temprana en pacientes estables no previno la muerte o el IM, sugiere que el cateterismo puede no ser necesario en esta cohorte de pacientes, esta conclusión no es válida debido al diseño del protocolo de estos dos estudios de referencia.

Los datos observacionales sugieren que la revascularización temprana está asociada con una probabilidad de muerte e IM más baja en pacientes con al menos isquemia moderada en perfusión PMI,³⁵⁻³⁷ pero este concepto no fue probado completamente en un estudio clínico aleatorizado, prospectivo. Dentro de un pequeño subestudio (n=314) nuclear del estudio COURAGE de pacientes que tuvieron escáneres de perfusión de esfuerzo iniciales y de seguimiento a

los 6-18 meses, hubo 105 pacientes con al menos isquemia moderada basal, tal como fue medido por PMI en un laboratorio central. Dentro de estos 105 pacientes, hubo una reducción significativamente mayor en la isquemia asociada con la ICP y el TMO que en el TMO solo en el seguimiento de la PMI.³⁸ Para los grupos de ICP y TMO combinados, la tasa de muerte o IM durante 3,6 años fue del 16% para aquellos que experimentaron una reducción de la isquemia comparada con el 34% para aquellos sin una reducción significativa de la isquemia en el seguimiento de la PMI. En contraste, un nuevo análisis de resultados *por tratamiento* del COURAGE en 468 pacientes con isquemia moderada a severa *determinada por el centro* al inicio no demostró diferencia en muerte o IM entre ICP+TMO vs TMO solo (P=0.53).³⁶ Se demostró la misma falta de beneficio de ICP en un análisis no publicado de 189 pacientes con al menos isquemia moderada al inicio de la PMI medida en el laboratorio central, entre los cuales no hubo reducción en la muerte/IM (ICP y TMO contra TMO 24% contra 21%, respectivamente, [HR] 1,19, 95% [CI] 0,65-2,18). En un estudio observacional la selección para una nueva revascularización no estuvo asociada a un riesgo de mortalidad más bajo en pacientes con isquemia silenciosa un promedio de 5 años luego de la revascularización inicial.³⁸

Los datos de 9 informes que representan a 5.833 pacientes sugieren que sólo del 35 al 65% de los pacientes con isquemia moderada o severa en PMI son enviados a cateterismo, lo que refleja un equilibrio en la comunidad.³⁹⁻⁴⁷

Se desconoce si las tasas de uso del cateterismo y la revascularización son apropiadas para un manejo óptimo del paciente. Los resultados del COURAGE y del BARI 2D son extremadamente valiosos para los médicos que se ocupan de los pacientes con CIE. Sin embargo, no se habría podido realizar un estudio clínico para determinar el manejo óptimo de pacientes con CIE con un riesgo elevado uniforme antes de que estén disponibles los resultados del COURAGE

y BARI 2D. La isquemia moderada o severa es un indicador del aumento de riesgo de muerte, pero ningún estudio clínico bien diseñado de pacientes con este grado de isquemia con o sin definición de la anatomía coronaria previo a la aleatorización ha estudiado si una estrategia invasiva de revascularización temprana mejora los resultados clínicos y la calidad de vida. Debido al beneficio clínico potencial de la revascularización por un lado, y al costo significativo de la estrategia invasiva por el otro, este es un asunto críticamente importante de resolver. Los resultados de ISCHEMIA tendrán importantes repercusiones en las guías, las políticas sanitarias, y las prácticas clínicas.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario del estudio ISCHEMIA es determinar si una estrategia invasiva inicial de cateterismo cardíaco y revascularización óptima, si es factible, además de un TMO, reducirá el punto final compuesto primario de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal en participantes con CIE y con al menos isquemia moderada durante un seguimiento promedio de aproximadamente 4 años comparada con una estrategia conservadora inicial de TMO solo con cateterismo reservado para falla del TMO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios son comparar los siguientes resultados clínicos y económicos en participantes aleatorizados en estrategias INV o CON:

- Control de la angina, tal como fue evaluado por la escala de frecuencia de angina en el cuestionario de Seattle (SAQ por sus siglas en inglés),
- Calidad de vida con la enfermedad específica, tal como fue evaluado por la escala de calidad de vida SAQ.
- Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular.

- Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco resucitado, u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca.
- Muerte por todas las causas
- Muerte cardiovascular
- IM no fatal
- Paro cardíaco resucitado
- Hospitalización por angina inestable
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca
- Accidente cerebro vascular
- Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebro vascular, paro cardíaco resucitado u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca.
- Utilización de recursos sanitarios, costos y costo efectividad.

Por favor ver sección 18 para los objetivos primarios y secundarios del estudio complementario de ERC de ISCHEMIA.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo ISCHEMIA es un estudio internacional, aleatorizado, comparativo de efectividad. Aproximadamente 8000 participantes con CIE y con al menos isquemia moderada evidenciada en pruebas diagnósticas de isquemia serán aleatorizados de un modo 1:1 en las estrategias INV o CON al estudio principal en alrededor de 500 centros en todo el mundo. Además, aproximadamente 1.000 participantes con ERC avanzada (definida como eGFR <30 o en diálisis) y al menos isquemia moderada evidenciada en las pruebas de isquemia serán aleatorizados de un modo 1:1 en las estrategias INV o CON en un estudio complementario de ERC optativo (ver sección 18). También se realizarán otros estudio complementarios optativos.

4.1 Diagrama de flujo del estudio

Ver figura 1 para detalles. Los pacientes con al menos isquemia moderada evidenciada en las pruebas de isquemia (ver sección 1.1) serán identificados y seleccionados por los criterios clínicos de inclusión/exclusión (ver sección 4.3). Los pacientes con posibilidades de ser elegibles para el estudio también pueden ser preseleccionados, por ejemplo, previo a la prueba de isquemia indicada clínicamente en los lugares clínicos donde asisten a los pacientes con CIE. Los pacientes que cumplen con los criterios de elegibilidad clínicos e isquémicos (interpretados por el centro) y están interesados en participar del estudio serán reclutados al firmar el consentimiento informado y recibir su número de paciente dentro del estudio a través del sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS) o el sistema de respuesta web interactiva (IXRS) (ver sección 5.3). La información de las pruebas de isquemia (ej.: imágenes, ECG,

informes) de los participantes reclutados serán transferidas al laboratorio central pertinente de forma electrónica (ver figura 1).

Paso de ACTC: A los participantes con eGFR ≥ 60 ml/min se los someterá a una ACTC ciega a menos que tengan visualización de las arterias coronarias por medio de una ACTC o angiografía invasiva dentro de los 12 meses con un posterior curso clínico estable, o a menos que el centro considere que la ACTC es clínicamente innecesaria de acuerdo a la excepción indicada en el MOp y sea aprobado por el CCC. Tales ejemplos pueden incluir variaciones en el cálculo de la eGFR por políticas de laboratorio local, o normas locales para la realización de la ACTC que pueden diferir del protocolo del estudio. Las imágenes de las ACTC serán también transferidas electrónicamente al laboratorio central ACTC para su interpretación. Las imágenes coronarias de las ACTC no serán interpretadas en los centros a menos que: 1) el participante sea excluido debido a los hallazgos de la ACTC, incluyendo hallazgos de menor importancia clínica. En caso de cualquiera de estos hallazgos excluyentes, el participante no será elegible para continuar en el estudio, y estos resultados serán comunicados al centro; 2) el participante sea excluido de la aleatorización debido a cualquier otra razón; 3) el paciente sea sometido a un cateterismo asignado o no por el protocolo y sea conveniente la revisión de los hallazgos de la ACTC para la planificación de la revascularización. Los centros pueden interpretar localmente las imágenes de la TC no coronaria para evaluar cualquier hallazgo de menor importancia clínica; se recomendará esta revisión si el laboratorio central identifica un hallazgo de menor importancia en la ACTC que no descalifica al paciente, por ej. pequeños nódulos en el pulmón. En el MOp se puede encontrar una lista de los hallazgos de menor importancia que analiza el laboratorio central de ACTC de forma rutinaria.

Todos los participantes que cumplan con los criterios de elegibilidad de ACTC deben ser aleatorizados en la estrategia INV o CON a través del sistema IVRS/IXRS.

Los participantes que tengan o con alta probabilidad de tener estenosis no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda $\geq 50\%$ serán excluidos antes de la aleatorización. El método primario para identificar a tales pacientes es la ACTC. Los participantes con eGFR de < 60 ml/min no serán sometidos a una ACTC debido al riesgo aumentado de desarrollar una nefropatía inducida por contraste, a menos que el investigador y el médico de cabecera del participante consideren que los beneficios superan a los riesgos. Algunos participantes con eGFR ≥ 60 quizá no sean sometidos a ACTC (ver sección 5.5 y MOp). Las prácticas locales varían en cuanto al cálculo de eGFR y a los puntos de corte de eGFR usados para la realización de la ACTC. Los participantes que no son sometidos a ACTC que, de acuerdo con el médico de cabecera del paciente, no son propensos a tener estenosis significativa no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda, serán directamente derivados a la aleatorización.

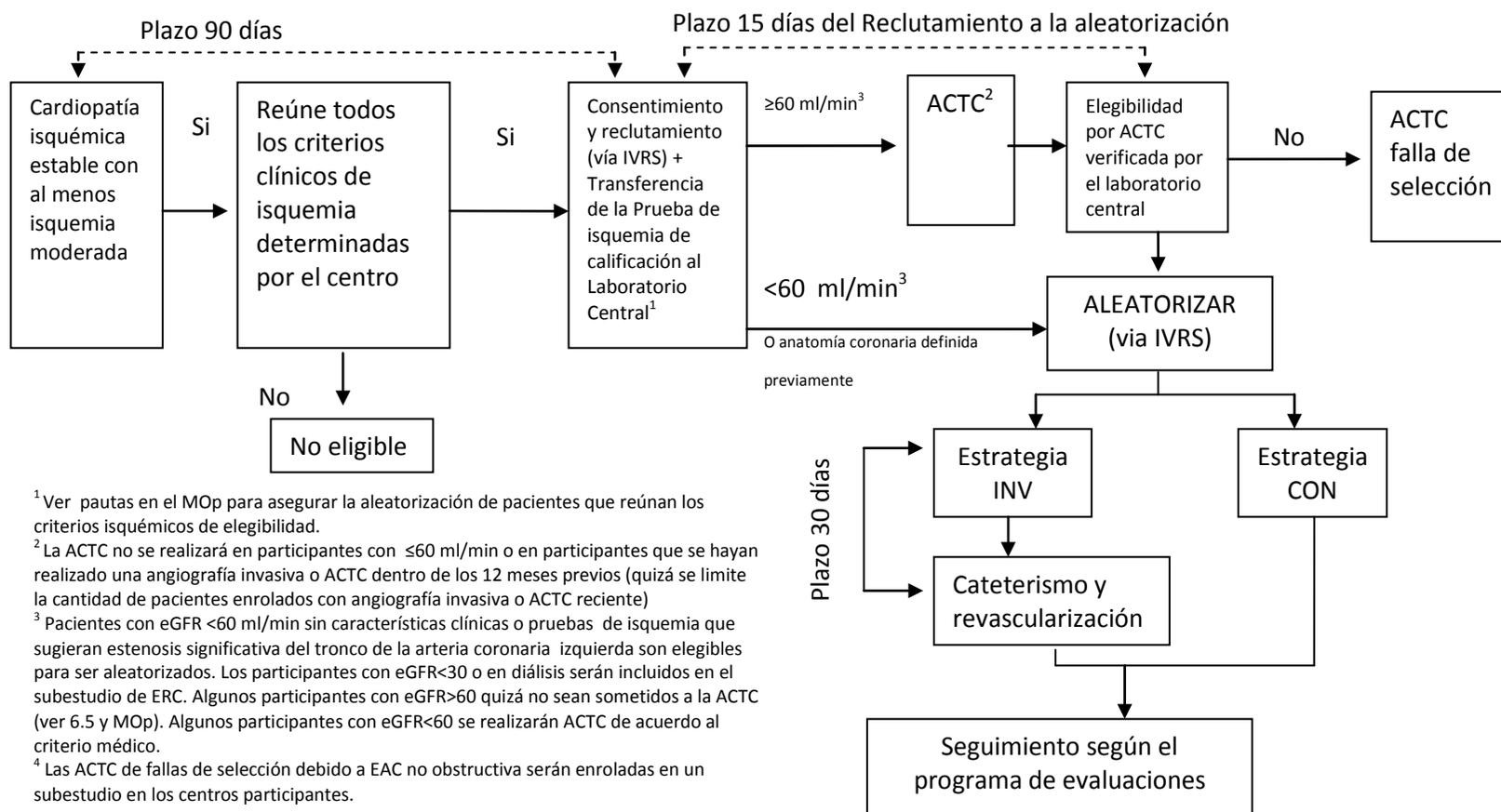
A los pacientes que califiquen por medio de una prueba de tolerancia al ejercicio (PTE) sola sin imágenes (por ej. prueba ergométrica sobre caminador o bicicleta fija) se les solicitará para ser elegibles realizarse una ACTC previa a la aleatorización a menos que presenten una excepción especificada, por ej. pacientes que se han realizado una ACTC o angiografía invasiva dentro de los 12 meses (ver MOp para otras excepciones).

Período de aleatorización: Los participantes elegibles para la aleatorización deben ser aleatorizados dentro de un plazo de 15 días de consentir, y los participantes aleatorizados en una estrategia INV deben someterse a un

cateterismo dentro de un plazo de 30 días después de la aleatorización, con un tratamiento de revascularización óptimo (TMO) inmediatamente después, según corresponda. Se reclutarán participantes durante aproximadamente 4 años.

Los pacientes aleatorizados serán seguidos durante un promedio aproximado de 4 años, el periodo mínimo de seguimiento para los pacientes aleatorizados será de aproximadamente 18-24 meses después de la aleatorización del participante final. Se incluye un programa de evaluaciones en la [sección 9](#).

Figura 1
Diagrama de flujo del estudio



4.2 Población del Estudio

Pacientes con CIE y con al menos isquemia moderada. La CIE es sinónimo de enfermedad arterial coronaria estable, y se refiere a los pacientes con enfermedad arterial coronaria que se encuentran estables clínicamente (es decir, que no se encuentran en una fase inestable tal como un síndrome coronario agudo)

Quizá se limite el enrolamiento dentro de cualquier subgrupo, incluyendo por centro o región del estudio, para asegurar la representatividad de la población del estudio.

4.3 Criterios de Inclusión/Exclusión

La selección de los criterios de inclusión/exclusión incluirá la evaluación de los criterios clínicos e isquémicos del centro local, la capacidad y voluntad para brindar el consentimiento informado, y la necesidad de realizar una ACTC. Los laboratorios centrales trabajarán con los centros para asegurar la aleatorización de los participantes con al menos isquemia moderada.

4.3.1 Criterios Previos a la toma del Consentimiento Informado

Los pacientes serán seleccionados según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión (pre consentimiento informado)

1. Al menos isquemia moderada evidenciada en prueba de isquemia de calificación (Ver [apéndice A del protocolo](#)).

2. El participante está dispuesto a dar consentimiento informado.
3. ≥ 21 años.

Exclusión (pre consentimiento informado)

1. FEVI $< 35\%$
2. Antecedentes de estenosis no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda $\geq 50\%$ en Angiografía Coronaria por Tomografía Computada (ACTC) previa o cateterismo cardíaco previo (si está disponible)
3. Hallazgo de “arteriopatía coronaria no obstructiva” ($< 50\%$ estenosis en todos los vasos epicárdicos principales) en ACTC o cateterismo previos, realizados dentro de los 12 meses.
4. Anatomía coronaria inadecuada para ICP o CRM.
5. Nivel de angina inaceptable a pesar de haber recibido tratamiento médico máximo.
6. Disconformidad con el tratamiento médico de la angina.
7. Antecedentes de incumplimiento con el tratamiento médico.
8. Síndrome coronario agudo dentro de los 2 meses previos.
9. ICP dentro de los 12 meses previos.

10. Accidente cerebro vascular dentro de los 6 meses previos o hemorragia intracraneal espontánea en cualquier momento.

11. Antecedentes de taquicardia ventricular habiendo requerido tratamiento para su terminación, o taquicardia ventricular sostenida sintomática que no se debió a una causa reversible transitoria.

12. Insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA al comienzo o hospitalización por exacerbación de insuficiencia cardíaca crónica dentro de los 6 meses previos.

13. Cardiomiopatía hipertrófica o no isquémica dilatada.

14. Estadío terminal de enfermedad renal tratada con diálisis o índice de filtrado glomerular estimada (eGFR) <30 ml/min (no es un criterio de exclusión para el estudio complementario de ERC, ver estudio complementario de ERC, sección 18).

15. Valvulopatía severa o valvulopatía con probabilidades de requerir cirugía o reemplazo valvular percutáneo durante el estudio.

16. Alergia al contraste radiográfico que no puede ser pre-medicado adecuadamente, o cualquier anafilaxia previa al contraste radiográfico.

17. Cirugía mayor programada que requiera la interrupción del tratamiento antiplaquetario doble (tener en cuenta que los pacientes pueden ser elegibles luego de la cirugía programada).

18. Expectativa de vida menor a la duración del estudio debido a la comorbilidad no cardiovascular.
19. Embarazo (tener conocimiento del embarazo; tener la confirmación antes de la ACTC y/o aleatorización, si es pertinente).
20. Paciente que, a criterio de su médico de cabecera, tiene probabilidades de presentar una estenosis significativa no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda. (El laboratorio central de la ACTC les realizará una evaluación visual del tronco de la arteria coronaria izquierda a aquellos que pueden someterse a una ACTC.)
21. Estar reclutado en un ensayo competitivo que incluya una droga o dispositivo cardíaco no aprobado.
22. Incapacidad de cumplir con el protocolo.
23. Exceso del límite de peso o tamaño para la ACTC o el cateterismo cardíaco en el centro.
24. Angina clase III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense de comienzo reciente, o angina de cualquier clase con un patrón de aceleración o progresión muy rápido.
25. Angina clase IV de la Sociedad Cardiovascular Canadiense, incluyendo angina de reposo no provocada.
26. Alto riesgo de sangrado lo cual contraindicaría el uso de un tratamiento antiplaquetario doble.
27. Ser receptor de trasplante cardíaco.
28. CRM previa, a menos que la CRM se haya realizado en un período

mayor a 12 meses y haya evidencia de que la anatomía coronaria es apta para ICP o CRM para realizar una revascularización completa de las áreas isquémicas (requiere aprobación del CCC).

4.3.2 Criterios Posteriores al Reclutamiento (Consentimiento Informado) y Previos a la Aleatorización

Los participantes que otorguen su consentimiento informado y sean clínicamente elegibles serán registrados a través del sistema IVRS/IXRS. Se consideran reclutados y se someterán a la evaluación de la isquemia a través del laboratorio central pertinente y puede que se sometan a una ACTC ciega (si la eGFR ≥ 60 ml/min). Los participantes que cumplan con los siguientes criterios de exclusión no serán aleatorizados.

Exclusión (posteriores al consentimiento informado y previos a la aleatorización)

1. Embarazo (se requiere una prueba de embarazo negativa antes de la ACTC en mujeres pre menopáusicas).
2. Estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda $\geq 50\%$ (no protegida) en ACTC.
3. Hallazgo de “arteriopatía coronaria no obstructiva” (estenosis $< 50\%$) en todos los vasos epicárdicos principales en ACTC (los participantes excluidos de la aleatorización debido a esta causa serán considerados para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA; ver apéndice B)
4. Hallazgo casual de importancia clínica en ACTC (por ej. sospecha de tumor maligno en el pulmón; ver MOp para más detalles).
5. Desarrollo intermedio de un evento clínico, por ej. un punto final primario o secundario o desarrollo intermedio o hallazgo de un criterio de exclusión.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

5.1 Prueba de isquemia de Calificación

Los criterios para evidenciar isquemia moderada con cada modalidad de prueba y la fundamentación para su selección están descritos en el apéndice A del protocolo. Las pruebas de isquemia que documentan la elegibilidad pueden llevarse a cabo antes o después del comienzo y adaptación del tratamiento médico para la CIE. De manera similar, los participantes que ya estén bajo tratamiento médico para la CIE pueden haber estado con o sin medicación el día de la prueba de isquemia que documenta la elegibilidad, de acuerdo con la práctica clínica tradicional.^{36, 37}

Una línea de asistencia telefónica estará disponible los 7 días de la semana, y las 24 horas del día para asistir a los centros en la verificación de elegibilidad, reclutamiento y adherencia al protocolo. Los centros pueden enviar las pruebas de isquemia anonimizadas (imágenes y/o ECG) para que el laboratorio central realice la verificación de elegibilidad para el estudio antes del enrolamiento al ensayo, dependiendo de las autorizaciones de los CRIs/CEs y comités particulares.

5.2 Proceso de toma de Consentimiento Informado

El investigador o su representante discutirá el estudio con el potencial participante. Esta discusión es un componente fundamental en el proceso de toma de consentimiento y se le dará al participante potencial del estudio

suficiente tiempo para esta discusión y para leer el formulario de consentimiento. Este estudio compara dos estrategias de cuidados clínicos estándar y los médicos deben enrolar pacientes para los cuales existe una estabilización clínica en cuanto a su manejo. Los modelos de práctica más comunes varían ampliamente dentro y entre las regiones. En la discusión con los participantes potenciales se debería mencionar estos modelos locales. El investigador o su representante estarán disponibles para responder preguntas sobre el estudio, incluyendo sus procedimientos, riesgos y alternativas. El formulario de consentimiento informado será firmado y fechado por el paciente según regulación local.

Además, se les pedirá a los participantes potenciales del estudio que consientan una muestra biorepositoria, y permitan usarla para análisis de biomarcadores y/o genética (ADN) en este componente del estudio opcional llevado a cabo en los centros participantes. Se les informará a los participantes potenciales del estudio que si niegan su participación en la parte de análisis de genética o biomarcadores del estudio no se les impedirá participar en el estudio principal. El participante recibirá una copia del formulario de consentimiento firmado y los originales serán almacenados en forma segura con los registros de investigación de cada participante.

Se obtendrá el consentimiento específico antes de llevar a cabo cualquier procedimiento determinado por el protocolo que requiera consentimiento (incluidas las ACTC). El consentimiento permitirá que la información sanitaria protegida (ISP) sea transferida al Centro Clínico Coordinador (CCC) y/o la Organización de Investigación Regional que funciona como centro coordinador en el país/región a menos que esté prohibido por regulaciones. Esto posibilitará que otro centro del mismo país o el CCC siga a los participantes y consulte su estado vital si un centro cierra o no puede

continuar el seguimiento por cualquier razón. Se cumplirá con las regulaciones de privacidad en todos los países (por ej. Ley de Responsabilidad y Portabilidad de Seguro Médico [HIPAA] en EE.UU.; Ley de Protección de Información Personal y Documentos Electrónicos [PIPEDA] en Canadá; Directiva de la Unión Europea sobre la Protección de Datos [Directiva EU]). En el caso de los participantes norteamericanos, la ISP también será enviada a los EQOLCC.

5.3 Sistema de Respuesta de Voz Interactiva (IVRS) y Sistema de Respuesta Web Interactiva (IXRS)

El reclutamiento y la aleatorización se realizarán por contacto con el IVRS o IXRS. Cuando el participante que reúne los criterios clínicos y de pruebas de isquemia determinados por el centro otorga el consentimiento informado, el coordinador o investigador del estudio del centro llamará al IVRS o lo registrará en el IXRS para recibir un número de identificación del participante. En esta etapa, el participante está registrado como *reclutado*.

Se les proveerá varias opciones de idiomas a los centros internacionales que usen IVRS/IXRS. Para eliminar errores manuales de transcripción, el IVRS/IXRS será programado para transferir electrónicamente los datos y el número de identificación del participante con el fin de crear el registro de casos del participante dentro del sistema de captura electrónica de datos (EDC).

Para aleatorizar al participante, el coordinador o investigador del estudio llamará al IVRS o lo registrará en el IXRS por segunda vez. Los sujetos que reúnen todos los criterios clínicos de inclusión/exclusión, del centro y del

laboratorio central serán aleatorizados tanto en la estrategia INV o CON y serán registrados como *aleatorizados*. Esta información será transmitida al registro electrónico de casos del participante dentro del sistema EDC.

Se incluirá información detallada sobre el reclutamiento y la aleatorización en el MOp y en el material específico del IVRS/IXRS.

5.4 Laboratorio Central para Verificación de Isquemia

Los datos de las pruebas de isquemia (por ej., imágenes, ECG, informes) de los pacientes enrolados al estudio serán transferidos electrónicamente al laboratorio central apropiado. Los laboratorios centrales revisarán e interpretarán el grado de isquemia. Los centros esperarán la verificación de la isquemia antes de realizar la ACTC (o, para los pacientes que no serán sometidos a una ACTC, antes de la aleatorización) a menos que el CCC permita la excepción.

5.5 Angiografía Coronaria por Tomografía Computada (ACTC)

En general, la angiografía coronaria por tomografía computada (ACTC) será realizada en los participantes con eGFR ≥ 60 ml/min para identificar y excluir a los participantes con estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda (definida como estenosis no protegida $\geq 50\%$) y a los participantes sin estenosis coronaria obstructiva (con estenosis $< 50\%$ en todos los vasos coronarios epicárdicos). Los participantes con eGFR < 60 ml/min en general no serán sometidos a una ACTC debido al riesgo de desarrollar nefropatía inducida por contraste y la elegibilidad para el estudio se basará en la decisión del médico acerca de la probabilidad de estenosis significativa del

tronco de la arteria coronaria izquierda. En esta sub-población, los participantes pueden ser aleatorizados si el médico tratante cree que no hay estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda basándose en los resultados de la prueba de esfuerzo, incluyendo las imágenes, donde sea aplicable. Sin embargo, si se sospecha de una estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda, estos participantes no serán reclutados en el estudio. Habrá otras excepciones a la determinación basada en la eGFR para la realización de la ACTC (ver sección 4.1 y MOp). Si el cálculo local de la eGFR es diferente a la eGFR generada por el IXRS, el investigador del centro debe seguir las prácticas locales en relación con la elegibilidad del paciente para realizar la ACTC (es decir, el centro puede usar el cálculo de la eGFR local para decidir si un participante es elegible para realizar la ACTC o no). A los participantes que califiquen por medio de la prueba de tolerancia al ejercicio (PTE) sin imágenes se les realizará una ACTC previo a la aleatorización a menos que cumplan con una excepción específica, por ej., los pacientes que se hayan realizado una ACTC o una angiografía invasiva dentro de los 12 meses (ver MOp para otras excepciones).

Se utilizarán técnicas de reducción de la radiación. Recomendaremos protocolos estandarizados de adquisición de imágenes específicos para el paciente que permiten una ACTC de alta calidad con bajas dosis de radiación. Los métodos de reducción de radiación incluirán la modulación de la dosis de ECG, tubo de voltaje basado en el peso, minimización de la cobertura en el eje Z, limitando el campo de visión y el control automático de exposición. Es importante saber que todas estas técnicas de reducción de la dosis son aditivas, pueden ser programadas en un protocolo por defecto único, y están disponibles en todos los escáneres TC \geq 64 hileras de

detectores. El grupo investigador evaluó la eficacia de las técnicas de reducción de las dosis compuestas y encontró una reducción >90% en la dosis de radiación biológica (1-2 mSv) sin comprometer la precisión del diagnóstico y la calidad de la imagen.⁴⁸⁻⁵² Se le otorgará a cada centro un manual conciso, de fácil lectura y un video instructivo, preparado para este estudio, sobre cómo obtener imágenes de ACTC de alta calidad con dosis bajas de radiación. Para los equipos más nuevos, emplearemos algoritmos adicionales de reducción de dosis incluyendo sincronización ECG prospectiva, minimización del tiempo de exposición y técnicas de reconstrucción iterativas.

El laboratorio central de ACTC interpretará las imágenes y se notificará a los centros si el participante es elegible o no debido a la estenosis significativa no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda, la ausencia de estenosis obstructiva o hallazgos casuales. No se revelará una definición más amplia de la anatomía al paciente, al médico tratante, o a los centros, excepto como se detalla en la sección 4.1. La interpretación de la TC, incluyendo la anatomía coronaria, de los participantes excluidos debido a los hallazgos en la ACTC estará disponible para el médico tratante (ver sección 4.1 y MOp para más información). Además, puede haber hallazgos en la TC de importancia clínica potencial, tales como nódulos en el pulmón, que no excluirán a los pacientes del estudio. La interpretación de estos hallazgos casuales específicos del estudio por parte del laboratorio central estará a disposición de los médicos tratantes que se supone que solicitarán la revisión clínica local y los reportes de los hallazgos casuales y continuarán ciegos a los hallazgos coronarios (ver MOp).

Si un participante consentido en el estudio no es aleatorizado después de una ACTC, a pesar de haber sido confirmado como elegible por el laboratorio central de ACTC, se evaluará si se mantiene o no el ciego al investigador.

Los participantes que cumplan con la elegibilidad clínica, isquémica y de ACTC (o con el criterio del médico sobre los participantes que no se someterán a una ACTC) serán aleatorizados en la estrategia INV o CON a través del sistema IVRS/IXRS. El tiempo promedio para aleatorizar a un participante después de la obtención del consentimiento es de 15 días (ver Figura 1).

6. ESTRATEGIAS DE MANEJO

Tabla 1. Componentes de las estrategias de manejo INV o CON

CON (Sección 6.1)	INV (Sección 6.2)
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico óptimo (TMO; incluye el manejo de la angina) (Sección 6.3) • Cateterismo cardíaco provisional (Sección 6.6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico óptimo (TMO; incluye el manejo de la angina) (Sección 6.3) • Cateterismo cardíaco • Tratamiento de revascularización óptimo (TRO) (Sección 6.4)

6.1 Estrategia Conservadora (CON)

En participantes aleatorizados en la estrategia CON, **se utilizará un TMO solo** inicial (descrito abajo). Un principio fundamental de la estrategia CON es limitar el cateterismo al participante que falló con el TMO, es decir, aquellos que experimentaron un síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca isquémica aguda o paro cardíaco resucitado o que tuvieron angina que es refractaria al tratamiento médico máximo. En esos participantes que requieren cateterismo durante el seguimiento, la revascularización se debe llevar a cabo utilizando los principios del tratamiento de revascularización óptimo según se detalla abajo.

6.2 Estrategia Invasiva (INV)

En participantes aleatorizados en la estrategia INV, **se llevará a cabo un cateterismo inicial, y una revascularización subsecuente**, según corresponda, basándose en la anatomía coronaria y otras consideraciones clínicas. Se seguirán los principios del tratamiento de revascularización óptimo (descrito abajo). Además, todos los participantes INV recibirán TMO como se explica abajo.

6.3 Tratamiento Médico Óptimo (TMO)

El TMO consistirá en prevención secundaria intensiva y exhaustiva, con intervención farmacológica y en el estilo de vida aplicado de manera equitativa a ambos grupos de tratamiento utilizando regímenes de tratamiento individualizados basados en algoritmos que tienen como fin

lograr un objetivo, bajo supervisión del IP del centro en conjunto con el médico de cabecera y/o cardiólogo del participante. El equipo de investigación en colaboración con los médicos tratantes del participante implementará cambios en el tratamiento médico cumpliendo con las recomendaciones de la guía clínica. El equipo de investigación obtendrá los resultados de las pruebas de laboratorio de rutina que reflejan los objetivos de prevención secundaria llevados a cabo por el médico de cabecera del participante y otorgará los resultados de cualquier prueba obtenida por el estudio al médico de cabecera. Las intervenciones relativas al comportamiento se centrarán en el abandono del cigarrillo, nutrición, actividad física, control del peso, y adherencia a la medicación.

Las intervenciones farmacológicas incluirán medicaciones anti-isquémicas y anti-aterotrombóticas. Los objetivos mínimos del TMO serán aquellos recomendados por las organizaciones nacionales/internacionales (por ej. el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, la American College of Cardiology, la American Heart Association, la Sociedad Europea de Cardiología, y la Organización Mundial de la Salud) para pacientes con CIE. Se pueden encontrar los detalles de esta estrategia en el MOp y serán actualizados, según sea necesario, durante el curso de este estudio.

6.3.1 Manejo de la Angina en Pacientes CON

El control médico de la angina en pacientes CON será intensificado conforme al algoritmo de tratamiento de la angina de ISCHEMIA (ver MOp). El objetivo para todos los pacientes CON es controlar la angina de manera tal que los participantes reporten una buena calidad de vida relacionada con la angina. Si

el nivel de angina es inaceptable para el paciente, a pesar de haber recibido tratamiento médico óptimo, se recomienda un cateterismo y una posible revascularización que concuerde con una buena atención médica.

6.3.2 Manejo de la Angina en Pacientes INV

Los pacientes aleatorizados en la estrategia INV que experimenten angina seguida de revascularización pueden ser tratados clínicamente, según el algoritmo de tratamiento de la angina del ISCHEMIA (ver MOp). El objetivo para todos los pacientes INV es controlar la angina de manera tal que los participantes reporten una buena calidad de vida relacionada con la angina. A diferencia del tratamiento para los pacientes CON con angina, se puede repetir el cateterismo y realizar una revascularización sin antes maximizar el tratamiento médico en los pacientes INV.

6.4 Tratamiento de Revascularización Óptimo (TRO)

El tratamiento de revascularización óptimo se realizará basada en los hallazgos del cateterismo diagnóstico y la información clínica relevante. Mientras que la selección de la ICP o la CRM (o el tratamiento médico solo en casos de arterias coronarias normales, enfermedad de pequeños vasos difusa, etc.) se realizará según el criterio del equipo tratante regido por los estándares locales y la experiencia. Se deben seguir varios principios generales:

- La modalidad de revascularización seleccionada debe ofrecer la mayor probabilidad para aliviar de manera segura y efectiva la isquemia significativa en todos los territorios miocárdicos viables de al menos tamaño

moderado.

- Las decisiones con respecto a las pruebas de viabilidad y las decisiones de la revascularización que tienen en cuenta tales pruebas deben basarse en las prácticas clínicas de rutina.
- La revascularización se debe realizar con el objetivo de aliviar todas las áreas de isquemia significativa, es decir, la isquemia que puede ser detectada por imágenes no invasivas o RFF.
- Antes de seleccionar la modalidad de revascularización, los territorios isquémicos deben ser identificados basándose en los resultados de las pruebas no invasivas, de la angiografía y, en casos seleccionados, de la RFF (según se explica en el MOp)

Se pueden encontrar los detalles del TRO en el MOp y serán actualizados, según sea necesario, durante el curso de este estudio.

6.4.1 Criterios para seleccionar ICP o CRM

Por lo general, la decisión entre la ICP o la CRM será determinada de acuerdo con las pautas y prácticas de la institución local. Las guías clínicas de las sociedades profesionales y los criterios de idoneidad deben ser incorporados en el proceso de decisión. Es conveniente que el equipo de cardiólogos del estudio (el cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiovascular) discuta cada caso después del angiograma diagnóstico para llegar a un consenso sobre cuál es la mejor técnica de revascularización.

Sin embargo, se reconoce que en algunos casos de enfermedad arterial coronaria no compleja, los médicos y pacientes eligen la realización de la ICP “ad hoc” después de la angiografía diagnóstico. Siempre que sea

posible, el equipo de cardiólogos debe registrar una opinión sobre cada participante a cerca del mejor modo de revascularización, llegar a un consenso si es posible o de no ser posible, registrar su disconformidad.

Ver el MOp para más detalles.

6.4.2 Guías para la Intervención Coronaria Percutánea Óptima

La ICP debe ser realizada de un modo considerado óptimo por las guías y pautas actuales. Las áreas en las que se requiere un óptimo desempeño son: estrategia procedimental, selección del mecanismo, tratamiento médica complementaria, preparación preoperatoria, cuidado postoperatorio y servicios de contención, y experiencia del centro clínico y del cirujano. Se pueden encontrar los detalles de esto en el MOp y serán actualizados, según sea necesario, durante el curso de este estudio.

6.4.3 Guías para la Cirugía de Revascularización Óptima

El termino CRM óptima es reservado para un tratamiento exhaustivo hacia una revascularización quirúrgica que minimice el riesgo periprocedimental y optimice los resultados a corto y largo plazo con respecto al carácter progresivo de la cardiopatía aterosclerótica. Esto va más allá de los aspectos técnicos intraoperatorio de la revascularización quirúrgica.

Los principios para una CRM óptima incluyen:

- Evaluación precisa de los participantes potenciales de la CRM.

- Revascularización completa (criterios anatómicos y psicológicos).
- Optimizar el manejo intraoperatorio, incluyendo la protección miocárdica.
- Minimizar la lesión del sistema u órgano asociado.
- Maximizar la posibilidad de una permeabilidad del puente a largo plazo.
- Optimizar la prevención secundaria de la cardiopatía aterosclerótica seguida de la CRM.

Se pueden encontrar los detalles de esto en el MOp.

6.5 Maximización de la adherencia a la Estrategia CON

Adherir a la estrategia CON significa que todos los pacientes CON reciben TMO y no cateterismo o revascularización luego de la aleatorización a menos que ellos 1) tengan un síndrome coronario agudo, paro cardíaco resucitado, cardiopatía isquémica aguda o 2) tengan angina refractaria inaceptable para el tratamiento médico máximo (ver el MOp para la definición y el tratamiento recomendado de la angina refractaria). Si se realiza un cateterismo por cualquier otra razón, ya sea por el cambio de criterio del médico o del paciente, no es adherente con la estrategia CON y se considera una violación al protocolo. Todas las violaciones al protocolo serán registradas de acuerdo con las guías provistas en el MOp y pueden requerir notificación del CRI local según lo requieran las reglamentaciones locales.

Se recomienda a los investigadores no realizar pruebas de esfuerzo para monitorear a los participantes que son clínicamente estables. Las guías para

evitar el cruce en los participantes con exacerbación de síntomas en la ausencia del SCA pueden encontrarse en el MOp. En resumen, si la angina se agrava, el tratamiento médico será intensificado. Si los síntomas son refractarios al tratamiento médico óptimo, o se vuelven inestables, los participantes deben someterse a un cateterismo. Los investigadores del centro deben proveer documentación, que incluya la intensidad actual del tratamiento médico, la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, y una repetición del SAQ para documentar que el cateterismo es pertinente. Se les indica a los centros llamar a la línea de asistencia telefónica cuando consideren la posibilidad de hacer un cateterismo opcional, y ellos deben completar una lista de verificación.

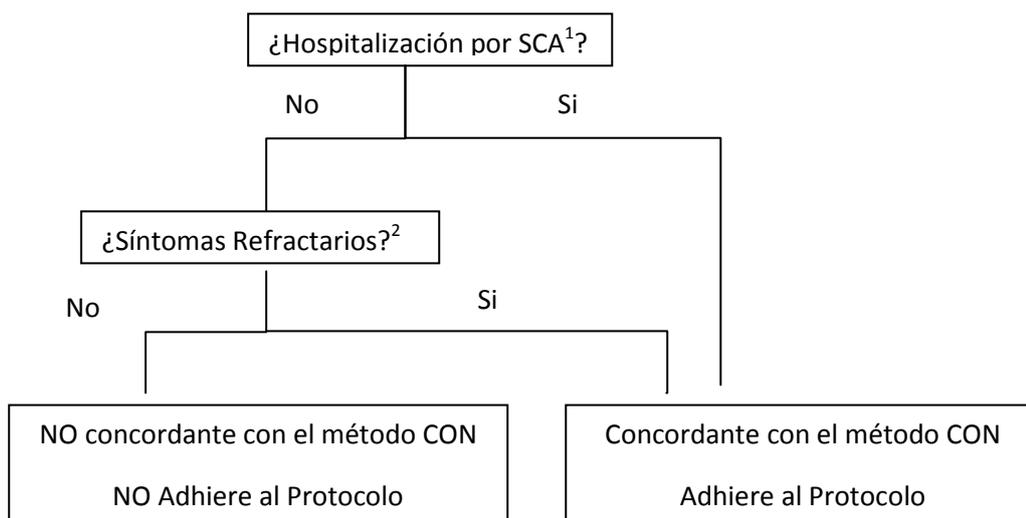
6.6 Cateterismo en Pacientes Aleatorizados en Estrategia CON

El cateterismo y/o la revascularización para un síndrome coronario agudo, paro cardíaco resucitado, o cardiopatía isquémica aguda son compatibles con la estrategia CON. De manera similar, el cateterismo para los síntomas refractarios (de acuerdo con la definición del estudio) es también compatible con la estrategia CON. La [Figura 2](#) describe el cateterismo en pacientes aleatorizados en CON y como se relacionan las definiciones de adherencia y no adherencia al protocolo. Una vez que se decide que la realización de un cateterismo en un paciente CON es compatible con la estrategia CON, se aplican los mismos principios descritos para realizar una revascularización óptima ([6.4](#)).

Figura 2

Cateterismo en Pacientes Aleatorizados en Estrategia CON

Cateterismo en pacientes CON



¹SCA = Síndrome coronario agudo, incluye paro cardíaco resucitado y hospitalización por insuficiencia cardíaca isquémica aguda.

²Según la definición del estudio.

CUESTIONARIO

7.1 Registro de Selección

Durante el periodo de reclutamiento del estudio, los centros mantendrán un registro de selección escrito, sin identificación de pacientes con isquemia moderada a severa determinada por el centro que se han sometido a exámenes en el laboratorio primario del centro. Las características de los pacientes (edad [registrada en pacientes <90 años, registrada como 90 si el

paciente es ≥ 90 años], sexo, y razón de exclusión, si el paciente es excluido) serán registradas así como también la estrategia de manejo prevista para los pacientes que son elegibles pero no son enrolados, si se conoce.

El registro de selección será enviado regularmente al CCC, para ayudar a identificar las razones principales por las cuales los pacientes no son reclutados, de esta manera permite que el personal del CCC desarrolle planes de acción correctivos para los centros que no cumplan con el objetivo del reclutamiento. Según la tasa de reclutamiento del centro durante un tiempo, el CCC puede decidir que un centro determinado ya no necesita enviar su registro de selección, aunque el centro debe mantener el registro hasta el final del reclutamiento. En el caso de que el reclutamiento sea escaso, se les pedirá a los centros que envíen información similar sobre los pacientes enviados a cateterismo sin una prueba de isquemia previa.

7.2 Cuestionario de Selección

Durante breves periodos designados, los centros recolectarán datos sin identificación sobre todos los pacientes con al menos isquemia moderada que están seleccionados pero no reclutados por el equipo del estudio. El objetivo de este esfuerzo será describir las características de los pacientes que están seleccionados pero no reclutados y documentar las principales razones de exclusión. Este cuestionario de selección incluirá al laboratorio primario del centro y cualquier otra fuente de referencia y selección. Los datos serán ingresados a través del sistema EDC web que no incluirá la identificación del paciente y estarán separados del sistema EDC del estudio principal. Para el análisis, compararemos las características iniciales y el plan de tratamiento de los pacientes que fueron seleccionados y reúnan los criterios de inclusión pero no fueron aleatorizados con aquellos que si

fueron aleatorizados. Esta información permitirá esclarecer cualquier situación potencial de sesgo en el reclutamiento. Los ejemplos de los datos a ser recolectados, siempre que estén disponibles, incluyen:

- Edad (excluyendo a cualquier persona ≥ 90).
- Sexo
- Raza/etnia
- FEVI
- Resultados de las pruebas de isquemia (severidad y localización de la isquemia, cuando sea aplicable).
- Antecedentes personales patológicos básicos del informe de pruebas de isquemia (si está disponible).
- Presencia o ausencia de estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda $\geq 50\%$ en ACTC o cateterismo cardíaco previos.
- Antecedente de SCA dentro de los últimos 2 meses.
- Antecedente de ICP o CRM dentro de los últimos 12 meses.
- Antecedente de accidente cerebro vascular dentro de los últimos 6 meses o hemorragia intracraneal en cualquier momento.
- Estadio final de enfermedad renal o eGFR de 15-29 mL/min.
- Antecedente de insuficiencia cardíaca clase III/IV de la NYHA o internación en los últimos 6 meses.
- Cirugía no cardíaca programada dentro de los próximos 12 meses.
- Severidad de los síntomas de la angina.
- Medicación anti-anginosa actual.
- Predisposición para tomar la medicación.
- Plan de tratamiento (por ej., cateterismo cardíaco, modalidad de revascularización, si es pertinente).

- Tratamiento real recibido (por ej., cateterismo cardiaco, modalidad de revascularización, si es pertinente).
- Razones para no participar en el estudio.

Sólo la información sanitaria sin identificación será registrada. Se evitará solicitar consentimiento informado cuando sea pertinente. No habrá seguimiento de los pacientes de este cuestionario de selección.

8.. Evaluaciones del Estudio

8.1 Prueba de Creatinina y de Embarazo

En la visita de selección se debe realizar una prueba de creatinina sérica si no hay ninguna disponible dentro de los 90 días previos. Además, si la participante es pre-menopáusica, se requiere una prueba de embarazo.

8.2 Análisis de Sangre de Rutina

En esta población con enfermedad arterial coronaria demostrada, el médico tratante del participante le realizará los siguientes análisis como parte de la práctica de rutina: hemograma completo, electrolitos, creatinina, glicemia, transaminasas hepáticas, perfil lipídico, y HbA1c. Se registrarán los resultados de HbA1c de no diabéticos si están disponibles. Si estos resultados no están disponibles dentro de un tiempo de ventana específico cerca de la visita de aleatorización (ver MOp), se deben obtener los

siguientes: hemograma completo, perfil lipídico y HbA1c (solo para diabéticos). Las transaminasas hepáticas solo se deben obtener si no están disponibles antes del tratamiento con estatinas. Se intentará coordinar con el participante las visitas de seguimiento para que sean cercanas a las visitas de seguimiento de rutina con sus médicos en las que se realizarán los análisis de sangre de rutina. Si en las visitas de seguimiento de los 6 meses no están disponibles los perfiles lipídicos (y de HbA1c en las visitas anuales de pacientes diabéticos) dentro de un tiempo de ventana específico, los mismos serán realizados por el coordinador del estudio o los participantes serán derivados a sus médicos tratantes para que se realicen dichos análisis. También se registrarán los valores de creatinina obtenidos clínicamente para los pacientes con eGFR <60 en la visita de seguimiento de los tres meses y anualmente.

8.3 Evaluaciones de Puntos Finales

En cada visita posterior a la aleatorización, el coordinador del estudio les preguntará a los participantes si han tenido algún síntoma o algún informe de profesional sanitario compatible con un evento de punto final desde la última visita del estudio. Ir al MOp para ver las instrucciones detalladas sobre la recopilación de documentos fuentes.

8.4 Biomarcadores Sanguíneos y Biorepositorios Genómicos

Los participantes aleatorizados serán invitados a participar en el protocolo biorepositorio, a menos que esté prohibido por reglamentaciones locales. Se les pedirá a los participantes que dieron su consentimiento informado que permitan el almacenamiento de las muestras de su sangre en dos protocolos

biorepositorios, uno para biomarcadores y otro para análisis genéticos. Los participantes que negaron su participación en uno o en ambos protocolos biorepositorios siguen siendo elegibles para participar del estudio principal. Los biorepositorios servirán como recursos para análisis futuros. Aunque no se plantea ninguna propuesta científica específica en el presente protocolo, anticipamos amplias oportunidades para estudios complementarios e intercambio de recursos con otros investigadores. Se les pedirá a los participantes que consientan por separado el uso de sus muestras de sangre para el biorepositorio biomarcador y el biorepositorio genético (ADN). Si un centro es incapaz de procesar muestras de sangre puede participar igual del biorepositorio genético; en este caso, se pueden recolectar muestras de saliva de los participantes.

Se extraerá sangre para el biorepositorio al momento de la aleatorización, y puede extraerse después de 3 meses de seguimiento. Al momento de la aleatorización se extraerá hasta un máximo de 49 mL de la sangre total, que será procesada y almacenada como suero, plasma, ARN y, cuando sea admisible, ADN. En la visita de seguimiento de los 3 meses, se podrán extraer hasta 49 mL de sangre. (Si es necesario, se pueden tomar muestras para análisis genético en cualquier momento durante el ensayo.)

Se tomarán medidas para proteger la identidad del donante de la muestra de sangre al no identificar los bioespecímenes en el centro de reclutamiento. El vínculo entre el nombre del participante y el código numérico no estará disponible para el personal que se maneja las muestras en el biobanco, ni para otro personal de investigación que solicite las muestras. Se observará confidencialidad estricta y conservación de la cadena de custodia durante la recolección y el almacenamiento de bioespecímenes. Los detalles completos

del protocolo biorepositorio se encuentran en el MOp.

8.5 Adherencia a la medicación

Para evaluar la adherencia a la medicación, se completará en la visita de aleatorización, en la visita de los 6 meses, y en todas las visitas siguientes un cuestionario de adherencia Morinsky modificado de 4 ítems (respuesta a 4 preguntas de la escala Likert)⁵³⁻⁵⁷.

8.6 Evaluación de Estilo de Vida

Para evaluar la predisposición de cada participante a cambiar sus comportamientos relacionados con la salud, los coordinadores del estudio usarán cuestionarios desarrollados por el programa de evaluación y asesoramiento al paciente sobre ejercicio y nutrición (PACE). Las respuestas a estos breves cuestionarios serán usadas para adaptar el asesoramiento de cambios en el estilo de vida. Estas evaluaciones ocurrirán en las visitas de aleatorización, de los 3 meses, de los 12 meses, anuales y en la visita de cierre.

8.7 Evaluación de Calidad de Vida

Para medir el rango completo de los resultados de calidad de vida registrados por el paciente en ISCHEMIA se utilizará una serie de instrumentos validados. La calidad de vida relacionada con la angina será evaluada por el cuestionario de Seattle (SAQ); los síntomas de disnea por la escala de disnea Rose; la función física por el índice de condición física de Duke (DASI) de enfermedad específica y la sub-escala de limitaciones

físicas específicas de la angina del SAQ; índice de salud Rand; bienestar psicológico y síntomas de depresión por la escala de estrés percibido (PSS) y el cuestionario sobre la salud del paciente-8 (PHQ-8); medición del optimismo acerca del futuro a través del test de orientación hacia la vida revisado (LOT-R); el EQ-5D para medir del estado de salud genérico, global; y los ítems demográficos (por ej., estado civil, educación, ingreso percibido). Usaremos estos datos para analizar el estado de salud de los participantes en ambos grupos durante un tiempo, para medir la magnitud y el trayecto a la recuperación del estado de salud como una función de la estrategia de manejo aleatorizada.

8.8 Evaluación Económica

Para medir la utilización servicios médicos, los datos sobre la utilización de recursos, incluyendo las hospitalizaciones, las visitas al departamento de emergencias, y las pruebas y procedimientos cardiacos seleccionados, serán recolectados por los coordinadores del centro en cada visita o contacto del estudio ISQUEMIA e ingresados en la base de datos EDC del estudio principal. Estos datos, junto con los datos de facturación (recolectados sólo para los participantes estadounidenses del estudio por el equipo económico del EQOLCC e ingresados a la base de datos separada de la base de datos EDC del estudio principal), serán usados para calcular y comparar los costos del tratamiento médico desde la perspectiva del sistema de salud de EUA para ambos grupos de manejo de estrategias. Serán también usados junto con los puntos finales clínicos y los datos sobre la calidad de vida para calcular el costo incremental neto y la expectativa de vida adaptada a la calidad asociada con la estrategia invasiva y el cociente resultante de costo efectividad incrementado dentro del estudio. Se proveen detalles en el MOp.

9. PROGRAMA DE EVALUACIONES

Perspectiva general de visitas

Todos los participantes se someterán a una selección de elegibilidad, consentimiento informado y procedimientos de aleatorización. Los participantes serán sometidos a una ACTC de acuerdo a los criterios de la sección 5.5 y del MOp.

El seguimiento en los participantes aleatorizados ocurrirá a los 1,5; 3; 6; 12 meses después de la aleatorización durante el primer año y cada 6 meses a partir de entonces, con visitas clínicas, seguimiento telefónico, y otras pruebas que se describen abajo (ver [Tabla 2](#) para el programa de evaluación completo). El programa de evaluaciones ([Tabla 2](#)) especifica el método de contacto preferible para cada visita. Las visitas de los seis meses pueden ser telefónicas o vía email, dependiendo de la estabilidad del paciente, el control de factor de riesgo, y la distancia entre el paciente y la clínica (“geografía”) (ver [Tabla 2](#)). En el caso de que una visita programada no sea posible, se deben utilizar otras formas de contacto como el teléfono, el email, la comunicación con el médico personal, otro profesional de la salud, o algún miembro de la familia; o revisar registros de salud electrónicos o registros públicos para asegurar el seguimiento del paciente. Después del primer año, se realizará un seguimiento de los participantes cada 6 meses hasta el final del estudio, cuando se les solicitará a los centros que realicen una visita de cierre.

El seguimiento telefónico o vía email cada 6 meses o la verificación de la información de la base de datos sobre el estado vital pueden continuar después de haber finalizado todas las visitas, dependiendo de los fondos adicionales, a menos que sea prohibido por reglamentaciones locales. En estos contactos de seguimiento a largo plazo, se recolectará información sobre la salud y medicación actual y hospitalizaciones intermedias.

Dependiendo de los fondos adicionales, se puede realizar un seguimiento telefónico, personalmente y/o por email en pacientes que son reclutados y posteriormente excluidos de la aleatorización debido a los hallazgos en la ACTC de EAC no obstructiva o principal izquierda. Pueden incluirse hasta 5 visitas durante los primeros 18 meses y luego hasta 2 visitas por año hasta el final del estudio. A todos los participantes que son excluidos, incluyendo aquellos excluidos como consecuencia de hallazgos en la ACTC o en las pruebas de isquemia se les pedirá que otorguen su consentimiento para futuros contactos con fines de investigación.

Discontinuación del Estudio: un seguimiento completo y preciso es extremadamente importante para la duración del estudio. Sin embargo, el participante puede negarse a continuar con su estrategia de tratamiento asignada en cualquier momento. Esto no significa abandonar el estudio. Los participantes continuarán siendo seguidos por el programa de evaluación. Si en algún momento el sujeto se niega a continuar con las visitas del estudio, se realizarán todos los intentos para continuar con el contacto telefónico, escrito, email, contacto con sus familiares, amigos o profesionales de la salud, o revisión de registros para determinar si ocurrieron eventos de resultados, a menos que el sujeto rechace específicamente tal seguimiento. Se verificará en las bases de datos nacionales, que registran las defunciones,

si el paciente se encuentra con vida, a menos que sea prohibido por reglamentaciones locales. Se documentará la razón (y el nivel de) de discontinuación de todos los sujetos discontinuados del estudio o aquellos que tengan un seguimiento limitado. El sujeto debe especificar por escrito que tipo de seguimiento permitirá, si es que permite alguno, al momento de la discutir la discontinuación.

Perspectiva de Calidad de Vida (QOL por sus siglas en inglés) y Economía

La recolección de los datos de economía y de calidad de vida, incluyendo las escalas validadas del cuestionario QOL completo de seguimiento, se repetirá a los 3, 12, 24, y 36 meses desde la aleatorización y en la visita final de ISCHEMIA. Dicha recopilación será llevada a cabo por personal entrenado para entrevistas telefónicas del Centro Coordinador EQOL (EQOLCC) para los participantes reclutados en Estados Unidos y por el coordinador del centro en los centros fuera de Estados Unidos. Cuando un paciente muere durante el seguimiento intermedio, está muy enfermo o está incapacitado o imposibilitado en cualquier sentido de participar, se utilizará un cuestionario Proxy QOL obtenido de un familiar, encargado o de la historia clínica del paciente. Por último, un acotado conjunto de elementos que captan los síntomas QOL intermedios y seleccionados de disnea y angina (Evaluación de síntomas acotados/evaluación QOL) serán recolectados por el coordinador del centro e ingresados en la base de datos EDC del estudio en cada visita durante los 36 meses y luego cada 6 meses hasta la visita final de cierre de ISCHEMIA. En el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA solo se requerirá el cuestionario Evaluación de síntomas acotados/evaluación QOL y no se recolectará el cuestionario completo de QOL. Todos los síntomas y datos QOL serán

procesados y analizados por el equipo de calidad de vida del EQOLCC. La evaluación de hospitalización, como parte de la base de datos EDC del estudio principal, de todos los participantes aleatorizados de ISCHEMIA será recolectada en cada seguimiento intermedio durante todo el estudio para proveer una estimación de la utilización de recursos. Además, como parte de los datos económicos de ISCHEMIA, el equipo económico del EQOLCC de esta evaluación de hospitalización recopilará durante todo el estudio las facturas por servicios médicos de los participantes reclutados en los centros de estudio de EUA. Los datos de facturación médica serán obtenidos, extraídos, procesados y analizados por el EQOLCC (no aplicable al subestudio de ERC de ISCHEMIA).

Puede que se limite la recolección de datos de economía y QOL dentro de cualquier subgrupo o en todos si es necesario cuando se consiga cubrir las necesidades de potencia y operacionales.

Tabla 2 Programa de Evaluaciones y Procedimientos del Estudio (ver Manual de Operaciones para ventana de visitas)

	Visita de Selección	Visita AC TC	Visita de Aleatorización (Visita Basal)	Cateterismo & ICP o CRM	Seguimiento								Frecuencia de 36 M en adelante
					1,5m ^A Visita 1	3m ^A Visita 2	6m ^B Visita 3	12m ^A Visita 4	18m ^B Visita 5	24m Visita 6	30m ^B Visita 7	36m ^C Visita 8	
Selección de Elegibilidad	X												
Consentimiento informado (incluyendo consentimiento para biobanco si aplica)	X												
Prueba de Creatinina y de embarazo ^D	X												
Antecedentes médicos/Condición médica	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Medicación Cardiovascular	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Transferencia de las pruebas de esfuerzo al Laboratorio Central ^E	X												
Clases NYHA* y CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Comunicación de registros médicos firmados			X				X		X		X		cada 12m
Angiografía Coronaria por TC		X ^F											
Evaluación de Seguridad ^G		X		X									
Signos vitales, peso, altura ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 12m
Resultados de laboratorios de rutina ^I			X ^J		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 12m
Extracción de sangre para biobanco			X		X ^K								
Biomarcadores cardíacos ^L				X									
Electrocardiograma (ECG) ^M			X	X ^N			X		X				En el cierre
Evaluación de Estilo de Vida (PACE) ^{***}			X		X		X		X		X		cada 12m
Asesoramiento de estilo de vida (PACE) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Cuestionario de Adherencia a la Medicación de Morisky modificado			X			X	X	X	X	X	X	X	cada 6m

	Visita de Selección	Visita AC TC	Visita de Aleatorización (Visita Basal)	Cateterismo & ICP o CRM	Seguimiento								
--	---------------------	--------------	---	-------------------------	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Evaluación completa de calidad de vida (QOL) ^O			X			X		X		X		X	En el cierre
Evaluación de síntomas acotados/evaluación QOL ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Inicio del Tratamiento médico óptimo (TMO)			X										
Optimización y evaluación del tratamiento médico ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Cateterismo programado para participantes INV ^R			X										
Evaluación de Hospitalizaciones					X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m
Evaluación de Puntos Finales				X	X	X	X	X	X	X	X	X	cada 6m

Las visitas de seguimiento serán programadas teniendo en cuenta la fecha de aleatorización (basal).

*NYHA- New York Heart Association **CCS- Canadian Cardiovascular Society ***PACE- cuestionario de evaluación y asesoramiento a pacientes sobre nutrición y ejercicio

- ^A Las visitas de los meses 1,5; 3; y 12 deberán ser visitas en el centro, dependiendo de la estabilidad del paciente, control de factor de riesgo, y la geografía.
- ^B Las visitas de los meses 6; 18 y 30 pueden llevarse a cabo telefónicamente, mediante email, o en el centro, dependiendo de la estabilidad del paciente, control de factor de riesgo, y la geografía.
- ^C Después de la visita del mes 36, las visitas de seguimiento deberán llevarse a cabo en el centro al menos cada 12 meses. Las visitas en el centro pueden ser reemplazadas por visitas telefónicas o visitas por e-mail dependiendo de la estabilidad del paciente, el control de factor de riesgo y la geografía.
- ^D La prueba de creatinina si no se realizó dentro de los 90 días, y la prueba de embarazo si la paciente es pre menopáusica.
- ^E Enviar al laboratorio central las imágenes de pruebas de isquemia (inmediatamente después del reclutamiento y antes de la aleatorización), las hojas de registros técnicos y las interpretaciones del centro/reportes locales de las pruebas de isquemia de calificación.
- ^F La ACTC no realizadas si el índice de filtración glomerular estimado es $< 60\text{ml/min}$; (a menos que sea solicitado por el médico tratante) y no realizadas en otros participantes seleccionados (ver secciones 4.1 y 5.5 y el MOP); las imágenes ACTC ciegas y las hojas de registros técnicos serán transferidas al laboratorio central de ACTC para su interpretación.
- ^G Evaluación de seguridad (referirse a la sección 13.4).
- ^H La altura solo se requiere al momento de la aleatorización, las evaluaciones solo se requieren si las visitas se llevan a cabo en el centro.
- ^I Los laboratorios requeridos incluyen: lípidos (preferentemente en ayunas) e la visita de 3 meses y luego solo semestralmente, y HbA1c (en visita 4, 6, 8 y a partir de entonces anualmente para pacientes diabéticos). Estos resultados de laboratorio serán solicitados por el médico del paciente. Si no se dispone de estos resultados, los mismos deberán ser obtenidos tanto por el médico tratante del paciente o por personal del estudio. También se registrarán los valores de creatinina obtenidos clínicamente para los participantes con $\text{eGFR} < 60$ en la visita de seguimiento de los tres meses y anualmente.
- ^J El análisis de laboratorio adicional requerido en la aleatorización incluye hemograma completo. Se espera que el laboratorio de rutina haya sido realizado dentro de los últimos 6 meses solicitado por el médico del participante.
- ^K Puede ser requerido.
- ^L Para los participantes sometidos a ICP: troponina y CK-MB previo al procedimiento y a las $8-16 \pm 2$ horas posteriores a la ICP o al alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para los participantes sometidos a CRM: troponina y CK-MB previo al procedimiento y a las 18 ± 6 horas posteriores a la CRM. Todas las mediciones de biomarcadores deberán registrarse en el eCRF. Se debe obtener la medición del biomarcador antes y después de todos los procedimientos de ICP y CRM, siempre que sea posible.

^M Enviar el ECG al laboratorio central; ECG solicitado para todas las admisiones cardiacas y revascularizaciones; ECG año 1 opcional (archivados en el centro) y de cierre.

^N ECG realizado luego del procedimiento (60±30 min post-ICP, 3 días post-CRM).

^O Cuestionario de Angina de Seattle/Índice de condición física de Duke /ítem de estado de salud general Rand/Escala de Esfuerzo Percibido/Cuestionario sobre la salud del paciente/Test de orientación hacia la vida–Revisado/EQ-5D/Características demográficas. No se requiere para el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA.

^P Cuestionario de Angina de Seattle seleccionado/Escala de disnea Rose/EQ-5D.

^Q En cada visita de seguimiento el equipo de investigación en colaboración con el/los medico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán según sea necesario teniendo en cuenta las recomendaciones y algoritmos del estudio.

^R Cateterismo programado y revascularización solo en el grupo INV. Ver el MOp para el tiempo de ventana de realización del cateterismo y la revascularización luego de la aleatorización. El Cateterismo y el tratamiento de revascularización óptimo deberán ser programados dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización en el grupo de estrategia invasiva. En el grupo CON, el cateterismo y la revascularización óptima están reservados para los participantes con síntomas de angina refractaria o eventos isquémicos agudos.

Visita de Selección

- Los pacientes con al menos isquemia moderada (ver [apéndice A del protocolo](#)) serán evaluados como candidatos potenciales del estudio.
- Se revisarán los antecedentes cardíacos y generales para la elegibilidad de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión de la [sección 4.3](#).
- Se confirmará la predisposición del participante potencial y su médico para participar del estudio.
- Se registrará a todos los participantes potenciales seleccionados en el registro de selección.
- Los participantes potenciales que reúnan los criterios clínicos de inclusión y exclusión de isquemia determinados por el centro y estén interesados en participar serán consentidos para el estudio.
- Los participantes que han consentido recibirán un número de identificación a través del IVRS/IXRS. Estos participantes son considerados “reclutados” (no aleatorizados).
- Determinación de creatinina, si no se ha realizado dentro de los últimos 90 días.
- Prueba de embarazo en pacientes pre menopáusicas.

- Se transferirán electrónicamente las pruebas de isquemia al laboratorio central adecuado. (Ver [sección 5.4](#))

Visita ACTC

- Se realizará una ACTC ciega a los participantes con eGFR \geq 60ml/min y a los participantes seleccionados con eGFR más baja (ver excepciones en las secciones 4.1, 5.5 y MOp).
- Se transferirán las imágenes de la ACTC ciega al laboratorio central de ACTC para su interpretación.
- No se requerirá una ACTC antes de la aleatorización a los participantes con eGFR <60 ml/min (ver excepciones en las secciones 4.1 y 5.5 y MOp)
- Evaluación de seguridad (por ej., complicaciones de la ACTC).
- Los participantes excluidos debido a EAC demostrada en la ACTC serán considerados para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA en los centros participantes (ver apéndice B).

Visita de Aleatorización (Visita Basal) (programada dentro de los 15 días del consentimiento del participante)

- Confirmar la elegibilidad isquémica y de ACTC.
- Se documentarán los antecedentes médicos, incluyendo la medicación cardiovascular.
- Clase NYHA y CCS (ver MOp)
- Evaluación de QOL/síntomas acotados (antes de la aleatorización)
- Evaluación de QOL completa (antes de la aleatorización) (no aplicable)

para el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA)

- Cuestionario de adherencia a la medicación Morinsky modificado (ver MOp).
- Se evaluarán signos vitales, altura y peso.
- Se realizará ECG de 12 derivaciones y se enviará al laboratorio central de ECG; los ECG de esfuerzo y los resultados hemodinámicos y sintomatológicos se enviarán al laboratorio central de ECG.
- Se registrarán los resultados de los análisis de laboratorio de rutina realizados dentro de los 6 meses de la visita, incluyendo la HbA1c en los participantes diabéticos. Si los resultados de estos análisis no están disponibles se realizará una extracción de sangre para prueba de laboratorio de rutina en esta visita (ver MOp)
- Extracción de sangre inicial para biomarcadores / biobancos genéticos.
- Los participantes elegibles serán aleatorizados en la estrategias INV o CON a través del sistema IVRS/IXRS. (Estos participantes son considerados aleatorizados).
- Los participantes aleatorizados en la estrategia INV deben someterse a un cateterismo con una revascularización óptima a ser realizados dentro de un plazo de 30 días desde la aleatorización.
- Se implementará el PACE para todos los participantes.
- Iniciar el TMO en todos los pacientes aleatorizados de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas y algoritmos del estudio.

Cateterismo y revascularización para participantes aleatorizados en la estrategia INV (asignada por el protocolo); también aplica para todos los procedimientos de revascularización en los participantes de ambas

estrategias.

- El cateterismo cardíaco y la revascularización asignados por el protocolo (para participantes en estrategia INV) se deben realizar dentro de los 30 días de aleatorización.
- La revascularización se debe realizar según el Tratamiento de Revascularización óptimo (TMO) (ver MOp)
- Los participantes que se sometan a una ICP
 - ECG de 12 derivaciones a ser realizado después de la ICP a los 60 ± 30 minutos, y cuando sea necesario por dolor precordial.
 - Extracción de sangre para CK-MB y troponina antes de la ICP, y a las $8-16 \pm 2$ horas posteriores a la ICP o al alta hospitalaria, lo que ocurra primero, siempre que sea posible.
 - Todas las mediciones de biomarcadores pre- y postoperatorias obtenidas deben ser registradas en el eCRF.
- Los participantes que se sometan a una CRM
 - ECG de 12 derivaciones a ser realizados 3 días después de la CRM o al alta hospitalaria, lo que ocurra primero, y cuando sea necesario por dolor precordial.
 - Todas las mediciones de biomarcadores pre- y postoperatorias obtenidas deben ser registradas en el eCRF.

Visita de los 1,5 meses (6 semanas) (Visita 1)

- Evaluación de la condición médica.

- Clase NYHA y CCS (ver MOp).
- Evaluación de signos vitales y peso.
- Asesoramiento del estilo de vida según PACE.
- Evaluación de QOL/síntomas acotados.
- Evaluación de hospitalización.
- Evaluación de puntos finales.
- El equipo del estudio, en colaboración con el/los médico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán, cuando sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica y los algoritmos del estudio.

Visita de los 3 meses (Visita 2)

- Evaluación de la condición médica.
- Clase NYHA y CCS (ver MOp).
- Evaluación de signos vitales y peso.
- Evaluación del estilo de vida y asesoramiento según PACE.
- Evaluación de QOL/síntomas precisos.
- Evaluación de QOL completa (no aplicable para el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA).
- Evaluación de hospitalización.
- Extracción de sangre para biobanco si se obtiene financiación adicional.
- Evaluación de puntos finales.
- El médico tratante del participante obtendrá los resultados de laboratorio de perfil lipídico (preferentemente en ayunas). Si los resultados de estos análisis no están disponibles, el médico o el personal del estudio deberán solicitarlos. También se registrarán los valores de creatinina para los

participantes con eGFR <60.

- El equipo del estudio, en colaboración con el/los médico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán, cuando sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica y los algoritmos del estudio.

Visitas de los 6/18/30 meses (Visitas 3, 5, 7 respectivamente)

- Evaluación de la condición médica.
- Clase NYHA y CCS (ver MOp).
- Evaluación de signos vitales y peso (solo si es una visita clínica).
- Cuestionario de adherencia a la medicación Morinsky modificado (ver Mop).
- Asesoramiento de estilo de vida según PACE.
- Evaluación de QOL/síntomas precisos.
- Evaluación de hospitalización.
- Evaluación de puntos finales.
- El médico tratante del participante obtendrá los resultados de laboratorio de perfil lipídico (preferentemente en ayunas). Si los resultados de los análisis lipídicos no están disponibles, el médico o el personal del estudio deberán solicitarlos.
- El equipo del estudio, en colaboración con el/los médico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán, cuando sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica y los algoritmos del estudio.

Visitas de los 12/24/36 meses (Visitas 4, 6, 8 respectivamente)

- Evaluación de la condición médica.
- Clase NYHA y CCS (ver MOp).
- Evaluación de signos vitales y peso.
- ECG de 12 derivaciones realizados y enviados al laboratorio central, sólo en la visita de los 24 meses. ECG opcional a los 12 meses para ser conservado por el centro.
- Cuestionario de adherencia a la medicación Morinsky modificado (ver Mop).
- Evaluación del estilo de vida y asesoramiento según PACE.
- Evaluación de QOL/síntomas precisos.
- Evaluación de QOL completa (hasta los 36 meses) (no aplicable para el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA).
- Evaluación de hospitalización.
- Evaluación de puntos finales.
- El médico tratante del participante obtendrá los resultados de laboratorio de perfil lipídico (preferentemente en ayunas) y HbA1c para pacientes diabéticos. Si los resultados de estos análisis no están disponibles, el médico o el personal del estudio deberán solicitar los análisis lipídicos. También se registrarán los valores de creatinina obtenidos clínicamente para los participantes con eGFR <60.

- El equipo del estudio, en colaboración con el/los médico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán, cuando sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica y los algoritmos del estudio.

Visitas de seguimiento continuo (cada 6 meses después de la visita de los 36 meses hasta el cierre)

- Evaluación de la condición médica.
- Clase NYHA y CCS (ver MOp).
- Evaluación de signos vitales y peso (sólo en las visitas clínicas cada 12 meses).
- Cuestionario de adherencia a la medicación Morinsky modificado.
- Evaluación del estilo de vida según PACE (sólo en las visitas clínicas cada 12 meses).
- Asesoramiento de estilo de vida según PACE.
- Evaluación de QOL/síntomas acotados.
- Evaluación de hospitalización.
- Evaluación de puntos finales.

-

El médico tratante del participante obtendrá los resultados de laboratorio de perfil lipídico (preferentemente en ayunas). Si los resultados de estos análisis no están disponibles, el médico o el personal del estudio deberán solicitarlos.

-

El equipo del estudio, en colaboración con el/los médico(s) tratante(s), evaluarán la efectividad del tratamiento médico y lo optimizarán, cuando sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de la guía clínica y los algoritmos del estudio.

Visita de cierre (además de todas las evaluaciones del programa regular de visitas)

- ECG de 12 derivaciones realizado y enviada al laboratorio central.
- Evaluación de QOL completa (no aplicable para el estudio complementario de ERC de ISCHEMIA).

-

El médico tratante del participante obtendrá los resultados de laboratorio de perfil lipídico (preferentemente en ayunas) y HbA1c para pacientes diabéticos. Si los resultados de estos análisis no están disponibles, el médico o el personal del estudio deberán solicitarlos.

10. ADJUDICACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS

Un comité de adjudicación de eventos clínicos independiente (CEC por sus siglas en inglés) revisará y adjudicará los eventos de punto final primario y de puntos finales secundarios seleccionados de modo ciego basándose en las definiciones del estudio. Los puntos finales a ser adjudicados incluyen muerte (incluyendo la causa), infarto de miocardio, paro cardíaco resucitado, hospitalización por angina inestable, hospitalización por insuficiencia cardíaca y accidente cerebro vascular. Como el estudio no es ciego, para minimizar sesgos en la verificación de eventos, se utilizarán varias estrategias para identificar (“desencadenar”) todos los puntos finales sospechados en todos los participantes incluyendo las herramientas de recolección de datos construidas cuidadosamente, que enfocan a los centros en los eventos de punto final claves, la selección de los datos del laboratorio central de ECG, la formación del investigador y del coordinador del centro sobre los procedimientos del CEC, y procesamiento de eventos hallados por los médicos durante la revisión de documentos fuentes pertenecientes a puntos finales ya identificados. Se debe tener cuidado en cegar a los revisores ante cualquier información que pueda identificar al participante o revelar la asignación de la estrategia de manejo aleatorizada. Los miembros del CEC no tienen acceso a la asignación de estrategia para evitar sesgos,

lo cual es un tema importante en este estudio no ciego.

11. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y PLAN DE ANÁLISIS

11.1 Determinación del Tamaño de la Muestra y Potencia Estadística

11.1.1 Consideraciones y Presunciones

El tamaño de la muestra de aproximadamente 8000 pacientes aleatorizados fue seleccionado para producir una potencia alta que evalúe la hipótesis primaria de superioridad bajo presunciones razonables sobre la frecuencia del punto final compuesto primario, la magnitud de la diferencia en tasas de eventos para estrategias INV o CON, y el patrón de inclusión y deserción. Basándose en la distribución de la enfermedad coronaria esperada en esta población (documentación del laboratorio central de al menos isquemia moderada; documentación de la ACTC de EAC obstructiva) y en los datos no publicados del estudio COURAGE y en varios registros de pruebas de esfuerzo por imágenes observacionales, el porcentaje de participantes que experimenten el punto final compuesto

primario dentro de los 4 años de la aleatorización en el grupo CON fue estimado en 20% (rango 15%-25%). Además de la tasa de eventos CON, un impulsor adicional clave del tamaño de la muestra requerido es la magnitud del beneficio que se puede esperar de un modo razonable con la estrategia INV. Esta determinación se basó en múltiples factores que incluyen (i) estimaciones del tamaño del efecto de estudios relacionados; (ii) aumento anticipado en el tamaño del efecto al usar ACTC para excluir la EAC no obstructiva, (iii) potencial de los participantes CON para recibir cateterismo en violación al protocolo; y (iv) la evaluación de los investigadores del mínimo tamaño del efecto requerido para ser impactante y clínicamente relevante. Después de consideraciones cautelosas de estos y otros factores, el tamaño de la muestra fue formulado para tener una potencia alta para detectar una reducción relativa del 15% (es decir, del 20% al 17% en los 4 años) en la tasa del 4º año del punto final compuesto primario en participantes aleatorizados en INV contra CON (Para otras presunciones ver la nota al pie de página de la [Tabla 3](#)). Al reconocer que las tasas de eventos y las diferencias de resultados en ISCHEMIA pueden diferir de alguna manera de estas presunciones, el tamaño de la muestra requerido fue también calculado con varias combinaciones verosímiles diferentes de valores parámetro. El tamaño de la muestra final fue elegido para tener una potencia adecuada, aunque nuestras presunciones actuales prueben ser optimistas. La pérdida de potencia debido a la no adherencia al protocolo fue reflejada en el análisis del tamaño de la muestra al computar la potencia con un efecto del tratamiento asumido relativamente modesto (20% versus 17%). De manera ideal, con una perfecta adherencia al protocolo, sería posible un mayor efecto del tratamiento. Aunque los objetivos del estudio son formulados en cuanto a probar una hipótesis (es decir, que una estrategia INV es superior), otro objetivo importante es

calcular la magnitud de la diferencia en los resultados (dentro de un nivel aceptable de precisión estadística), sin importar qué estrategia (si es que hay alguna) prueba ser superior. De esta manera, el estudio es potenciado para la estimación de parámetros precisos (es decir, intervalos de confianza estrechos) así como también el poder de prueba de hipótesis.

11.1.2 Resumen de Potencia y Precisión

Como se muestra en las [Tablas 3 y 4](#) abajo, el tamaño de la muestra planeado de aproximadamente 8000 participantes aleatorizados resultará en una estimación del ratio de riesgo que difiere del ratio de riesgo real por no más de un factor de 1,11 con 95% de probabilidades y producirá una potencia $\geq 90\%$ al comparar el punto final compuesto primario en los dos grupos aleatorizados, asumiendo que la tasa acumulativa del 4º año del punto final compuesto primario es de 20% en participantes aleatorizados en estrategia CON y es menor por un factor de 15% (es decir, se reduce del 20% al 17%) en participantes aleatorizados en estrategia INV. La potencia será $\geq 80\%$ si la tasa de eventos del 4º año del punto final compuesto primario se reduce al 13% en lugar de 15%, aún asumiendo que la tasa del 4º año es de 20% en la estrategia CON. De esta manera, tenemos una potencia excelente incluso con una proyección del tamaño del efecto más conservadora. Finalmente, la potencia será $\geq 80\%$ si la tasa acumulativa de 4º año del punto final compuesto primario es del 15% en lugar de 20% en el grupo de estrategia CON, y se reduce por un factor del 15% en el grupo de estrategia INV. De esta manera, tenemos una potencia excelente incluso con una estimación más conservadora de la incidencia del punto final primario. La potencia y la precisión bajo otras presunciones se resumen en

la [Tabla 3](#) y [Tabla 4](#) abajo.

Tabla 3. Potencia estimada como una función de la tasa de eventos acumulativa del 4º año anticipada en CON y la reducción de riesgo acumulativo de 4º año en INV (Δ)

Tasa de evento anticipada del 4º año CON	Potencia Estimada		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% de Evento			
10%	48%	60%	72%
15%	67%	80%	89%
20%	82%	92%	97%
25%	92%	97%	99%
30%	97%	99%	$\geq 99\%$

NOTA: Δ denota la reducción relativa en la tasa de eventos del 4º año en grupos INV versus CON.

Presunciones:

Prueba “log-rank” de dos colas con alfa = 0,05; 4000 participantes por grupo; seguimiento promedio 3,7 años; pérdidas en el seguimiento 0,85% por año; tiempo de supervivencia sigue la distribución exponencial.

Tabla 4. Rango de Precisión Estimada (Margen de Error) como una Función de la tasa de eventos acumulativa de 4º año anticipada en CON y la Reducción de Riesgo Acumulativo de 4º año en INV (Δ)

Tasa de evento anticipada del 4º año CON	Margen de Error (ME)		
	$\Delta = 0,13$	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$
% de Evento			
10%	1,16	1,16	1,16
15%	1,13	1,13	1,13
20%	1,11	1,11	1,11
25%	1,10	1,10	1,10
30%	1,09	1,09	1,09

NOTA: el ME es el anti-log del semirango esperado del intervalo de confianza de 95% para el logaritmo de ratio de riesgo

Presunciones: basado en el modelo de Cox invariable con un indicador de tratamiento binario e intervalos de confianza de Wald de 95%. Ver Tabla 3 para presunciones adicionales.

11.2 Plan de Análisis Estadístico

Todas las comparaciones del tratamiento principal entre los grupos aleatorizados se realizarán de acuerdo con el principio de intención de tratar, es decir, los participantes serán analizados (y se les atribuirá los puntos finales) de acuerdo con la estrategia aleatorizada, independientemente de las pruebas o tratamientos invasivos subsiguientes. Las comparaciones estadísticas se realizarán utilizando pruebas de significación de dos colas. Se finalizará un plan de análisis estadístico antes del final del estudio y del análisis de datos.

11.2.1 Análisis de Punto Final Primario

La comparación estadística de los dos grupos aleatorizados con respecto

al punto final compuesto primario será un análisis de tiempo hasta la ocurrencia de un evento, y entonces estará basado en el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de cualquier componente del punto final compuesto primario (muerte CV o IM no fatal). Los riesgos proporcionales de Cox serán la herramienta analítica primaria para evaluar diferencias de resultados entre los dos grupos aleatorizados. Para preservar la potencia ante la heterogeneidad de los participantes, la comparación global puede ajustarse a un grupo seleccionado de co-variables iniciales importantes de pronóstico que serán definidas cuidadosamente y pre-especificadas en el plan de análisis estadístico. El nivel de significación de la evaluación del punto final primario será $\alpha=0,05$. Además de la regresión de Cox, las probabilidades de supervivencia libre de eventos serán estimadas como una función del tiempo de seguimiento en cada grupo de tratamiento que use el método Kaplan-Meier y presentada con intervalos de confianza de 95%. Si los datos evidencian una diferencia global en los resultados entre los grupos de estrategia de manejo, examinaremos más adelante si el efecto terapéutico es similar en todos los participantes, o si varía de acuerdo con las características específicas del participante, que estarán pre-especificadas en el plan de análisis estadístico.

11.2.2 Análisis de Puntos Finales Secundarios

Los puntos finales secundarios que serán evaluados incluyen: (1) calidad de vida tal como fue medida por la escala de frecuencia de la angina SAQ y la escala de calidad de vida SAQ; (2) compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebro vascular; (3) compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco

resucitado, o hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca; (4) muerte por todas las causas; (5) muerte CV (6) IM; (7) paro cardíaco resucitado; (8) hospitalización por angina inestable; (9) hospitalización por insuficiencia cardíaca; (10) accidente cerebro vascular; (11) compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebro vascular, paro cardíaco resucitado, o hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca; y (12) utilización de recursos sanitarios, costo, y costo-efectividad. Los planes para el análisis de puntos finales económicos y de calidad de vida son tratados abajo en las [Secciones 11.2.4](#) y [11.2.5](#). Para los otros puntos finales secundarios, el análisis será similar al del punto final primario, utilizando el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia del punto final secundario específico como variable de respuesta.

Las definiciones operacionales no ambiguas de cada punto final del estudio serán documentadas en el estatuto del comité de eventos clínicos y en el plan de análisis estadístico antes de realizar el análisis no enmascarado. Especificaremos una definición primaria para IM (adaptada de la definición universal de IM⁵⁷; para ser usada en el análisis primario de los puntos finales primarios y secundarios). Otras definiciones (a ser utilizadas en los análisis secundarios) incluyen la definición universal de IM y los criterios para clasificar infartos mayores. Los instrumentos de recolección de datos y los procesos de adjudicación permitirán la construcción de definiciones de IM de punto final alternativo.

11.2.3 Plan de Contingencia para Eventos de Punto Final Primario Insuficientes

La tasa de eventos proyectada de 20% en los 4 años para el punto final compuesto primario en participantes CON fue basada en fuentes de datos múltiples que incluyen el subestudio nuclear COURAGE y varios registros de pruebas de esfuerzo por imágenes. Aunque creemos que la tasa proyectada es razonablemente conservadora, no se conocerá una estimación precisa y admisible de la tasa de eventos real del punto final primario hasta que no se haya realizado un reclutamiento y seguimiento sustancial de participantes. Se establecerá un plan potencial para permitir un seguimiento extendido y/o cambiar el punto final primario basándose en los datos de tasa de eventos agregada antes de la primera revisión de datos del estudio no enmascarado, para asegurar que el análisis primario sea útil y bien potenciado. En un momento designado del estudio, se realizará un análisis para estimar la tasa de eventos de punto final primario agregada global y proyectar el número final de eventos observados. Si la potencia incondicional estimada (es decir, basada en los datos de tasa de eventos agregada y no en grupos de tratamiento) es menor que la original fijada en 90%, se considerarán una o más de las siguientes opciones:

1. Extender el seguimiento para permitir que se acumulen más eventos.
2. Cambiar el punto final primario por uno que ocurra con mayor frecuencia.
 - El punto final primario actual se convertirá en punto final secundario.
 - El nuevo punto final primario propuesto será el compuesto de muerte CV,

IM, paro cardíaco resucitado, u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca.

3. Seguir la recomendación de un grupo asesor independiente.

Se reunirá un grupo asesor independiente, separado del DSMB, con el propósito de revisar la estimación de potencia incondicional y hacer una recomendación al director del NHLBI. Los miembros de este grupo no tendrán acceso a los datos no enmascarados por el grupo de tratamiento u otros datos que puedan sesgar su recomendación.^{58, 59} Se finalizarán los detalles adicionales en colaboración con el DSMB y se registrarán en el plan de análisis estadístico antes del primer análisis intermedio no enmascarado.

11.2.4 Análisis de Calidad de Vida (QOL por sus siglas en inglés)

Todas las comparaciones de calidad de vida adherirán al principio de intención de tratar. Para cada medida de calidad de vida examinada en este estudio, los análisis de datos seguirán varias etapas. Primero, provereemos análisis puramente descriptivos y comparativos por intención de tratar. La estimación de la potencia estadística para esta parte de nuestro análisis, basada en los datos recolectados en el estudio COURAGE, demuestra que debemos tener una potencia superior al 99% para detectar $\frac{1}{4}$ diferencias DS en nuestras 3 mediciones QOL principales. En segundo lugar, examinaremos los cambios con el paso del tiempo desde el inicio e identificaremos los factores determinantes principales de esos cambios utilizando análisis de regresión. Ya que actualmente no existe un consenso en la bibliografía estadística sobre la mejor manera de tratar los problemas de

comparaciones múltiples que surgen de evaluar cada escala individual por separado, proponemos dos métodos complementarios. Primero, pre-especificaremos las escalas de frecuencia de angina y calidad de vida del SAQ como las medidas específicas de EAC de interés primario y asignaremos todas las otras comparaciones a un estado secundario (descriptivo). Segundo, usaremos una metodología modelo mixta que haga uso de todos los datos de calidad de vida disponibles en cada punto de evaluación del estudio para modelar el perfil de tiempo (efecto fijo). Utilizando el modelo adecuado, podemos estimar la diferencia total en las medidas de calidad de vida así como también probar la hipótesis global de que no hay diferencia con el paso del tiempo. También podemos estimar la diferencia en las áreas según las dos curvas de tratamiento de calidad de vida (y probar la hipótesis de que en promedio no hay diferencia con el paso del tiempo). Además, podemos estimar las diferencias en la calidad de vida al final del estudio o en los puntos intermedios. Finalmente, para tratar la posibilidad de la existencia de diferencias internacionales en la calidad de vida, a pesar de la utilización de instrumentos validados culturalmente de manera extensiva, examinaremos las interacciones entre los resultados de calidad de vida claves, tratamiento, y región geográfica.

11.2.5 Análisis de Economía de la Salud

Los análisis de economía de la salud para ISCHEMIA constarán de dos partes principales, una comparación de costos de intención de tratar empírica y un análisis de costo-efectividad. Las comparaciones estadísticas primarias entre los dos grupos de tratamiento de costos empíricos se realizarán por el principio de intención de tratar. Los participantes reclutados fuera de Estados Unidos serán excluidos de los

análisis de intención de tratar de costo primario. Los límites de confianza en torno a las diferencias de costo observadas serán construidos utilizando métodos “bootstrap”.

Los análisis de costo-efectividad estimarán el costo incremental requerido para sumar un año extra de vida en el grupo de estrategia INV en relación con el grupo de estrategia CON. En análisis secundarios, incorporaremos ponderaciones de servicio para estimar el costo incremental por año de vida de calidad adaptada ganado con la estrategia INV comparado con la estrategia CON. Estos análisis serán realizados desde una perspectiva social y utilizarán un horizonte de vida para que los ratios de costo-efectividad y costo-utilidad incrementales estimados puedan ser comparados con estándares sociales. También calcularemos los ratios de costo-efectividad/costo-utilidad dentro del estudio, aunque estos ratios son limitados en su valor debido a la falla que presenta al explicar los beneficios y costos a largo plazo y la ausencia de estándares de comparación. El costo será ajustado a la inflación, y tanto a los costos como a la expectativa de vida se les deducirá una tasa de descuento anual del 3% del valor actual. Se realizarán trazados de curvas de aceptabilidad de costo-efectividad que indiquen la probabilidad de que la intervención es costo-efectiva para un rango de umbrales de disposición a pagar. Se realizarán extensos análisis de sensibilidad.

11.2.6 Análisis Interino

Por razones éticas, se realizará el examen interino de puntos finales clínicos y eventos adversos claves en intervalos regulares durante el curso del estudio. Un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB) designado

por el NHLBI monitoreará la seguridad del participante y examinará la realización del estudio ([ver 13.1](#)). El objetivo primario de estos análisis intermedios es garantizar la seguridad de los participantes reclutados en el estudio y evaluar los datos de punto final primario acumulados por el grupo de tratamiento para examinar posibles diferencias que favorezcan a alguna de las dos estrategias de manejo aleatorizadas. Además, el monitoreo intermedio involucrará una revisión del reclutamiento del participante, el cumplimiento con el protocolo del estudio, el estado de recolección de datos, evaluación de la posibilidad de que las tasas de eventos del grupo control sean compatibles con las tasas hipotéticas en los cálculos del tamaño de la muestra, y otros factores que reflejen la integridad y el progreso global del estudio. Los análisis intermedios estarán basados principalmente en los eventos adjudicados y en segundo lugar en todos los eventos disponibles, es decir, tal como fueron adjudicados por el CEC si está presente o si todavía no han sido adjudicados por el CEC, tal como fueron definidos por eCRF/Investigador, ya que los análisis intermedios sólo pueden ocurrir cuando la adjudicación de un evento está en progreso. Los resultados de los análisis intermedios y los informes de estado serán evaluados de manera cautelosa y confidencial por el DSMB. Los planes detallados para el monitoreo intermedio se documentarán en un plan de análisis separado del DSMB.

Las comparaciones intermedias de las estrategias de manejo se centrarán en mortalidad por todas las causas y el punto final compuesto primario (muerte cardiovascular e IM). Para el análisis se utilizarán los modelos de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento como co-variable. Se reportarán las estimaciones de ratios de riesgo e intervalos de confianza de 95% para comparar la estrategia INV y CON. Para explicar las pruebas de

significación repetidas de los datos acumulados, se utilizará el método secuencial por grupos de Lan y DeMets⁶⁰ como guía para interpretar estos análisis intermedios. Los límites del monitoreo para cada punto final se basarán en la función de gasto de O'Brien-Fleming simétrica de dos colas con un nivel global de significación de dos colas $\alpha = 0,05$. El método O'Brien-Fleming requiere valores críticos mayores al principio del estudio, pero se flexibilizan (es decir, disminuyen)⁶¹ cuando el estudio avanza. Estos límites de monitoreo propuestos se utilizan como guías para interpretar los análisis intermedios y no como reglas para la finalización temprana.

Un parámetro clave adicional para el monitoreo intermedio será la frecuencia de cateterismo temprano entre los participantes aleatorizados en la estrategia CON. Esos cateterismos serán clasificados de acuerdo a (1) si el cateterismo estaba permitido por el protocolo (por ej., por síntomas refractarios documentados) y (2) si el cateterismo estuvo precedido por un evento de punto final primario no fatal (es decir, IM). Un patrón de cateterismo temprano frecuente en participantes CON sin eventos de punto final previos sugerirá que el estudio puede tener dificultades en alcanzar potencia estadística alta. Además, si esto se debe a frecuentes violaciones al protocolo, se puede llegar a interpretar como una falta de efecto del tratamiento. Para tratar estos temas, se analizarán y reportarán las tasas de cateterismo temprano en el grupo CON, centrándose en estimar la probabilidad de que un participante CON se someterá a un cateterismo dentro de un intervalo de tiempo específico y antes de un evento de punto final. Para obtener esta probabilidad, la distribución del "tiempo desde la aleatorización al cateterismo" en participantes CON será estimada usando el

método de función de incidencia acumulada para riesgos competitivos.

Para este último análisis el seguimiento del participante será censurado en la fecha del último contacto o será terminado después del primer evento de punto final primario del participante, lo que ocurra primero.

La opinión sobre la continuación del estudio involucrará no sólo la magnitud de las diferencias observadas entre las estrategias aleatorizadas y el grado de significación estadística, sino también las consideraciones cautelosas de muchos otros factores importantes que incluyen la necesidad de la estimación de parámetros precisos, la integridad y progreso global del estudio (incluyendo la frecuencia de cateterismo en el grupo CON, como fue discutido arriba), y la información disponible de otros estudios al momento de las deliberaciones del DSMB. Si un límite de corte se interpone de manera prematura en el estudio, este resultado debe ser atenuado por el conocimiento de que la revascularización puede resultar en un riesgo temprano, pero en un beneficio a largo plazo. Aunque podemos pensar que los resultados serán mejorados por la estrategia INV, se debe destacar que un efecto menor del tratamiento del punto final primario no es necesariamente un resultado negativo para el estudio. Por supuesto, la evidencia que sugiere una ausencia de un beneficio mayor de la estrategia invasiva sería altamente importante para las guías clínicas y prácticas clínicas futuras. Sin embargo, se requerirá un tamaño de la muestra mayor para inferir tal evidencia. Si el estudio fuera interrumpido de manera temprana con menos del total del tamaño de la muestra, la falta de diferencia estadísticamente significativa puede estar acompañada por intervalos de confianza amplios y, ninguna conclusión clara sería posible. El DSMB incorporará esta perspectiva junto con otras consideraciones cuando

realice recomendaciones sobre la continuación.

12. GESTIÓN Y REGISTRO DE DATOS

12.1 Sistema Electrónico de Recolección de Datos (EDC)

El archivo de datos completo del estudio será recolectado de los participantes que ingresen en la fase aleatorizada del estudio. El sistema de recolección de datos primario del ISCHEMIA utilizará un sistema web EDC, un Registro Electrónico validado, y una plataforma de validación de Firmas Electrónicas (ERES por sus siglas en inglés) (CFR 21 Parte 11). Todos estos datos recolectados en cualquier punto del estudio, excepto la información económica y de calidad de vida, son registrados en el sistema EDC.

12.2 Gestión y Calidad de Datos

Cualquier valor fuera de rango y cualquier variable clave inconsistente o perdida será señalada y tratada en el centro en tiempo real durante el

proceso de ingreso de datos. Cuando se genera una inconsistencia sobre una variable particular, se colocará un indicador en el campo de la base de datos que le permitirá al sistema rastrear las inconsistencias y producir reportes sobre las inconsistencias pendientes. Las inconsistencias también pueden producirse por las revisiones manuales de los formularios de datos. Estas inconsistencias serán ingresadas en las base de datos y rastreadas de la misma manera que aquellas generadas electrónicamente. En los intervalos generales, todos los datos serán transferidos desde la base de datos EDC al SAS (Sistema de análisis estadístico) para el resumen estadístico, la descripción y el análisis de datos. La posterior verificación de los datos se realizará en el SAS, y las observaciones discrepantes marcadas y adecuadamente resueltas a través del sistema de inconsistencia de datos. El Centro Coordinador de Estadística y Datos (SDCC) realizará chequeos de control de calidad de la base de datos interna, y auditorías de los datos durante el curso del estudio.

12.3 Confidencialidad y Seguridad de los Datos

Se podrá acceder a los datos electrónicos sólo con contraseña, y un sistema de monitoreo centralizado registrará y reportará cada acceso a los datos. La red de computadoras DCRI está protegida por un “firewall”. Los formularios electrónicos de reporte de casos (eCRF) serán identificados sólo por el número de paciente dentro del estudio, para asegurar su anonimato. No se utilizará ningún dato de identificación del participante en la presentación de los datos. Los registros del estudio que puedan identificar a los participantes permanecerán confidenciales, tal como lo requiere la ley. Excepto cuando la ley lo requiera, no se identificará a los participantes por su nombre,

número de identificación personal (por ej., número de obra social, número de seguro social), dirección, número de teléfono, o cualquier otro dato de identificación personal en los registros del estudio. Esta información será retenida en cada centro individual y no será revelada al centro coordinador a menos que sea necesario para el seguimiento clínico centralizado, económico y de calidad de vida de los participantes. Se les notificará a los participantes que el médico del estudio y su equipo le informarán los resultados de pruebas relacionadas con el estudio al centro coordinador y a NIH. Se les informará a los pacientes que sus registros podrán ser revisados para cumplir con reglamentaciones federales, estatales, o regionales/locales. Los examinadores pueden pertenecer al CCC/SDCC, a los CRI/CE, a NIH, u otros organismos gubernamentales reguladores según lo establezca la ley local, o sus representantes.

En las pruebas de ISCHEMIA se tacharán los datos de identificación durante el proceso de transferencia y almacenamiento con excepción de la fecha del estudio en los encabezados del sistema de digitalización e intercambio de pruebas médicas (DICOM por sus siglas en inglés) durante el proceso de transmisión de las pruebas.

12.4 Capacitación

Todo el personal de los centros de investigación y del laboratorio central autorizado a acceder a los datos del estudio ISCHEMIA recibirá capacitación sobre el sistema EDC. Los registros de entrenamiento serán guardados por el servicio de asistencia del EDC en el SDCC.

12.5 Conservación de Registros

Los registros del estudio serán retenidos por los investigadores de los centros durante un periodo de tres (3) años posteriores a la caducidad de la concesión o duración del tiempo según lo requieran las reglamentaciones locales, lo que sea más prolongado.

12.6 Manejo de Datos de Economía y Calidad de Vida (EQOL)

Los estudios de economía y calidad de vida serán completamente integrados al estudio clínico y estarán cubiertos por el Formulario de Consentimiento Informado del estudio principal. Los entrevistadores serán cegados ante el grupo de estudio. El procesamiento de datos, el control de calidad, y el análisis de los datos EQOL serán realizados por los EQOLCC. Aunque la red de computadoras del EQOL no sea un medio regulado como lo son las bases de datos clínicas, el EQOL sigue el mismo sistema de seguridad que los protocolos, incluyendo la protección de la contraseña, la expiración de sesiones, y la restricción de acceso. Los registros de información del participante permanecerán confidenciales en una base de datos del Servidor SQL segura y separada, y nunca se revelará el nombre del participante. Aunque los entrevistadores no deben ser ciegos ante la identidad del participante para recolectar los datos de EQOL, la información no enmascarada es bloqueada acceso restringido, y ni las bases de datos electrónicas ni los archivos de análisis incluyen la identificación directa de los participantes. Las bases de datos electrónicas tienen identificadores de estudio (codificados). Además de que los datos de identificación de los participantes nunca están vinculados con la base de datos clínica, no son transferidos al patrocinador ni a terceros. Los entrevistadores obtienen un

consentimiento del participante requerido, aprobado por el CRI de la Universidad de Duke, por teléfono antes de asignarle el cuestionario. Todos los datos de economía y calidad de vida son analizados solo con los identificadores codificados del estudio (sin una identificación directa del participante), y ningún dato individual que identifique al participante se presentará en forma oral o escrita. Nunca aparecerán nombres, ni cualquier otra información de identificación en los datos o reportes sobre el estudio.

13. PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD

13.1 Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad

Un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB por sus siglas en inglés) será designado por el NHLBI para monitorear la seguridad de los participantes y revisar la ejecución del estudio. Un estatuto del DSMB que define las guías de funcionamiento del comité y los procedimientos para las evaluaciones intermedias de los datos del estudio será desarrollado por el NHLBI y acordado por el DSMB. Los informes serán preparados regularmente por el SDCC de acuerdo con el plan definido en el estatuto y según sea requerido por el presidente del DSMB. Dichos informes incluirán los análisis intermedios de los puntos finales primarios y secundarios, eventos adversos adicionales, y otras informaciones requeridas por el comité. Después de cada reunión, el DSMB hará recomendaciones al NHLBI y a la dirección del ensayo sobre la continuación del estudio. Después de la aprobación del director del NHLBI,

el CCC enviará un resumen del informe y las recomendaciones del DSMB a los investigadores para ser presentadas ante los Comités de Ética/ CRI locales, regionales y nacionales, según corresponda. Los informes del DSMB serán el mecanismo primario para reportar los problemas de seguridad al NIH y a los CRI.

13.2 Riesgos y Beneficios

Todos los procedimientos y pruebas realizadas en este estudio son realizados normalmente en prácticas clínicas y tienen perfiles de seguridad bien definidos. Además, todos los procedimientos realizados en este estudio, excepto la ACTC, son frecuentemente realizados a la población de pacientes reclutada en el estudio, es decir, aquellos con CIE y con al menos isquemia moderada. El único procedimiento realizado para los fines del estudio es la ACTC. Aunque la ACTC ha sido usada con frecuencia para evaluar la presencia y la magnitud de la enfermedad arterial coronaria, no es considerada como tratamiento de referencia cuando se usa en la secuencia de pruebas del estudio. El riesgo de cateterismo y revascularización será minimizado por la selección de operadores experimentados que reúnan los criterios de certificación del estudio. Estos riesgos están justificados por el beneficio potencial (reducción a largo plazo en eventos que resultan de la revascularización, según se discutió en la sección de fondo).

Riesgos:

Riesgos de la ACTC: El riesgo primario es una exposición a la radiación aumentada del escáner de ACTC. En promedio, la dosis de radiación total estimada de este estudio (un escáner de ACTC) variará de 4-8 mSv. En contraste, otras dosis estimadas de radiación médica incluyen: radiografía

de tórax (0,05 mSv); cateterismo cardíaco invasivo (5-7 mSv); ICP (10-16 mSv); prueba de esfuerzo nuclear (12-30 mSv). En 1 año una persona que vive al nivel del mar está expuesta a una radiación natural de alrededor de 3 mSv, por lo tanto la dosis de radiación esperada de la ACTC es de 1-3 veces dicha cantidad.

Otros riesgos conocidos de la ACTC incluyen alergia. Los participantes con alergia conocida a los contrastes serán pre medicados y los participantes con anafilaxia por contraste previa no serán incluidos en el estudio. Como se advirtió arriba, los participantes con eGFR <60 ml/min no serán sometidos a una ACTC con el fin de minimizar el riesgo de este procedimiento en el estudio a excepción de lo que se especifica en las secciones 4.1, 5.5 y el MOp. Los pacientes con eGFR<30 ml/min serán excluidos. El beta-bloqueo, que se utiliza rutinariamente durante la ACTC, puede causar bradicardia, hipotensión o broncoespasmo y la nitroglicerina puede bajar la presión arterial y causar cefalea. Los pacientes serán monitoreados por estos efectos durante todo el procedimiento y si es necesario, serán tratados.

Se sabe que la ACTC, como una modalidad de imágenes tridimensional, no se corresponde perfectamente con y quizá sea más precisa para la localización de una estenosis en un segmento arterial particular que una angiografía invasiva bidimensional. Por lo tanto, raramente se puede interpretar la ACTC como evidencia de estenosis no significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda cuando la angiografía invasiva demuestra estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda >50%.

Todas las mujeres premenopáusicas deben tener una prueba de embarazo negativa documentada antes de realizarse la ACTC o antes de ser ubicadas

en alguno de los grupos de estudio.

Riesgos del Cateterismo/ICP/CRM: Cada uno de estos procedimientos se realiza normalmente en las prácticas clínicas en pacientes que reúnen los criterios de elegibilidad del estudio. Los principales riesgos de estos procedimientos incluyen la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. Otros riesgos del cateterismo y la ICP incluyen reacciones a los contrastes severas, tales como anafilaxia, CRM de emergencia, sangrado, necesidad de una transfusión sangre, nefropatía inducida por contraste y complicaciones en lugares de acceso vascular que incluyen pseudoaneurisma, fistula AV, sangrado retroperitoneal o infección. Otros riesgos de la CRM incluyen reingreso al quirófano por causa de sangrado, necesidad de transfusión de sangre, infección, intubación prolongada, mediastinitis o fibrilación auricular. La probabilidad de que los riesgos de estos procedimientos ocurran varía de acuerdo al perfil de riesgo del paciente.

Medidas para disminuir los riesgos:

Los procedimientos del estudio están diseñados para manejar y minimizar los riesgos a través de una selección cautelosa de los pacientes que participan en el estudio. Los participantes serán monitoreados de cerca en varios momentos durante el estudio para verificar su estado salud. Además, un DSMB independiente monitoreará la seguridad de los participantes durante todo el estudio. (Ver [sección 13.1](#))

Beneficios:

Los resultados del estudio ISCHEMIA deben proveer datos basados en evidencia para respaldar el manejo de los pacientes con CIE.

Al participar en este estudio, los pacientes se beneficiarán recibiendo medicación y asesoramiento sobre el estilo de vida que han comprobado mejorar los resultados en pacientes, y contando con la participación de un equipo adicional que seguirá el estado de salud de los participantes. Los participantes pueden recibir, si hay disponible, medicación y stents gratis. Se espera que el conocimiento obtenido sea beneficioso para otras personas con una condición médica similar en el futuro.

13.3 Objetivos del Monitoreo de la Seguridad y Fundamentos

Los principales objetivos de seguridad en ISCHEMIA son: caracterizar los perfiles de riesgo de las dos estrategias de manejo aleatorizadas y monitorear a los participantes por riesgos no anticipados. Toda la medicación y todos los procedimientos a ser usados/realizados en este estudio son usados/realizados normalmente por indicaciones clínicas como parte del tratamiento de referencia y tiene perfiles de seguridad bien definidos. Ya que en este estudio que compara efectividad, no se está evaluando ningún dispositivo, droga, prueba diagnóstica, ni intervención terapéutica, el reporte está regulado principalmente por la “Common Rule” (CFR 45 Parte 46, Subparte A), así como también las guías ICH, los CRI y las reglamentaciones locales.

13.4 Reporte de Eventos Adversos por los Investigadores

Los datos para monitorear la seguridad de los participantes serán capturados dentro de la base de datos EDC como parte de los datos del estudio requeridos. No hay requisitos de reporte específicos del estudio adicionales. Los investigadores del centro deben seguir las prácticas clínicas normales en

sus instituciones para reportar eventos inesperados, serios, relacionados con la medicación y los dispositivos del tratamiento de referencia ante las agencias reguladoras.

13.5 Eventos a ser monitoreados

El monitoreo de la seguridad en ISCHEMIA se ocupará de estimar las tasas de eventos para los siguientes tipos de eventos clínicos:

1. Complicaciones de pruebas cardiovasculares (por ej., angiograma coronario por TC, cateterismo cardíaco) y procedimientos terapéuticos (por ej.: ICP, CRM)
2. Eventos que ocurren en el período de tiempo que transcurre entre el consentimiento y la aleatorización.
3. Puntos finales del estudio.

1. Complicaciones de pruebas cardiovasculares y procedimientos terapéuticos

Todas las drogas, pruebas diagnóstico y procedimientos terapéuticos a ser usados en este estudio han sido previamente evaluados de manera exhaustiva, han establecido perfiles de seguridad con los riesgos y beneficios conocidos y son usados rutinariamente en la práctica clínica. Los eventos que se enumeran abajo que ocurran dentro de las 72 horas del procedimiento serán considerados complicaciones del procedimiento. Algunos eventos adversos relacionados a pruebas y procedimientos específicos capturados dentro del EDC, además de la muerte y el IM, incluyen:

Angiografía Coronaria por TC:

1. Reacción por contraste severa como la anafilaxia.
2. Inestabilidad hemodinámica, incluyendo bradicardia o hipotensión sintomática, debido al bloqueo beta o nitratos administrados para la ACTC.
3. Broncoespasmo agudo debido al bloqueo beta administrado para la ACTC.
4. Nefropatía/diálisis inducida por contraste.
5. Exposición a la dosis de radiación.

Además la incidencia del hallazgo de estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda ($\geq 50\%$) en el cateterismo cardíaco no reportado en el angiograma coronario por TC será monitoreada y reportada al DSMB. Los hallazgos secundarios en la ACTC serán reportados al centro de acuerdo a la lista especificada en el MOp. El participante podría ser excluido del estudio en base a ciertos hallazgos secundarios (por ej. aneurisma aórtico de gran tamaño o neoplasma).

Cateterismo Cardíaco e ICP:

1. Reacción por contraste severa como la anafilaxia.
2. Accidente cerebro vascular periprocedural.
3. CRM de emergencia.
4. Nefropatía/diálisis inducida por contraste.
5. Complicaciones en lugares de acceso vascular incluyendo pseudoaneurisma, fistula AV, sangrado retroperitoneal.

CRM:

1. Reingreso al quirófano por sangrado.
2. Intubación prolongada.
3. Mediastinitis.
4. Fibrilación auricular.

2. Eventos que ocurren en el periodo de tiempo que transcurre entre el consentimiento y la aleatorización

En general, la elegibilidad para la aleatorización no se conocerá al momento del reclutamiento pero necesitará ser confirmada después de realizar los procesos de selección adicionales (por ej., pruebas de embarazo y ACTC ciegas). Como resultado, pueden transcurrir varios días antes de que el participante sea aleatorizado. La frecuencia de los eventos clínicos (por ej., muerte, IM) que ocurren durante ese periodo de tiempo, previo a la aleatorización, será monitoreada y reportada al DSMB.

3. Eventos que son puntos finales del estudio

Los puntos finales seleccionados en el estudio (por ej., mortalidad por todas las causas) serán monitoreados en intervalos regulares durante el curso del estudio con el fin de proteger la seguridad del participante. Las tasas de eventos en cada grupo de tratamiento serán revisadas de manera confidencial por el DSMB. Estos análisis informarán la recomendación del DSMB de detener o continuar el estudio o modificar el protocolo. (Ver [sección 11.2.6](#))

14. CONSIDERACIONES ETICAS

14.1 Conformidad Ética y Regulatoria

Este estudio clínico fue diseñado y será implementado y reportado de acuerdo con la Pautas Tripartitas de Armonización para Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de armonización (ICH), con las regulaciones locales vigentes (incluyendo Directivas europeas 2001/20/EC, el Código estadounidense de Regulaciones Federales Título 45 y el Ministerio japonés de Salud, Trabajo y Bienestar) y con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

14.2 Proceso de Consentimiento Informado

Los investigadores deberán asegurarse de que los participantes estén clara y completamente informados acerca del propósito, los potenciales riesgos y otros asuntos críticos concernientes a los estudios clínicos en los cuales ellos se ofrecen como voluntarios para participar. Se deberá obtener de cada participante el consentimiento informado por escrito a voluntad, o en aquellas situaciones donde el participante no pueda otorgar consentimiento, se aceptará el de su representante legal, antes de la participación en el estudio clínico, incluyendo el consentimiento informado para realizar la ACTC. Los derechos, seguridad y bienestar de los participantes del estudio son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer ante los intereses de la ciencia y la sociedad. Se les informará a las mujeres en edad fértil que pueden existir riesgos desconocidos para el feto si tuviera lugar un embarazo durante el estudio y que estarán expuestas a radiación (por ej.: ACTC, cateterismo cardiaco y revascularización si son aleatorizadas en el grupo de estrategia INV); además para participar en el ensayo deberán

estar de acuerdo en adherir a los requerimientos de anticoncepción durante el periodo del estudio. Si existe alguna posibilidad de que el potencial participante no cumpla fehacientemente con los procedimientos y/o seguimientos del estudio, no podrá ingresar al mismo.

14.3 Responsabilidades del Investigador y CRI/CEI/CEIC

El protocolo y los formularios de consentimiento informado propuestos (formulario de consentimiento principal y formulario de consentimiento de pruebas genéticas) serán revisados y aprobados por un Comité Revisor Institucional o de Docencia/Comité de Ética Independiente/Comité Ético de Investigación Clínica debidamente constituido en cada centro. Antes de la iniciación del centro, se requiere de una declaración firmada y fechada indicando que el protocolo y el consentimiento informado han sido aprobados por el CRI/CEI/CEIC. Se requerirá también de un permiso de consentimiento por separado del CRI/CEI/CEIC para el análisis de selección, de acuerdo con las regulaciones locales. Antes del inicio del estudio, se le solicitará al investigador principal del centro que firme una página de firma del protocolo que confirme su acuerdo para participar en la conducción del estudio, de acuerdo con estos documentos y todas las instrucciones y procedimientos hallados en este protocolo, y para darle acceso a todos los registros y la información relevante a los monitores, auditores, representantes del Aseguramiento de Calidad en Investigaciones Clínicas, agentes designados del CCC, CRI/CEI/CEIC, y autoridades reguladoras según se requiera. Los investigadores deben estar de acuerdo en aplicar las debidas diligencias para evitar desviaciones al protocolo.

14.4 Enmiendas al Protocolo

Cualquier cambio o agregado al protocolo puede ser realizado en una enmienda escrita al protocolo que debe ser aprobada por el CCC, las autoridades de salud, donde se lo requiera, y el CRI/CEI/CEIC. Solo las enmiendas que son solicitadas para la seguridad de los participantes podrán ser implementadas antes de que el CRI/CEI/CEIC las apruebe. La desviación implementada o el cambio realizado, las razones de los mismos y si aplica, la(s) enmienda(s) propuestas al protocolo deberán presentarse tan pronto como sea posible a: (a) el CRI/CEI/CEIC para revisión y aprobación/opinión favorable; (b) al patrocinador, NIH/NHLBI para su acuerdo, y de ser necesario, (c) a la(s) autoridad(es) regulatoria(s). A pesar de que las enmiendas formales al protocolo requieren de aprobación, se espera que el investigador tome las acciones inmediatas necesarias para la seguridad de cualquier participante del estudio, aún si tal acción representa un desvío al protocolo. En tales casos se deberá notificar de esta acción al CCC y se deberá informar al CRI/CEI/CEIC del centro.

14.5 Finalización temprana del estudio

El CCC y el NHLBI poseen el derecho de terminar el estudio, de cerrar un centro del estudio o de desvincular un investigador en cualquier momento. El CCC controlará el progreso del estudio. Si está garantizado, el estudio puede ser suspendido o discontinuado de forma temprana en caso de existir una observación concerniente a la seguridad que represente un riesgo irracional a la población del estudio. Si se termina el estudio de forma temprana, el CCC proveerá una declaración escrita al Investigador Principal del centro habilitando la notificación al CRI/CEI/CEIC del centro y a los

participantes del estudio. El CCC también le informará a las autoridades competentes apropiadas. El CCC puede terminar con la actividad de reclutamiento en un centro, o con la participación de un investigador en el estudio o de un centro, si existe evidencia de falla del investigador en el mantenimiento adecuado de los estándares clínicos, o de una falla en el cumplimiento del protocolo. Se le enviará al investigador y al CRI/CEI/CEIC una notificación de suspensión del reclutamiento, de terminación del estudio o de desvinculación de un centro/investigador.

15. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio ISCHEMIA está patrocinado por el NHLBI. El Centro Clínico Coordinador (CCC), el director y el co-director del estudio tendrán la responsabilidad de toda la conducción del estudio, incluyendo el manejo del centro y el monitoreo de los centros en los países participantes, el análisis y el reporte. El Centro Coordinador de Estadística y Datos (SDCC por sus siglas en inglés) es el responsable de las asignaciones del tratamiento a los participantes elegibles, el ingreso y el procesamiento de los datos recolectados por los centros, los laboratorios centrales, y los centros coordinadores, los programas de control de calidad, análisis estadísticos y el reporte. El Centro Coordinador de imágenes de isquemia (ICC por sus

siglas en inglés) organizará y supervisará los laboratorios centrales de pruebas de esfuerzo, coordinará e implementará los sistemas de capacitación para los centros y monitoreará la realización de las pruebas de esfuerzo por imágenes en el centro. El Centro Coordinador de economía y calidad de vida (EQOLCC por sus siglas en inglés) es el responsable de la conducción de la calidad de vida, la economía y el costo-efectividad de este estudio. El Laboratorio Central de angiografía coronaria por tomografía computada (LC ACTC) interpretará todas las ACTC y proveerá soporte técnico. Los Laboratorios Angiográficos Centrales (LAC) caracterizarán la anatomía coronaria para los participantes sometidos a una angiografía coronaria y los resultados del procedimiento para aquellos que reciben ICP. Los miembros del NHLBI participarán en la dirección del estudio. En el MOp se pueden hallar detalles respecto de los centros coordinadores y centrales. En el MOp se pueden encontrar detalles de los comités, sus cargos y sus miembros. Estos comités incluyen: Comités Directivos y Ejecutivos, comités de tratamiento médico óptimo y de revascularización óptima, comité de reclutamiento de mujeres y minorías, comités de biobanco, comité estadístico, de sub-estudios y de publicaciones.

16. ACCESO Y DIVULGACIÓN DE LOS DATOS

El Comité de Publicación autorizará el acceso a la información del estudio y a los bioespecímenes (junto con el Comité de Biorepositorios). Los investigadores presentarán una propuesta solicitando aprobación para acceder a la información/material biológico del estudio ISCHEMIA. El

estudio ISCHEMIA participará en el Biobanco Central del NHLBI para datos del estudio y especímenes.

Todo acceso a la información seguirá pautas descritas en la Política de Acceso a Datos Limitada del NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), en la Política de Divulgación de Datos NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), y la Política de Divulgación de Datos Obtenidos en estudios de Asociación estudios del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) respaldados y conducidos por el NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) o en lo que respecta a documentación, contenido, almacenaje y sincronización.

17. POLITICA DE PUBLICACIONES: PERSPECTIVAS GENERALES

Los reportes primarios y secundarios de los hallazgos del estudio serán publicados en revistas analizadas por colegas. Las propuestas de presentaciones y publicaciones para incorporar datos obtenidos de los participantes del estudio ISCHEMIA deben presentarse para ser revisados por el comité de publicaciones. La publicación primaria debe ser autorizada por el comité redactor del estudio. No se permite que los centros presenten o publiquen información obtenida durante el curso de este ensayo sin

aprobación previa del comité de publicaciones. La autoría de las publicaciones relacionadas con ISCHEMIA será determinada por el comité de publicaciones teniendo en cuenta la contribución al estudio y los análisis relevantes. Las políticas completas de publicación se hallan en el MOp.

18. Estudio complementario de ERC de ISCHEMIA

El estudio complementario de ERC de ISCHEMIA enrolará 1000 pacientes adicionales con ERC avanzada (definida como aquellos con tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 o en diálisis) y con isquemia de moderada a severa aleatorizados a una estrategia invasiva (INV) versus una estrategia conservadora (CON). El diseño del estudio que consiste en aleatorizar pacientes en la fase previa al cateterismo es beneficioso ya que solo expondrá al 50% de los participantes (aleatorizados a INV) al agente de contraste y será el estudio con la estrategia de tratamiento más grande en pacientes con ERC avanzada y CIE.

El estudio está diseñado para realizarse conjuntamente con el estudio principal pero los centros pueden elegir si desean participar o no.

18.1 Antecedentes

Entre los pacientes con ERC avanzada, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte,^{67,68} 15-30 más frecuente que la tasa de mortalidad cardiovascular ajustada según la edad en la población en general.^{69,70} La mortalidad proyectada a 4 años es >50% en pacientes con ERC avanzada⁷¹⁻⁷⁵ y el pronóstico empeora para pacientes de la población en general que tienen cáncer, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o IM.⁷⁶ Los participantes con ERC avanzada tienen 5-10

veces más de probabilidades de morir que de llegar a la enfermedad renal en etapa terminal (ERET).⁷⁷ A pesar de ello, el ~80% de los estudios sobre enfermedad arterial coronaria (EAC) actuales excluyen a los participantes con ERC.⁷⁸ La mayoría de los tratamientos que apuntan a reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con ERC avanzada son, por lo tanto, extrapolados de cohortes que no contemplan la ERC avanzada. Los pacientes con ERC avanzada y enfermedad cardiovascular son subtratados con un uso menos frecuente de tratamiento con estatinas y revascularización, y se desconoce la estrategia para el manejo óptimo de estos pacientes. Los participantes con ERC avanzada están notablemente poco representados en los estudios actuales que comparan la revascularización con tratamiento médico en pacientes con CIE, tales como el estudio comparativo de revascularización mediante Bypass o angioplastia en pacientes diabéticos tipo II (BARI 2D)²⁴ o el estudio de evaluación de resultados clínicos obtenidos tras la utilización de revascularización y drogas agresivas (COURAGE),⁷⁹ por lo tanto la respuesta si la revascularización más la terapia médica es más eficaz que solamente la terapia medica inicial aún está pendiente y continúa siendo una problemática.

Los participantes con ERC avanzada corren un alto riesgo de sufrir complicaciones en el procedimiento invasivo asignado, especialmente lesión renal aguda inducida por contraste (LRA),^{80,81} diálisis, sangrado mayor y riesgo de muerte a corto plazo. Sin embargo, existe una controversia en la literatura médica con respecto a la incidencia (<1% a >30%), al tratamiento efectivo (hidratación salina, acetilcisteína o bicarbonato de sodio) y el pronóstico de la LRA inducida por contraste (<0,5% a >5% requiriendo diálisis).⁸²⁻⁸⁵ Además, aunque la LRA inducida por contraste ha sido asociada a un aumento de la mortalidad a corto plazo, los factores de

confusión residuales en estos estudios dificultan la interpretación. Asimismo se desconoce si estos riesgos mayores a corto plazo se compensa con los beneficios a largo plazo. El estudio observacional limitado en la cohorte de la ERC sugiere el beneficio de supervivencia de la revascularización en comparación con el tratamiento médico solo a largo plazo,⁸⁶⁻⁸⁹ a pesar del aumento de riesgos a corto plazo. Sin embargo, no se optimizó el tratamiento médico en estos estudios, raramente se utilizaron stents liberadores de droga y existe indudablemente una selección inherente y sesgo de comprobación con los estudios observacionales. Lo expuesto anteriormente ha resultado en una **equiponderación clínica sustancial en el manejo de estos pacientes con tasas de revascularización de solo alrededor de 10-45%.**^{86,88,90} Los resultados del estudio de ERC de ISCHEMIA tendrán importantes repercusiones en las guías, las políticas sanitarias, y las prácticas clínicas.

18.2 Objetivos

El objetivo primario del estudio complementario de enfermedad renal crónica (ERC) es determinar si la estrategia INV reduce la incidencia de muerte o infarto de miocardio no fatal en comparación con la estrategia CON en participantes con ERC avanzada.

El objetivo secundario es determinar si una estrategia INV es más efectiva que una estrategia CON en mejorar el control de la angina, tal como fue evaluado por la escala de frecuencia de angina en el cuestionario de Seattle (SAQ por sus siglas en inglés), y calidad de vida con la enfermedad específica, tal como fue evaluado por la escala de calidad de vida SAQ.

Otros objetivos secundarios incluyen comparar la incidencia de compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco resucitado, u hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca; compuesto de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal; componentes individuales de este punto final; muerte por todas las causas; así como comparar la utilización de recursos sanitarios, costos y costo efectividad entre las dos estrategias de aleatorización.

18.3 Diseño del estudio

El diseño del estudio para el estudio complementario de ERC es similar al de los participantes del estudio principal con eGFR 30-59, con requerimiento de al menos isquemia moderada evidenciada en la prueba de isquemia y sin requerimiento de ACTC. Los participantes en otros aspectos cumplen con los criterios de elegibilidad del estudio ISCHEMIA pero presentan ERC avanzada serán aleatorizados luego de una prueba de isquemia de calificación a INV versus CON. El procedimiento del estudio (Sección 5) y las estrategias de manejo (Sección 6) serán similares a las del estudio principal. En el MOp se describen las estrategias para minimizar la cantidad de contraste usado y reducir el riesgo de LRA inducido por contraste. Las evaluaciones de seguimiento y del estudio (Sección 9) son similares a las del estudio principal. En el MOp se describen las similitudes y las diferencias de los procesos entre el estudio principal y el estudio complementario de ERC.

18.4 Consideración y potencia estadística

Como se muestra en las Tablas 5 y 6 a continuación, para los participantes en el estudio complementario de ERC, el tamaño de la muestra planeado de

aproximadamente 1.000 participantes aleatorizados da como resultado una estimación del ratio de riesgo que difiere del ratio de riesgo real por no más de un factor de 1,19 con 95% de probabilidades y producirá una potencia $\geq 80-95\%$ al comparar el punto final compuesto primario en los dos grupos aleatorizados, asumiendo que la tasa acumulativa del 4º año del punto final compuesto primario es de 60% en participantes aleatorizados en estrategia CON y es menor por un factor de 15% a 19% (reducción relativa) en participantes aleatorizados en estrategia INV. La potencia y la precisión bajo otras presunciones se resumen en la Tabla 5 y Tabla 6 abajo.

Tabla 5. Potencia estimada como una función de la tasa de eventos acumulativa anticipada en CON y la reducción de riesgo acumulativo en INV (Δ)

Tasa de evento anticipada del 4º año CON	Potencia		
% de Evento	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
45%	56	67	76
50%	64	75	84
55%	73	83	90
60%	81	90	95
65%	88	95	98
70%	94	98	99

NOTA: Δ denota la reducción relativa en la tasa de eventos del 4º año en grupos INV versus CON.

Presunciones:

Prueba “log-rank” de dos colas con alfa = 0,05; 500 participantes por grupo; seguimiento promedio 3,7 años; pérdidas en el seguimiento 1% por año;

tiempo de supervivencia sigue la distribución exponencial.

Tabla 6. Rango de Precisión Estimada (Margen de Error) como una Función de la tasa de eventos acumulativa anticipada en CON y la Reducción de Riesgo Acumulativo en INV (Δ)

Tasa de evento anticipada del 4º año CON	Margen de Error (ME)		
	$\Delta = 0,15$	$\Delta = 0,17$	$\Delta = 0,19$
% de Evento			
45%	1,22	1,22	1,23
50%	1,21	1,21	1,21
55%	1,20	1,20	1,20
60%	1,19	1,19	1,19
65%	1,18	1,18	1,18
70%	1,17	1,18	1,18

NOTA: el ME es el anti-log del semirango esperado del intervalo de confianza de 95% para el logaritmo de ratio de riesgo

Presunciones: basado en el modelo de Cox invariable con un indicador de tratamiento binario e intervalos de confianza de Wald de 95%.

Otros aspectos de consideración estadística incluyendo plan de contingencia para eventos de punto final primario insuficientes, análisis de calidad y análisis de economía de la salud se describen en la sección 11.2.

18.5 PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD

18.5.1 Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad

Como se informa en la sección 13, un Comité de Monitoreo de Datos y

Seguridad (DSMB por sus siglas en inglés) será designado por el NHLBI para monitorear la seguridad de los participantes y revisar la ejecución del estudio. El DSMB del estudio principal, con la incorporación de un nefrólogo al listado de integrantes, servirá como el DSMB para el estudio complementario de ERC. Un estatuto del DSMB que define las guías de funcionamiento del comité y los procedimientos para las evaluaciones intermedias de los datos del estudio será desarrollado por el NHLBI y acordado por el DSMB. Después de cada reunión, el DSMB hará recomendaciones al NHLBI y a la dirección del ensayo sobre la continuación del estudio. Los informes del DSMB serán el mecanismo primario para reportar los problemas de seguridad al NIH y a los CRI.

18.5.2 Riesgos y beneficios

Todos los procedimientos y pruebas realizadas en este estudio son realizados normalmente en prácticas clínicas y tienen perfiles de seguridad bien definidos. Los riesgos y beneficios se describen más detalladamente en la sección 13.2. A continuación se describen los riesgos y beneficios relacionados con el estudio cohorte de ERC.

Riesgos:

Riesgos del Cateterismo/ICP/CRM: Cada uno de estos procedimientos se realiza en las prácticas clínicas en pacientes que reúnen los criterios de elegibilidad del estudio de ERC. Los principales riesgos de estos procedimientos incluyen la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Otros riesgos de cateterismo y la ICP incluyen reacciones a los contrastes severas, tales como anafilaxia, CRM de emergencia, sangrado, necesidad de una transfusión sangre, LRA inducida por contraste, LRA que requiere diálisis y complicaciones en lugares de acceso

vascular que incluyen pseudoaneurisma, fístula AV, sangrado retroperitoneal o infección. Otros riesgos de la CRM incluyen reingreso al quirófano por causa de sangrado, necesidad de transfusión de sangre, infección, intubación prolongada, mediastinitis, LRA, LRA que requiere diálisis y fibrilación auricular. La probabilidad de que los riesgos de estos procedimientos ocurran varía de acuerdo al perfil de riesgo del paciente y generalmente los riesgos son más altos en la cohorte de ERC que en los participantes sin ERC.

Medidas para disminuir los riesgos:

El riesgo de cateterismo y revascularización será minimizado por la selección de operadores experimentados que reúnan los criterios de certificación del estudio. Las estrategias para minimizar la cantidad de contraste usado y reducir los riesgos de LRA se detallan en el MOp. Estos riesgos están justificados por el beneficio potencial (reducción a largo plazo en eventos que resultan de la revascularización, según se discutió en la sección de fondo). Además, un nefrólogo formará parte del cuidado de los participantes.

Los procedimientos del estudio están diseñados para manejar y minimizar los riesgos a través de una selección cautelosa de los pacientes que participan en el estudio. Los participantes serán monitoreados de cerca en varios momentos durante el estudio para verificar su estado de salud. Además, un DSMB independiente monitoreará la seguridad de los participantes durante todo el estudio. (Ver sección 13.1)

Beneficios:

Los resultados del estudio de ERC de ISCHEMIA deben proveer datos basados en evidencia para respaldar el manejo de los pacientes con ERC y CIE. Se espera que el conocimiento obtenido sea beneficioso para otras personas con una condición médica similar en el futuro.

18.5.3 Reporte de Eventos Adversos por los Investigadores

Los datos para monitorear la seguridad de los participantes serán capturados dentro de la base de datos EDC como parte de los datos del estudio requeridos. No hay requisitos de reporte específicos del estudio adicionales. Los investigadores del centro deben seguir las prácticas clínicas normales en sus instituciones para reportar eventos inesperados, serios, relacionados con la medicación y los dispositivos del tratamiento de referencia ante las agencias reguladoras.

18.5.4 Eventos a ser monitoreados

El monitoreo de la seguridad del estudio complementario de ERC será similar al de ISCHEMIA y se ocupará de estimar las tasas de eventos para los siguientes tipos de eventos clínicos:

1. Complicaciones de pruebas cardiovasculares (por ej., cateterismo cardíaco) y procedimientos terapéuticos (por ej.: ICP, CRM)
2. Eventos que ocurren en el período de tiempo que transcurre entre el consentimiento y la aleatorización.
3. Puntos finales del estudio.

En la sección 13.5 se detallan los eventos a ser monitoreados. Los eventos a ser monitoreados que son de interés especial para el estudio complementario de ERC se describen a continuación.

Complicaciones de procedimientos terapéuticos cardiovasculares

Todos los procedimientos terapéuticos a ser usados en este estudio han sido previamente evaluados de manera exhaustiva, han establecido perfiles de seguridad con los riesgos y beneficios conocidos y son usados en la práctica clínica. Los eventos que se enumeran abajo que ocurran dentro de las 72 horas del procedimiento serán considerados complicaciones del procedimiento. Algunos eventos adversos relacionados a pruebas y procedimientos específicos capturados dentro del EDC, además de la muerte y el IM, incluyen:

Cateterismo Cardíaco e ICP:

1. Reacción por contraste severa como la anafilaxia.
2. Accidente cerebro vascular periprocedural.
3. CRM de emergencia.
4. LRA.
5. LRA que requiere diálisis.
6. Complicaciones en lugares de acceso vascular incluyendo pseudoaneurisma, fístula AV, sangrado retroperitoneal.

CRM:

1. Reingreso al quirófano por sangrado.
2. Intubación prolongada.
3. Mediastinitis.
4. Fibrilación auricular.
5. LRA que requiere diálisis.

Además la incidencia del hallazgo de estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda (>50) en el cateterismo cardíaco será monitoreada y reportada al DSMB.

- 18. 6 Adjudicación de eventos clínicos (Ver sección 10)**
- 18.7 Gestión y registro de datos (Ver sección 12)**
- 18.8 Consideraciones éticas (Ver sección 14)**
- 18.9 Organización del estudio (Ver sección 15)**
- 18.10 Acceso y divulgación de los datos (Ver sección 16)**
- 18.11 Política de divulgaciones (Ver sección 17)**

19. REFERENCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215
2. WHO.

3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570
4. Coronary artery surgery study (cass): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68:939-950
5. Eleven-year survival in the veterans administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The veterans administration coronary artery bypass surgery cooperative study group. *The New England journal of medicine*. 1984;311:1333-1339
6. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized european coronary surgery study. *The New England journal of medicine*. 1988;319:332-337
7. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-244
8. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama*. 1988;260:945-950
9. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the lyon diet heart study. *Circulation*. 1999;99:779-785
10. Leren P. The oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*. 1970;42:935-942

11. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *Jama*. 2003;290:86-97
12. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1992;327:248-254
13. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*.1985;27:335-371
14. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1576-1583
15. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;324:71-86
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278
17. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Jr., Alhaddad IA. A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors

- in cardiac patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1757-1764
18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1583-1592
 19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348:383-393
 20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The stanford coronary risk intervention project (scrip). *Circulation*. 1994;89:975-990
 21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1607-1616
 22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA,

- Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA.
Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1617-1625
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356:1503-1516
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2503-2515
25. Lucas FL, Siewers AE, Malenka DJ, Wennberg DE. Diagnostic-therapeutic cascade revisited: Coronary angiography, coronary artery bypass graft surgery, and percutaneous coronary intervention in the modern era. *Circulation*. 2008;118:2797-2802
26. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
27. Holmboe ES, Fiellin DA, Cusanelli E, Remetz M, Krumholz HM. Perceptions of benefit and risk of patients undergoing first-time

- elective percutaneous coronary revascularization. *J Gen Intern Med.* 2000; 15:632-637
28. Lin GA, Dudley RA, Redberg RF. Cardiologists' use of percutaneous coronary interventions for stable coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1604-1609
 29. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, Travin MI, Borges-Neto S, Berman DS, Miller DD. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *Am J Med.* 1999;106:172-178
 30. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47:C13-18
 31. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41:15S-22S
 32. Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:269-284
 33. Shin J, Edelberg JE, Hong MK. Vulnerable atherosclerotic plaque: Clinical implications. *Current vascular pharmacology.* 2003;1:183-204
 34. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (cass). Cass participating investigators and staff. *Journal of the*

American College of Cardiology. 1993;22:1141-1154

35. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Thomson LE, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation*. 2009;120:2197-2206
36. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907
37. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006;13:768-778
38. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-1291
39. Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS.

- Impact on exercise single-photon emission computed tomographic thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:334-338
40. Bateman TM, O'Keefe JH, Jr., Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 1995;2:217-223
41. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of noninvasive diagnosis (end) multicenter study group. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;33:661-669
42. Hachamovitch R, Johnson J, Hlatky MA, Branscomb E, Ridner ML, Beanlands RS, Chow BJ, Berman DS, Shaw L, Lesser J, Chareonthaitawee P, Johnson BD, Gaber M, Hainer J, Di Carli M. Short-term referral rates to catheterization after noninvasive cardiac imaging: Results from the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in cad (sparc) trial 90 day follow-up. *Circulation.* 2009;120:S486
43. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology.*

2003;41:1125-1133

44. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (cad) but no known cad. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:200-208
45. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS.
Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:1286-1294
46. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, Kesler K, Lauer MS, Hendel R, Borges-Neto S, Lewin HC, Berman DS, Miller D. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The economics of noninvasive diagnosis (end) study group. *The American journal of cardiology*. 2000;86:1-7
47. Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, Hachamovitch R, Shaw LJ. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The nuclear utility in the community (nuc) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:213-223
48. LaBounty T, Earls J, Leipsic J, Heilbron B, Mancini G, Lin F,

- Dunning A, Min J. Effect of a standardized quality-improvement protocol on radiation dose in coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010 (in press)
49. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Adaptive statistical iterative reconstruction: Assessment of image noise and image quality in coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:649-654
50. LaBounty TM, Leipsic J, Min JK, Heilbron B, Mancini GB, Lin FY, Earls JP. Effect of padding duration on radiation dose and image interpretation in prospectively ecg-triggered coronary ct angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:933-937
51. LaBounty TM, Leipsic J, Mancini GB, Heilbron B, Patel S, Kazerooni EA, Sundaram B, Lin FY, Dunning A, Saltzman AJ, Weisz G, Weinsaft JW, Choi JH, Koduru S, Min JK. Effect of a standardized radiation dose reduction protocol on diagnostic accuracy of coronary computed tomographic angiography. *The American journal of cardiology*. 2010;106:287-292
52. Leipsic J, Labounty TM, Heilbron B, Min JK, Mancini GB, Lin FY, Taylor C, Dunning A, Earls JP. Estimated radiation dose reduction using adaptive statistical iterative reconstruction in coronary ct angiography: The erasir study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:655-660
53. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. *Patient preference and adherence*. 2010;4:255-262
54. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, Neary AM, Orr MM, Powers BJ, Adams MB, Svetkey LP, Reed SD, Li Y, Dolor RJ,

- Oddone EZ. Two self-management interventions to improve hypertension control: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009; 151:687-695
55. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986; 24:67-74
56. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39:1198-1203
57. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653
58. Wittes J. On changing a long-term clinical trial midstream. *Statistics in medicine*. 2002;21:2789-2795

59. S. E. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2:e18.
60. Lan KKG DD. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-663
61. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*.1979;35:549-556
62. Kalbfleisch JD PR. The statistical analysis of failure time data. 2002; 2nd Edition:J. Wile.

20. APÉNDICE A

Criterios de elegibilidad para la prueba de isquemia

Se desarrollaron y perfeccionaron criterios específicos para cada modalidad en base a datos que indican que el riesgo de eventos cardiovasculares en la isquemia inducible concuerda con lo contemplado en este estudio. Se armonizaron los criterios entre las modalidades para ofrecer un riesgo similar de muerte cardiovascular o IM sin importar el tipo de prueba de esfuerzo realizada.¹

Tabla: Criterios para evidenciar isquemia moderada por la modalidad de prueba de esfuerzo²

Modalidad de prueba	Criterio de diagnóstico
Perfusión nuclear a través de SPECT o TEP ³	Isquemia de miocardio $\geq 10\%$
Eco ³	$\geq 3/16$ segmentos que presenten severa hipoquinesia o aquinesia inducida por el esfuerzo
RMC ³	Perfusión de miocardio isquémico $\geq 12\%$ y/o motilidad parietal: $\geq 3/16$ segmentos con hipoquinesia o aquinesia severa inducida por el esfuerzo

<p>Prueba de ejercicio sin imágenes (Se deben cumplir todos los criterios del 1-4)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes clínicos de angina típica o angina típica durante la prueba de ejercicio 2. Ausencia de depresión del segmento ST en reposo $\geq 1,0$mm o factores de confusión que hacen que no se pueda interpretar el ECG del ejercicio (bloqueo de rama izquierda, HVI con repolarización, marcapasos, etc.) 3. En comparación con el trazado basal, adicional depresión del segmento ST horizontal o de pendiente descendente inducida por ejercicio $\geq 1,5$ mm en 2 derivaciones o $\geq 2,0$ mm en cualquier derivación; elevación del segmento ST ≥ 1mm en un territorio no infartado. El punto J y el segmento ST a 80mseg. deben cumplir los criterios. Cuando la FC es $>130/m$, se puede usar el segmento ST a 60 mseg. si el segmento a 80 mseg. no se puede determinar. 4. Alguno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Carga de trabajo pico no debe exceder la terminación de la etapa 2 de un protocolo Bruce estándar o <7 METS si no se usa un protocolo Bruce b. Se cumple con los criterios de segmento ST a $<75\%$ de la FC máxima esperada
--	--

SPECT=tomografía computada por emisión de fotón único, TEP=tomografía por emisión de positrones; Eco= ecocardiografía; RMC=resonancia magnética cardíaca

¹ Shaw L, Berman D, Stone G, Picard M, Friedrich M, Kwong R, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Imaging (in press).

² Quizá se requieran criterios adicionales para la confirmación de la enfermedad arterial coronaria obstructiva, dependiendo de la eGFR y el tipo de prueba de isquemia. Ver sección 5.5.

³ Los hallazgos secundarios también pueden ser incluidos en la determinación del laboratorio central de la severidad de la isquemia evidenciada en imágenes (Ver MOp).

Nota de criterio de exclusión: Será excluido el paciente que, a criterio su médico de cabecera, tiene probabilidades de presentar una estenosis significativa no protegida del tronco de la arteria coronaria izquierda (ver Sección 4.3.1).

21. APÉNDICE B Estudio complementario CIAO de ISCHEMIA

21.1 Antecedentes

La relación entre isquemia, los síntomas y aterosclerosis en pacientes sin EAC obstructiva evidenciada en angiografía aún continúa sin ser estudiada. No se sabe si el dolor de pecho persistente representa una isquemia en curso, ni hasta qué punto los subgrupos de pacientes con dolor de pecho persistente, isquemia evidenciada en imágenes y mayor carga aterosclerótica se superponen.

La angina y la isquemia puede que no se correlacionen. La frecuencia y la duración de la angina son similares entre los pacientes con y sin isquemia en prueba no invasiva.¹ Se han llevado a cabo pequeños estudios de tratamiento que mostraron mejora de la angina que no se reflejó en la medición objetiva de la isquemia, aunque estos estudios carecían notablemente del poder estadístico adecuado para esa comparación.^{2,3} El tratamiento para pacientes con síntomas y/o isquemia sin EAC obstructiva es altamente variable en la práctica clínica. Los lineamientos se concentran en el manejo de los síntomas.

21.2 Objetivos

El estudio complementario investigará la relación entre los cambios en la isquemia durante un año y los cambios en la angina durante un año en los pacientes excluidos del estudio principal ISCHEMIA en base a la ausencia de EAC obstructiva en el estudio de ACTC. Si el estudio descubre que la angina y la isquemia varían conjuntamente a través del tiempo, los síntomas en estos pacientes posiblemente se deban a la isquemia y no, por ejemplo, a la sensibilidad del dolor alterada. Por otro lado, el estudio puede encontrar que las trayectorias de la isquemia y la angina no están relacionadas y, en este caso, se puede encontrar el tratamiento adecuado más fácilmente para el alivio de la isquemia que de los síntomas en estos pacientes. Además, en este caso se concluiría que los síntomas no eran causados por la isquemia en algunos o todos los pacientes y que la isquemia era silenciosa o representaba un hallazgo de falso positivo.

21.2.1 Objetivo primario

El objetivo primario del estudio complementario CIAO de ISCHEMIA es investigar la relación entre el cambio en la gravedad de la angina y el cambio en la gravedad de la isquemia en las imágenes del movimiento de la pared cardíaca durante el esfuerzo a lo largo de un año en pacientes hombres y mujeres con un hallazgo inicial de isquemia moderada a severa y sin EAC no obstructiva en la ACTC. La gravedad de la angina se determinará de acuerdo al cuestionario de angina de Seattle y la gravedad de la isquemia por la cantidad de segmentos isquémicos en las imágenes del movimiento de la pared cardíaca durante el esfuerzo. Se describirán los cambios en la gravedad de la angina y la estabilidad del hallazgo de la isquemia de moderada a severa durante un año. Se identificarán las correlaciones en los cambios de la angina a través del tiempo. Se espera que la selección de la isquemia moderada a severa confirmada por el laboratorio central reduzca la probabilidad de incluir pacientes con pruebas con falso positivo.

21.2.2 Otros objetivos específicos

- Determinar el efecto de las clases de medicación seleccionadas por los médicos tratantes para la angina y el cambio en la isquemia a lo largo de un año en esta cohorte
- Evaluar la relación entre el cambio en la isquemia y el cambio en la isquemia en subgrupos seleccionados (por género, edad, presencia/gravedad de aterosclerosis)
- Evaluar la relación entre la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva y la isquemia en el punto basal
- Evaluar la relación entre la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva y la angina en el punto basal

- Evaluar la relación entre la gravedad de la isquemia y la angina en el punto basal

Además, se evaluará la relación de la gravedad de la isquemia con los eventos cardiovasculares a lo largo de un año (muerte, IM, accidente cerebro vascular, consulta a la sala de emergencia u hospitalización por causas cardiovasculares).

21.3 Procedimientos y diseño del estudio

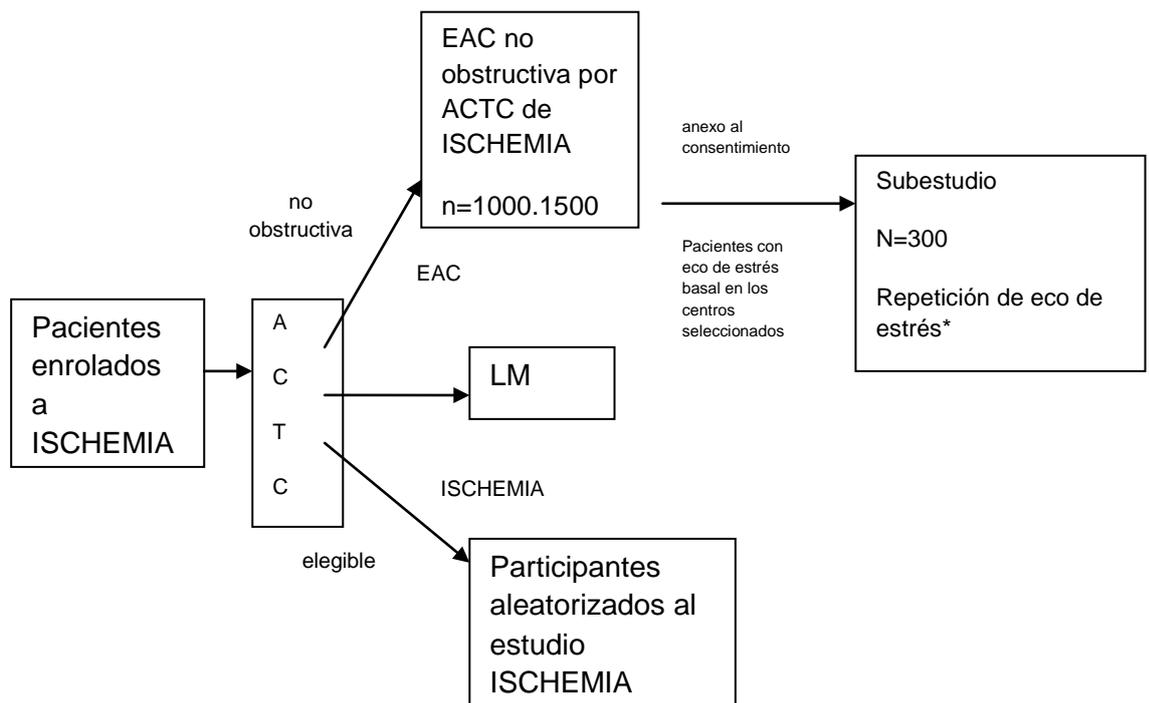
21.3.1 Población del estudio y criterios de elegibilidad

Remitirse a la sección 4.3 del protocolo principal de ISCHEMIA para los criterios de inclusión y exclusión del estudio principal. Los participantes que serán considerados para este estudio complementario ya habrán presentado los criterios de inclusión de isquemia (ecografía de esfuerzo*) y de anatomía coronaria (ACTC) para el estudio ISCHEMIA principal y estarán interesados en participar en la investigación como lo demostraron al firmar el consentimiento al estudio principal. Esta estrategia maximizará el enrolamiento al estudio complementario.

Solo los participantes enrolados luego de la ecocardiografía de esfuerzo en el estudio principal de ISCHEMIA en los centros participantes, y que no son aleatorizados debido a ausencia de EAC obstructiva en la ACTC, serán considerados para este estudio complementario (ver Figura 3)*. Los pacientes enrolados en el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA también deben presentar síntomas isquémicos (dolor de pecho u otro posible equivalente isquémico).

Se enrolarán un total de 300 pacientes.

Figura 3. Flujo de pacientes al estudio complementario CIAO de ISCHEMIA



*El estudio quizá sea ampliado para incluir movimiento de pared cardíaca en imágenes de RMC de esfuerzo en base al enrolamiento: Ver MOp para más información.

21.3.2 Proceso de toma de consentimiento informado

Los pacientes de falla de selección anatómica de ISCHEMIA debido a EAC no obstructiva serán considerados para su inclusión en este estudio

complementario. Se les entregará un formulario de consentimiento informado que describe en detalle el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA y lo que implica su participación en el estudio. Los pacientes que acepten participar en este estudio complementario firmarán el formulario de consentimiento informado.

21.3.3 Diagrama de flujo del estudio

Se realizará la repetición de las pruebas del movimiento de la pared cardíaca en el esfuerzo al año. Se evaluarán los síntomas por medio del SAQ a los 6 meses y al año. Los pacientes serán tratados rutinariamente por su condición médica de acuerdo los estándares de guías de cuidado médico y de acuerdo a la práctica local. No se especificará el tratamiento médico en este estudio complementario. Los eventos serán recolectados y monitoreados, incluyendo hospitalización por angina, hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte, IM, accidente cerebro vascular/AIT.

21.3.4 Cronograma de evaluaciones del estudio

La información recolectada durante la selección para el estudio principal de ISCHEMIA será usado para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA. Esta información incluye los antecedentes médicos y cardíacos generales que fueron recolectados para determinar la elegibilidad al estudio principal de ISCHEMIA. El estudio de pruebas de esfuerzo que fue usado para determinar la elegibilidad al estudio principal de ISCHEMIA, y transmitido al Laboratorio Central de las pruebas de esfuerzo, también será usado para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA.

Visita basal

- Los pacientes que no hayan sido aleatorizados al estudio principal de ISCHEMIA serán evaluados como posibles candidatos para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA
- Los antecedentes médicos y cardíacos serán revisados para elegibilidad de acuerdo a los criterios de inclusión descritos anteriormente
- Se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes que acepten participar en este estudio complementario.
- Si el Laboratorio Central de las pruebas de esfuerzo aún no ha realizado la interpretación (al momento de la exclusión del estudio principal de ISCHEMIA), se realizará en este momento.
- Se realizará la valoración de la placa coronaria no obstructiva en base a la ACTC.
- Examen físico
- Se revisarán y registrarán las medicaciones concomitantes incluyendo el uso de betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos de acción prolongada, ranolazina, ivabradina/o antianginosos, estatinas, otros agentes reductores de lípidos, aspirina, otros antiplaquetarios.
- Evaluación de los síntomas incluyendo el SAQ y la clase de la CCS

Evaluación y verificación de eventos incluyendo: muerte, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebro vascular, hospitalizaciones por causas cardiovasculares, cateterismo cardíaco, y procedimientos de revascularización coronaria (ICP o CRM). **Visita 2 (seguimiento a los 6 meses)**

- Se revisarán y registrarán las medicaciones concomitantes incluyendo el uso de betabloqueantes, bloqueadores de los canales

de calcio, nitratos de acción prolongada, ranolazina, ivabradina/o antianginosos, estatinas, otros agentes reductores de lípidos, aspirina, otros antiplaquetarios.

- Evaluación de los síntomas incluyendo el SAQ y la clase de la CCS
- Evaluación y verificación de eventos incluyendo: muerte, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebro vascular, hospitalizaciones por causas cardiovasculares, cateterismo cardíaco, y procedimientos de revascularización coronaria (ICP o CRM).

Final del estudio (seguimiento al año)

- Repetición del ecocardiograma de esfuerzo (o CRM si el estudio se amplía para incluir CRM; ver MOp)
- Transmisión e interpretación de la nueva prueba de esfuerzo por imágenes al Laboratorio Central de pruebas de esfuerzo.
- Antecedentes médicos y cardíacos generales.
- Examen físico.
- Se revisarán y registrarán las medicaciones concomitantes incluyendo el uso de betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos de acción prolongada, ranolazina, ivabradina/o antianginosos, estatinas, otros agentes reductores de lípidos, aspirina, otros antiplaquetarios.
- Evaluación de los síntomas incluyendo el SAQ y la clase de la CCS
- Evaluación y verificación de eventos incluyendo: muerte, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebro vascular, hospitalizaciones por causas cardiovasculares, cateterismo cardíaco, y procedimientos de revascularización coronaria (ICP o CRM).

Figura 4: Cronograma de evaluaciones para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA

	Estudio principal	Visita basal del estudio complementario	segumiento a los 6 meses ³	segumiento al 1 año
Consentimiento del estudio principal	X			
Consentimiento del estudio complementario	X	X ¹		
Evaluación de los criterios de inclusión/exclusión	X	X		
Ecocardiograma de prueba de esfuerzo ²				
Adquisición	X			X
Transmisión al laboratorio central	X			X
Interpretación del laboratorio central	X	X		X
ACTC que demuestra EAC no obstructiva (interpretación del laboratorio central)	X			
Valoración de la placa coronaria no obstructiva en base a la interpretación del laboratorio central		X		
Antecedentes y físico		X		X
Medicaciones concomitantes		X	X	X
Evaluación de síntomas (incluyendo SAQ y clase de CCS)		X	X	X
Verificación de evento		X	X	X

¹ Si no se tomó el consentimiento en el estudio principal. ²O CRM de esfuerzo, si está permitido por el MOp. ³Puede realizarse personalmente o por teléfono según la preferencia del paciente.

21.4 Consideraciones estadísticas

21.4.1 Análisis del objetivo primario

Análisis primario

El objetivo principal de este estudio es examinar la relación entre el cambio en la gravedad de la angina tal como fue medida por el SAQ (escala continua) y cambios en la gravedad de la isquemia tal como se evalúa en la pruebas del movimiento de la pared cardíaca al esfuerzo y se cuantifica por la cantidad de segmentos isquémicos (nIS; escala categórica ordinal) desde el inicio hasta el año. Se **supone** que los cambios en la isquemia y la angina con el tiempo estarán relacionados, porque se asume que la angina es causada por la isquemia en estos pacientes. En cambio, si la isquemia se manifiesta como síntomas continuados (incluyendo síntomas que pueden ser considerados refractarios para el tratamiento médico), concluiremos que esos síntomas no son causados por isquemia. Si los síntomas desaparecen pero la isquemia continua, entonces puede que hubo una respuesta parcial o los síntomas no eran causados por isquemia. Todos los participantes tendrán un nIS ≥ 3 al inicio debido a los criterios de selección. Para el análisis primario, la isquemia al año se categorizará como mejorada (nIS al inicio menos nIS al año es >1) o no mejorada (nIS al inicio menos nIS al año ≤ 1) para todos los participantes con ambos datos disponibles. Se seleccionó este punto de corte de 2 segmentos con resolución de acinesia o hipocinesia severa inducida para minimizar los posibles efectos de la variabilidad del intra/interobservador.

Análisis secundario

Los análisis secundarios se realizarán usando el cambio en la isquemia (nIS al año menos nIS al inicio) como un variable categórica ordinal. Se examinará la relación entre el cambio en la isquemia y el cambio en la angina en base al modelo de análisis de la variancia (ANOVA por sus siglas en inglés)⁷ de un sentido, al modelo de regresión (por ej., modelo de

ventajas proporcionales) y/o regresión logística para calcular la probabilidad de al menos mejora de angina moderada a través de las categorías de mejora de isquemia. El análisis de sensibilidad se utilizará para evaluar la validez de los resultados del estudio. Se considerará el mejor y peor de los casos para el ingreso de los valores faltantes para nIS y SAZ, dando como resultado un rango de estimaciones para la relación. Dado un rango consistente de las estimaciones, los resultados del estudio se considerarán confiables y no afectados por los datos faltantes. El CCC trabajará con los centros para minimizar la pérdida de seguimiento. Se espera que la tasa de mortalidad al año sea muy baja (por ej., 0-2 participantes). Se analizarán indicadores de muerte y las pérdidas de seguimiento.

Tamaño de la muestra y potencia estadística

Los cálculos del tamaño de la muestra se basan del análisis primario, teniendo en cuenta la probabilidad de que la gravedad de la isquemia al inicio no será distribuida normalmente basado en los criterios de selección (al menos 3 segmentos con isquemia) y los primeros datos del estudio que muestra que ~40% de los pacientes son propensos a presentar isquemia moderada (en oposición a severa) en la prueba de esfuerzo por imágenes basal. Los participantes serán categorizados en base a la mejora de la isquemia al año o sin mejora, como se mencionó anteriormente. Considerando un tasa de abandono o muerte de aproximadamente 10%, el uso de la prueba Mann-Whitney bilateral, grupos iguales y una desviación estándar proyectada del cambio en el puntaje del SAQ de 21 en base a la literatura anterior, el tamaño de la muestra de 300 participantes brindará 80% de potencia para detectar una diferencia de 7,3 en el puntaje del SAQ entre aquellos con o sin mejora de la isquemia al año, a un nivel de significancia de 0,05. Este tamaño de diferencia es menor que la descripta

previamente de tamaño de efecto clínicamente relevante de 8-10 para el puntaje de limitación física del SAQ y 10-20 para el puntaje de frecuencia de angina. En el mismo contexto, el estudio tiene un 90% de potencia para detectar una diferencia de 8,4 en el puntaje del SAQ entre aquellos con y sin mejora en la isquemia al año con un tamaño de muestra de 300 y una potencia del 80% para detectar la diferencia de 8,5 con un tamaño de muestra de 220.

Análisis adicional

Para determinar la estabilidad de la isquemia al año, calcularemos la proporción de pacientes cuya isquemia se ha resuelto (nIS al año es cero), ha mejorado (nIS al inicio menos nIS al año es >1), o que no ha mejorado (nIS al inicio menos nIS al año es ≤ 1). Los resultados serán expresados en porcentajes y reportados con un 95% de intervalos de confianza binomial.

Para evaluar la gravedad de la angina al inicio y al año, la estadísticas descriptivas al inicio y al año serán representadas usando las medidas apropiadas del centro (media o mediana) y la variabilidad (desviación estándar o rango intercuartil) en general y con estratificación por género. Los cambios en la angina serán examinados usando una prueba t pareada o una alternativa no paramétrica (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon¹⁰) dependiendo si las mediciones de la gravedad de la angina tienen distribución normal. Los cambios en la gravedad de la angina en escala categórica serán examinados usando pruebas chi-cuadrado y pruebas exactas de proporciones (tales como Binomial y prueba exacta de Fisher).¹¹

21.4.2 Análisis de otros objetivos específicos

El efecto de las clases de medicación en la angina y el cambio en la isquemia

Se usarán estadísticas de resumen para presentar la frecuencia del uso de la medicación por tipo de medicación y/o por cambio en la angina y cambio en la isquemia. Las medicaciones serán clasificadas como antianginosas (betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos de acción prolongada, ranolazina, ivabradina, y otros antianginosos) o antiateroscleróticas (aspirina o estatina). Para explorar el impacto de la medicación, primero examinaremos la relación entre el cambio en la angina y el cambio en la isquemia en subgrupos de pacientes definidos en base a si el paciente reportó o no alguna medicación en el grupo (antianginoso o antiaterosclerótico) durante el seguimiento. Se usarán las medicaciones de seguimiento en vez de las medicaciones basales en base a investigación previa que muestra que los médicos frecuentemente suspenden la medicación luego de descubrir ausencia de EAC obstructiva.^{4, 12} Se estima que las medicaciones antianginosas, pero no las ateroscleróticas, llevarán a una disminución de la angina y la isquemia. Luego, examinaremos si los grupos de medicación modifican la relación entre el cambio en la angina y el cambio en la isquemia en base a ANOVA¹⁰. En este análisis, el cambio en la angina es una variable de respuesta. Se realizarán análisis adicionales para examinar los efectos principales, adicionales, e interactivos de la medicación y el cambio en la isquemia. Al investigar estos efectos, nuestros análisis se pueden enfocar en una medicación usada más frecuentemente, para mejorar la potencia. Se considerarán los ajustes multivariantes para las variables clínicamente importantes (por ej., edad, género, características de la prueba inicial).

La relación entre el cambio en la angina y el cambio en la isquemia en los subgrupos

Se investigará esta relación en los subgrupos de participantes categorizados por género, edad, presencia o ausencia de aterosclerosis en la ACTC realizada para el estudio principal, y las características de la prueba de esfuerzo inicial (por ej., uso de ejercicio o dobutamina durante la prueba de esfuerzo). Esto nos permitiría comprender las razones de la relación entre el cambio en la angina y el cambio en la isquemia si está presente, o permitiría identificar un subgrupo en el cual las dos están relacionadas si el análisis primario no identifica una relación significativa entre estas dos variables de cambio.

La relación basal entre la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva y la gravedad de la isquemia

La gravedad de la aterosclerosis no obstructiva en cada vaso se define en una escala categórica de tres niveles en base a la interpretación de la ACTC por parte del laboratorio central de acuerdo a las guías (es decir, 0 estenosis, 1-24% estenosis, 25-49% estenosis). De esta información, se calculará un puntaje compuesto que representa la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva a través del árbol coronario de acuerdo a los métodos de Lin y sus colaboradores¹³: se le asignará un puntaje de 0 a cada uno de los 16 segmentos coronarios que no presentan aterosclerosis o 1 para estenosis de 1-49% en el segmento. La suma de los puntajes de los segmentos será el puntaje global de la aterosclerosis, que varía de 0-16. Aunque la sensibilidad de la ACTC para la placa “significativa” versus no significativa es más baja en los segmentos distales, es excelente (~97%) la capacidad de la ACTC para distinguir entre la ausencia de placa y la presencia de placa no obstructiva.¹⁴

Se usará un análisis descriptivo para presentar la ubicación de la isquemia y la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva al inicio. Para este análisis descriptivo, la gravedad de la aterosclerosis será presentada por vasos (usando las categorías mencionadas anteriormente) y en base al puntaje global de aterosclerosis. La relación entre la gravedad de aterosclerosis y la gravedad de la isquemia será investigada usando pruebas de proporciones, tales como pruebas de chi-cuadrado y pruebas exactas.¹¹ Además, se investigará la relación entre el puntaje global de aterosclerosis y la gravedad de la isquemia usando ANOVA, modelo logístico multinomial, modelo de ventaja proporcional o modelo de logit acumulativo. Opcionalmente, el modelo logístico multinomial puede dilucidar un efecto del puntaje global de la aterosclerosis sobre la gravedad de la isquemia. De manera similar, se usarán las pruebas de proporciones para investigar si los segmentos isquémicos evidenciados en el estudio de prueba de esfuerzo corresponden a la arteria con la peor estenosis (por ej., prueba si la proporción de las correspondencias es notablemente diferente de cero).

Para este análisis, no intentaremos hacer coincidir la ubicación de la isquemia con la ubicación de la aterosclerosis no obstructiva. Aunque este análisis sería de interés, resulta bastante complejo. En el caso simple de isquemia en la pared anterior y aterosclerosis en la arteria descendente anterior izquierda, quedaría claro que la ubicación de la aterosclerosis y la isquemia coinciden. Sin embargo, se puede identificar la isquemia en múltiples territorios coronarios, y la aterosclerosis se presenta frecuentemente en múltiples vasos. Consideramos que la ubicación coincide en base a la estenosis no obstructiva más severa, pero es probable que se categoricen múltiples vasos con estenosis de 25-49% en algunos pacientes con un solo un territorio coronario es isquémico, y en ese caso no quedaría

claro si la ubicación de la isquemia coincide con el vaso con el mayor grado de aterosclerosis. Debido a esta y otras variantes, decidimos no investigar esta relación en esta propuesta.

La relación entre la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva y la gravedad de la angina al inicio

Se investigará la relación entre la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva en escala continua (puntaje global) y la gravedad de la angina al inicio (puntaje del SAQ) usando modelos de regresión lineal. Se considerarán las alternativas no paramétricas y las transformaciones apropiadas. Luego, el modelo de regresión lineal multivariante se usará para investigar la relación entre la ubicación y la gravedad de la aterosclerosis no obstructiva y la gravedad de la angina (variable de respuesta). También se considerarán los ajustes multivariantes para variables clínicas significativas.

La relación entre la gravedad de la isquemia y la gravedad de la angina al inicio

Este análisis se realizará de acuerdo al diseño descrito anteriormente

21.4.3 Análisis de los eventos

Investigaremos la relación entre la gravedad de la angina, la isquemia y la aterosclerosis con los eventos cardiovasculares a lo largo de un año. Este análisis se basará en un resultado compuesto: muerte, IM, accidente cerebro vascular, consulta a la sala de emergencia u hospitalización por causas cardiovasculares. La tasa de evento compuesta proyectada se proyecta que será un 10% más cada al año. Los eventos serán verificados por los centros de acuerdo a las definiciones especificadas en el manual de operaciones. Se espera que los eventos más comunes las consultas a la

sala de emergencias y las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. Pese a cualquier confirmación independiente, si los pacientes acuden a los hospitales con dolor de pecho/síntomas isquémicos, este es un resultado importante para el sistema de cuidado sanitario. Resumen de los pronosticadores de mortalidad: dependiendo de la cantidad de eventos, consideraremos investigar la relación con otros componentes de este resultado compuesto (por ej., muerte). Se usará el análisis descriptivo para presentar la gravedad de la angina, isquemia y aterosclerosis al inicio en subgrupos definidos en base a la frecuencia de eventos cardiovasculares a lo largo de un año. Se usarán las pruebas de medios (prueba t o prueba de Wilcoxon para dos muestras independientes) y proporciones (chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher) apropiadas para investigar las diferencias. Se usarán los modelos de regresión logística univariante para estudiar los efectos principales de la gravedad de la angina, isquemia y aterosclerosis en la frecuencia del evento cardiovascular compuesto. Los efectos aditivos e interactivos de estos factores serán estudiados en base al modelo de regresión logística multivariante. Se incluirán algunas covariantes, tales como dolor de pecho, en el modelo como covariantes dependientes del tiempo. También se considerarán los ajustes para las variables clínicamente importantes.

Potencia para el análisis de los eventos

Teniendo en cuenta dos grupos de pacientes (basados en la gravedad de la isquemia) y calculando que la tasa de evento en un grupo es del 10%, con 150 participantes en cada grupo, la prueba exacta de Fisher bilateral para dos muestras tendrá un 62% de potencia para detectar un aumento absoluto en la tasa de evento compuesto de 10% en pacientes con isquemia más severa, al nivel de significancia de 0,05.¹⁵ Debido a la baja

potencia, estos análisis son considerados exploratorios y generadores de hipótesis. La precisión para la tasa de eventos se calcula de la siguiente manera: el CI 95% proyectado para una tasa de evento proyectada de 10% con 300 pacientes sería 0,068, 0,140.

21.4.4 Análisis descriptivo

Se resumirán las características de los participantes del estudio en conjunto y dentro de subgrupos importantes (por ej., por género). Las diferencias entre los subgrupos serán evaluadas usando pruebas t y F para variables continuas (por ej., edad) y pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas.¹¹ Se resumirá la frecuencia de los datos faltantes para los datos basales y de seguimiento. Los datos faltantes serán investigados al deducir una relación entre las características basales y un indicador 0-1 que defina si se observa una medida. El análisis puede ayudar a identificar factores que pueden provocar la falta de mediciones. Estos análisis se basarán en el modelo de regresión logístico. Las características basales se resumirán en porcentajes para las variables categóricas y las medidas apropiadas del centro (media o mediana) y la variabilidad (desviación estándar, percentil 25 y 75 (rango intercuartil) para variables continuas. En todos los análisis propuestos, se revisarán las deducciones, y se usarán las estimaciones no paramétricas si las deducciones son violadas. Se tratarán las comparaciones múltiples al preespecificar un solo punto final primario para cada objetivo, y a otras comparaciones se les dará una categoría secundaria.

21.5 Plan de monitoreo de datos y seguridad

21.5.1 Comité de monitoreo de datos y seguridad

Un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB por sus siglas en inglés) será designado por el NHLBI para monitorear la seguridad de los participantes y revisar la ejecución del estudio. Cualquier evento serio, relacionado al estudio e inesperado será reportado al NIH y al DSMB de manera expeditiva.

21.5.2 Riesgos y beneficios

Riesgos

Todos los procedimientos y pruebas realizadas en este estudio complementario son realizados normalmente en prácticas clínicas y tienen perfiles de seguridad bien definidos. Además, todos los procedimientos realizados en el estudio son frecuentemente realizados a la población de pacientes reclutada en el estudio. El principal riesgo potencial en este estudio es el riesgo de la prueba de esfuerzo por imágenes. Todos los participantes ya se habrán realizado una prueba del movimiento de la pared cardíaca en el esfuerzo al inicio antes de la inclusión al estudio principal. Los investigadores locales evaluarán la seguridad del paciente para someterse a la prueba de estrés por imágenes antes de programar el procedimiento. El principal riesgo pero muy poco frecuente es infarto de miocardio y muerte que ocurre en menos de 1 en 10.000 procedimientos. Otros efectos secundarios durante el procedimiento son dolor de pecho, latidos irregulares, mareos y náuseas. Por rutina clínica, un médico y/o una enfermera cardíaca supervisarán la prueba de esfuerzo en los centros, incluyendo el monitoreo de hemodinamia y los síntomas durante la prueba.

Medidas para disminuir los riesgos:

Los procedimientos del estudio están diseñados para manejar y minimizar los riesgos a través de una selección cautelosa de los pacientes que

participan en el estudio. Los participantes serán monitoreados de cerca en varios momentos durante el estudio para verificar su estado de salud. Además, un DSMB independiente monitoreará la seguridad de los participantes durante todo el estudio (ver sección 13.1 del protocolo principal de ISCHEMIA). No hay exposición a radiación en este estudio.

Beneficios:

Los resultados del estudio complementario CIAO de ISCHEMIA deben proveer datos basados en evidencia para respaldar el manejo de los pacientes con síntomas y/o isquemia sin EAC obstructiva.

Las pruebas de esfuerzo por imágenes al año estarán disponibles para cuidado clínico y pueden resultar útiles para la estratificación de riesgos para eventos futuros.¹⁶

Monitoreo de eventos adversos

Los eventos adversos serios relacionados al estudio (EASs) se registrarán en un eCRF que será parte de la base de datos InForm™ del estudio en conjunto y finalmente será revisado por el DSMB. El DSMB informará todos los eventos adversos serios e inesperados u otros problemas imprevistos que impliquen un riesgo para los participantes del estudio u otros en cualquier centro, y si estos aparentan estar relacionados con las intervenciones basadas en el estudio o los protocolos de evaluación de investigación.

21.6 Gestión y registro de datos

21.6.1 Recolección, manejo y seguridad de los datos

Los mismos principios de gestión de datos aplican para el estudio complementario CIAO de ISCHEMIA como fueron descritos en el protocolo

principal ISCHEMIA (ver sección 12 del protocolo principal ISCHEMIA para mayor información). Se utilizará el mismo sistema web de EDC como en el estudio principal ISCHEMIA, InForm, para este estudio complementario.

También, se usará el mismo número único de identificación del paciente asignado por el sistema de respuesta de voz interactiva (ver sección 5.3 del protocolo principal ISCHEMIA) al momento de la aleatorización al estudio principal ISCHEMIA para la base de datos del estudio complementario CIAO de ISCHEMIA para reducir la posibilidad de error y aprovechar el uso de los datos de la base de datos del estudio principal ISCHEMIA para disminuir la carga de trabajo.

El eCRF del estudio CIAO de ISCHEMIA registrará los antecedentes relevantes, los síntomas, el examen físico, los estudio de esfuerzo por imágenes, los signos vitales y los resultados de laboratorio pedidos clínicamente. Las instrucciones para la recolección de estos elementos de información serán las mismas que las del estudio principal ISCHEMIA; todos los elementos de información a ser recolectados también son registrados en el estudio principal de ISCHEMIA.

El centro cargará al sistema los estudios por imágenes usando un servidor seguro basado en la web disponible comercialmente con un paquete de software que quita la identificación del encabezado para el estudio y asigna la identificación única para estudio. Las imágenes serán distribuidas desde este servidor al laboratorio central de pruebas de esfuerzo para su interpretación, como se realiza en el estudio principal de ISCHEMIA.

Las visitas de seguimiento se realizarán en persona o por teléfono para determinar el estado de los síntomas, alguna nueva internación o visita a la

sala de emergencias. Se intentará recolectar la información de seguimiento de todos los paciente excepto de aquellos que específicamente retiraron su consentimiento para divulgar esa información.

21.7 Consideraciones éticas

El estudio complementario CIAO de ISCHEMIA sostendrá las mismas condiciones éticas y regulatorias que el estudio principal ISCHEMIA (ver sección 14 del protocolo principal ISCHEMIA).

21.8 Referencias

1. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women. *European Heart Journal*. August 1, 2003 2003;24(16):1506-1514.
2. Merz CNB, Olson MB, McClure C, et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: Results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal*. 2010;159(6):987.e981-987.e987.
3. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine Improves Angina in Women With Evidence of Myocardial Ischemia But No Obstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):514-522.
4. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *European Heart Journal*. February 10, 2011 2011.

5. Members C, Braunwald E, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. *Circulation*. September 5, 2000 2000;102(10):1193-1209.
6. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *European Heart Journal*. June 1, 2006 2006;27(11):1341-1381.
7. Freedman DA. *Statistical Models: Theory and Practice*. 1st ed: Cambridge University Press; 2005.
8. Weintraub W, Spertus J, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(7):677-687.
9. Spertus J, Winder J, Dewhurst T, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. . 1995;25(2):333-341.
10. Higgins JJ. *Introduction to Modern Nonparametric statistics*. Cengage Learning 2003.
11. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*. 2nd ed: Wiley-Interscience; 2007.
12. Bairey Merz CN. 2012.
13. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, et al. Mortality Risk in Symptomatic Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Prospective 2-Center Study of 2,583 Patients Undergoing 64-Detector Row Coronary

Computed Tomographic Angiography. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(5):510-519.

14. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of Obstructive and Nonobstructive Coronary Lesions by 64-Slice Computed TomographyA Comparative Study With Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(1):147-154.

15. Hintze J. PASS. 11 ed: NCSS.

16. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, Venneri L, Picano E. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). European Heart Journal. October 2005 2005;26(20):2136-2141.