

Protocolo de ensayo **ISCHEMIA**

Estudio Internacional de Efectividad Comparativa en Salud con Enfoques Médicos e Invasivos

Patrocinador:	Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés)
Directora del estudio	Judith S. Hochman, MD
Co-director del estudio	David J. Maron, MD
<u>Centro de coordinación clínica</u>	Centro de Investigación Clínica Cardiovascular Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York
<u>Centro de coordinación de datos y estadísticas</u>	Instituto de Investigación Clínica Duke
<u>Fecha de la versión del protocolo:</u>	<u>18 de enero del 2012</u>

VERSIÓN DEL PROTOCOLO Y REGISTRO DE CAMBIOS

Número de versión/Cambio	Fecha de aprobación

Página de firma del protocolo

La firma siguiente constituye la aprobación de este protocolo y sus anexos, y proporciona las seguridades necesarias de que este ensayo se realizará de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo, incluyendo todas las declaraciones relacionadas con confidencialidad, y de acuerdo a los requisitos legales y regulatorios locales y a las leyes y reglamentos aplicables y los lineamientos de ICH.

Fecha de versión: 18 de enero del 2012

Firma del investigador principal

Fecha

Nombre del investigador principal

Nombre de la sede

Ubicación de la sede (ciudad, país)

RESUMEN DEL ENSAYO CLÍNICO

Título	Estudio Internacional de Efectividad Comparativa en Salud con Enfoques Médicos e Invasivos
Objetivos del estudio	<p><u>El objetivo primario</u> es determinar si una estrategia invasiva (INV) de cateterismo cardiaco temprano rutinario con el objetivo de lograr una revascularización óptima, junto con terapia médica óptima, en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica estable (SIHD, por sus siglas en inglés) y isquemia al menos moderada en imágenes tomadas bajo estrés reduce la incidencia de una combinación de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal, en comparación con una estrategia conservadora (CON) de sólo terapia médica óptima, reservando el cateterismo cardiaco y la revascularización para pacientes con angina refractaria, síndrome coronario agudo, falla cardiaca isquémica aguda o paro cardiaco con resucitación.</p> <p><u>El objetivo secundario</u> es determinar si una estrategia INV es más efectiva que una estrategia CON para mejorar el control de la angina, de acuerdo con la escala de Frecuencia de Angina medida con el Cuestionario de Angina de Seattle (SAQ, por sus siglas en inglés), y la calidad de vida específica a la enfermedad, de acuerdo con la escala de Calidad de Vida medida con el SAQ.</p> <p>Otros objetivos secundarios incluyen comparar la incidencia de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardiaco con resucitación, o hospitalización por angina inestable o falla cardiaca; componentes individuales de este criterio de valoración; muerte por cualquier causa; derrame cerebral; además de comparar la utilización de recursos médicos, el costo y la eficiencia de ambas estrategias aleatoriamente.</p>
Diseño del estudio	ISCHEMIA es un estudio internacional de efectividad comparativa. Los participantes serán reclutados después de pruebas de estrés indicadas clínicamente pero antes del cateterismo y se asignarán al azar a una estrategia INV o CON con una relación de 1:1.
Número de participantes	Aproximadamente 8,000 participantes asignados aleatoriamente.
Ubicación del ensayo	Multinacional: aproximadamente 500 ubicaciones en todo el mundo.
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> Isquemia por lo menos moderada en una prueba de imagen bajo estrés con perfusión miocárdica nuclear ($\geq 10\%$ del miocardio), ecografía o resonancia magnética de movimiento de la pared del corazón ($\geq 3/16$ segmentos con hipocinesia o acinesia severa)

	<p>inducida por estrés), o resonancia magnética de perfusión ($\geq 12\%$ del miocardio).</p> <ul style="list-style-type: none"> • El participante está dispuesto a cumplir todos los aspectos del protocolo, incluyendo adherirse a la terapia médica y las visitas de seguimiento • El participante está dispuesto a otorgar su consentimiento informado por escrito • Edad ≥ 21 años
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF $< 35\%$ • Historia de estenosis principal izquierda no protegida $\geq 50\%$ en angiografía tomográfica computarizada coronaria previa (CCTA) o cateterismo cardiaco previo (si está disponible). • Hallazgo de “no CAD obstructivo” ($< 50\%$ de estenosis en todos los vasos epicárdicos importantes) en CCTA previo o cateterismo previo, realizado en los últimos 12 meses. • Anatomía coronaria ya conocida como no apta para PCI o CABG • Nivel inaceptable de angina a pesar de terapia médica máxima • Muy insatisfecho con el manejo médico de su angina • Historial de no cumplimiento con terapia médica • Síndrome coronario agudo en los últimos 2 meses • PCI o CABG en los últimos 12 meses • Derrame cerebral en los últimos 6 meses o hemorragia intracraneal en cualquier ocasión • Historial de taquicardia ventricular que haya requerido terapia para su control, o taquicardia ventricular sostenida sintomática. • Falla cardiaca clase III-IV en la escala NYHA al inicio, o hospitalización por exacerbación de falla cardiaca crónica en los últimos 6 meses • Cardiomiopatía dilatada no isquémica o hipertrófica • Enfermedad renal en fase terminal en diálisis o tasa de filtración glomerular (eGFR) $< 30\text{mL/min}$ • Enfermedad valvular severa o enfermedad valvular que probablemente requerirá cirugía en menos de 5 años • Alergia al contraste radiográfico que no pueda ser medicada

	<p>previamente, o cualquier anafilaxis previa al contraste radiográfico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mayor planeada que requiera de interrumpir la terapia antiplaquetaria doble • Expectativa de vida menor a 5 años debido a comorbilidad no cardiovascular • Embarazo (se sabe que está embarazada; a ser confirmado antes de CCTA y/o selección al azar, si es aplicable) • Paciente con eGFR 30-59 ml/min que, a juicio de su médico, probablemente tenga una significativa estenosis principal izquierda sin protección • Inscrito en otro ensayo que involucre un medicamento o dispositivo cardiaco no aprobado • Incapacidad de cumplir con el protocolo • Supera el límite de peso o tamaño para CCTO o cateterismo cardiaco en su ubicación
Criterio de valoración primario	Momento de la primera ocurrencia de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal
Criterios de valoración secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • Control de angina de acuerdo con la Escala de Frecuencia de Angina SAQ • Calidad de vida específica a la enfermedad de acuerdo a la Escala de Calidad de Vida SAQ • Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o derrame cerebral • Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardiaco con resucitación o hospitalización por angina inestable o falla cardiaca • Muerte por cualquier causa • Muerte cardiovascular • Infarto de miocardio no fatal • Paro cardiaco con resucitación • Hospitalización por angina inestable • Hospitalización por falla cardiaca • Derrame cerebral

	<ul style="list-style-type: none"> • Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, derrame cerebral, paro cardiaco con resucitación o hospitalización por angina inestable o falla cardiaca • Utilización, costo y eficiencia de recursos médicos
Agenda de evaluaciones	Filtro de pre-elegibilidad, visita CCTA, selección aleatoria, 1.5 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses y después cada 6 meses.
Duración del estudio	La inscripción se realizará a lo largo de unos 4 años con un seguimiento mínimo esperado de 18-24 meses y un seguimiento promedio de aproximadamente 4 años.
Comité de adjudicación de eventos clínicos	Los siguientes eventos serán adjudicados por un Comité de Adjudicación de Eventos Clínicos con información restringida para garantizar imparcialidad: muerte, infarto de miocardio, paro cardiaco con resucitación, hospitalización por angina inestable, hospitalización por falla cardiaca, derrame cerebral y ataque isquémico transitorio.
Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad	Un Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad independiente asesorará al NHLBI y estudiará a los líderes en aspectos de seguridad y del progreso general del estudio.
Consideraciones estadísticas	Se espera que una muestra de aproximadamente 8,000 participantes elegidos al azar proporcione más del 90% de probabilidades de detectar una reducción del 15% en la tasa primaria de eventos combinados en participantes asignados al azar a una estrategia INV comparada contra una estrategia CON.

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	11
2. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTO	Error! Bookmark not defined.
3. HIPÓTESIS	18
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	18
5. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
5.1 Flujo del estudio.....	20
5.2 Población del estudio	23
5.3 Criterios de inclusión/exclusión	23
5.3.1 Criterios previos al consentimiento informado	23
5.3.2 Criterios después de inscripción (consentimiento informado) y previos a la asignación aleatoria... 	24
6. PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO.....	Error! Bookmark not defined.
6.1 Estudio de imagen bajo estrés para calificación.....	26
6.2 Proceso de consentimiento informado.....	Error! Bookmark not defined.
6.3 Sistema Interactivo de Respuesta de Voz (IVRS) y Sistema Interactivo de Respuesta Vía Web (IXRS)	27
6.4 Verificación de isquemia en laboratorio base	28
6.5 Angiografía tomográfica computarizada coronaria (CCTA).....	28
7. ESTRATEGIAS DE MANEJO.....	29
7.1 Estrategia conservadora (CON)	30
7.2 Estrategia invasiva (INV).....	30
7.3 Terapia médica óptima (OMT)	30
7.3.1 Manejo de angina en participantes CON	30
7.3.2 Manejo de angina en participantes INV	31

7.4	Terapia de revascularización óptima (ORT)	31
7.4.1	Criterios para seleccionar PCI vs. CABG	32
7.4.2	Lineamientos para intervención coronaria percutánea óptima (PCI).....	32
7.4.3	Lineamientos para revascularización quirúrgica óptima	32
7.5	Maximizar adherencia a estrategia CON.....	33
7.6	Cateterismo en participantes asignados al azar a la estrategia CON	33
8.	REGISTROS Y ENCUESTAS AUXILIARES DE FILTRADO	Error! Bookmark not defined.
8.1	Registro de filtrado.....	Error! Bookmark not defined.
8.2	Encuesta de filtrado	35
9.	Evaluaciones de estudio.....	37
9.1	Examen de creatinina y embarazo	37
9.2	Exámenes estándar de sangre.....	37
9.3	Evaluaciones de criterio de valoración	37
9.4	Biomarcadores sanguíneos y biorepositorio genómico	37
9.5	Adherencia a medicación.....	38
9.6	Evaluación de estilo de vida.....	38
9.7	Evaluación de calidad de vida	38
9.8	Evaluación económica	39
10.	CALENDARIO DE EVALUACIONES	39
11.	ADJUDICACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS	52
12.	CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y PLAN DE ANÁLISIS.....	53
12.1	Determinación del tamaño de la muestra y potencia estadística.....	53
12.1.1	Consideraciones y suposiciones	53
12.1.2	Resumen de potencia y precisión	53
12.2	Plan de análisis estadístico	55
12.2.1	Análisis del criterio de valoración primario.....	55
12.2.2	Análisis de los criterios de valoración secundarios.....	56
12.2.3	Plan de contingencia para eventos insuficientes de criterio de valoración primario	56
12.2.4	Análisis de calidad de vida (QOL)	57
12.2.5	Análisis de economía de la salud	58
12.2.6	Análisis interino	58
13.	MANEJO DE DATOS Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS.....	61
13.1	Sistema de captura electrónica de datos (EDC).....	61
13.2	Manejo y calidad de datos	61
13.3	Confidencialidad y seguridad de los datos.....	61

13.4	Capacitación	62
13.5	Retención de registros.....	62
13.6	Manejo de datos económicos y de calidad de vida (EQOL)	62
14.	PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD	62
14.1	Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad	63
14.2	Riesgos y beneficios	63
14.3	Objetivos y fundamento del monitoreo de seguridad	65
14.4	Reporte de eventos adversos por parte de los investigadores.....	65
14.5	Eventos a monitorear	65
15.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	66
15.1	Cumplimiento con regulaciones y con la ética	67
15.2	Proceso de consentimiento informado.....	67
15.3	Responsabilidades del investigador y del IRB/IEC/REB.....	67
15.4	Enmiendas al protocolo	68
15.5	Terminación temprana del estudio	68
16.	ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	69
17.	ACCESO A DATOS.....	69
18.	POLÍTICA DE PUBLICACIONES: VISIÓN GENERAL.....	70
19.	LISTA DE REFERENCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFICIONES

ACC	Colegio Americano de Cardiología (por sus siglas en inglés)
ACE-I	Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
ACS	síndrome coronario agudo
AHA	Asociación Americana del Corazón
AST	aspartato-aminotransferasa
ALT	alanina-aminotransferasa
BARI 2D	Ensayo de Investigación de Revascularización con Angioplastía y Bypass para Diabetes tipo 2
CABG	injerto para bypass de arteria coronaria
CAD	enfermedad de la arteria coronaria
Cath	cateterismo cardiaco
CCC	Centro de Coordinación Clínica
CCS	Sociedad Cardiovascular Canadiense
CCTA	Angiografía tomográfica computarizada coronaria
CEC	comité de adjudicación de eventos clínicos
CK-MB	creatina quinasa MB
CL	Laboratorio base
CMR	resonancia magnética cardiaca
CON	Estrategia de manejo conservador (manejo inicial solamente con OMT, reservando cateterismo y revascularización para síntomas refractarios o eventos isquémicos agudos)
COURAGE	Ensayo de Evaluación de Resultados Clínicos Usando Revascularización y Medicamentos Agresivos (por sus siglas en inglés)
CV	cardiovascular
DASI	Índice de Estado de Actividad Duke
DNA	ácido desoxirribonucleico

DSMB	Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad
ECG	electrocardiograma
Echo	ecocardiografía
eCRF	formato electrónico de reporte de casos
EDC	captura electrónica de datos
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
ERES	firma electrónica
eGFR	tasa de filtración glomerular estimada
EQ-5D	medida de salud genérica autorreportada basada en preferencias, desarrollada por el Grupo EuroQol
EQOL	económico y de calidad de vida
EQOLCC	Centro de Coordinación EQOL
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
EU Directive	Directiva de Privacidad de Datos de la Unión Europea
FFR	reserva de flujo fraccional
HbA1c	hemoglobina A1c
HDL	lipoproteína de alta densidad
HF	falla cardíaca
HIPAA	Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros Médicos
ICC	Centro de Coordinación de Imágenes de Isquemia
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
IEC	comité de ética institucional
INV	estrategia de manejo invasivo (cateterismo con intención de realizar revascularización óptima más terapia médica óptima)
IRB	Consejo de Revisión Institucional
ISCHEMIA	Ensayo del Estudio Internacional de Efectividad Comparativa en Salud con Enfoques Médicos e Invasivos

IVRS	sistema interactivo de respuesta de voz
IVUS	ultrasonido intravascular
IXRS	sistema interactivo de respuesta vía web
LM CAD	enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda
LOT-R	Prueba de Orientación de Vida - Revisada
LVEF	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
MI	infarto de miocardio
MOE	margen de error
MOO	Manual de Operaciones
MPI	imagen por perfusión del miocardio
NHLBI	Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre
NIH	Institutos Nacionales de Salud
NINDS	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Derrames Cerebrales
NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York
OMT	terapia médica óptima
ORT	terapia de revascularización óptima
PACE	Evaluación y Asesoría para Ejercicio y Nutrición centrada en el Paciente
PCI	intervención coronaria percutánea
PET	tomografía de emisión de positrones
PHI	información médica protegida
PHQ-8	Cuestionario de Salud del Paciente-8
PI	Investigador principal
PIPEDA	Ley de Protección de Información Personal y Documentos Electrónicos
PSS	Escala de Estrés Percibido
REB	Consejo de Ética de la Investigación

RNA	ácido ribonucleico
SAC	centro de análisis estadístico
SAQ	Cuestionario de Angina de Seattle
SDCC	Centro de Coordinación de Datos y Estadísticas
SIHD	enfermedad cardíaca isquémica estable
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón simple
WHF	Federación Mundial del Corazón

ANTECEDENTES Y FUNDAMENTO

La enfermedad de la arteria coronaria (CAD) es la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo y afecta a 17.6 millones de estadounidenses, causando alrededor de 450,000 muertes en Estados Unidos cada año.¹ Globalmente, 7.2 millones de muertes son ocasionadas por CAD cada año.² Un enfoque invasivo a la evaluación y tratamiento de CAD es común, pero la evidencia de que este enfoque al manejo de la enfermedad tiene una influencia favorable en el resultado clínico en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable (SIHD) es obsoleta. En ensayos clínicos aleatorios realizados en la década de los 1970s, la revascularización quirúrgica (injertos para bypass de arteria coronaria [CABG]) mejoró la supervivencia en comparación con la terapia médica en pacientes con SIHD.³⁻⁶ Los beneficios eran más aparentes en subconjuntos con características anatómicas de alto riesgo. La relevancia de estos estudios para los pacientes actuales con SIHD no está clara por muchas razones. Más importante, la terapia médica efectiva probada en los ensayos más recientes para reducir eventos clínicos se usó de manera mínimo o no se usó en absoluto. Estas terapias incluyen aspirina, beta-bloqueadores, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) e intervenciones en el estilo de vida.⁷⁻¹⁷ Las altas dosis de estatinas, en particular, son agentes modificadores de la enfermedad y la prognosis. Más aún, en conjunto, se esperaría que estas terapias pudieran rendir ~50% de reducción relativa en el riesgo de eventos clínicos.^{9, 18-20} Por tanto, la continua relevancia de los hallazgos de CABG vs. ensayos médicos realizados en una época previa es, en el mejor de los casos, especulativa.

En la época contemporánea, la revascularización unida a la terapia médica vs. la terapia médica sola ha sido estudiada en varias poblaciones de pacientes. El ensayo de Tratamiento Quirúrgico para Falla Cardíaca Isquémica (STICH, por sus siglas en inglés) evaluó la mortalidad por cualquier causa para CABG vs. terapia médica sola en una cohorte de fallas cardíacas con alto riesgo de muerte, aquellos con HF severo, una fracción de eyección $\leq 35\%$ y enfermedad de la arteria coronaria. Estos pacientes son excluidos del ensayo ISCHEMIA. STICH no reportó diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa (el criterio de valoración primario) entre las dos estrategias de tratamiento ($P = 0.12$); CABG redujo la combinación de muerte y hospitalización CV.²¹ En un sub-estudio STICH, la viabilidad del miocardio no identificó a pacientes con un efecto diferente debido al tratamiento CABG, comparado con la terapia médica sola.²²

La Evaluación de Resultados Clínicos Usando Revascularización y Medicamentos Agresivos (COURAGE)²³ y el Ensayo de Investigación de Revascularización con Angioplastia y Bypass para Diabetes tipo 2 (BARI 2D)²⁴ demostraron que en pacientes con SIHD, predominantemente sin disfunción LV severa, una estrategia de manejo de revascularización más terapia médica óptima (OMT) no reduce el riesgo de muerte o MI, en comparación con la terapia médica óptima sola. Es importante notar que ambos ensayos clasificaron a los pacientes aleatoriamente después de un cateterismo cardíaco. El cateterismo es una prueba invasiva de diagnóstico que suele desencadenar una cascada terapéutica que involucra la revascularización.²⁵ Este fenómeno se atribuye, en parte, a la actitud común en pacientes y médicos de que las estenosis visualizadas necesitan ser “arregladas” y que un procedimiento

de revascularización prolongará sus vidas y/o evitará un infarto de miocardio, y no sólo aliviará la angina.²⁶⁻²⁸ Por lo tanto, la decisión de proceder con la revascularización a menudo depende más de la factibilidad anatómica que de evidencia de que la revascularización tiene beneficios clínicos.^{26, 28} La suposición inherente de este enfoque es que la revascularización coronaria de estenosis limitadoras de flujo evitará o reducirá los eventos clínicos. Esta suposición no es válida, con base en los resultados de ensayos aleatorios modernos.

La isquemia moderada a severa es un indicador de un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.²⁹ Aún no está claro si el mayor riesgo asociado con una mayor magnitud de isquemia se relaciona con los efectos adversos de la isquemia, la oclusión de estenosis severas que causan la isquemia, o si la isquemia más severa es simplemente un indicador de arteriosclerosis más extensa y placas más vulnerables. Las placas vulnerables, que en sí mismas pueden no limitar el flujo, son sitios más comunes de ruptura de placas y trombosis y causan infartos al miocardio más que las estenosis severas.³⁰⁻³³ Sin embargo, placas individuales con estenosis severas tienen más probabilidades de obstruirse que placas con estenosis menos severa.³⁴ El poder de la cascada diagnóstica-terapéutica presenta retos para traducir ampliamente los resultados de COURAGE y BARI 2D a la práctica. En ambos ensayos, la clasificación aleatoria de los pacientes después de haber visualizado su anatomía coronaria hace pensar que muchos pacientes con las lesiones más severas y tratables quizá no fueron incluidos, sino que fueron revascularizados preventivamente mientras se realizaba el cateterismo, excluyendo así un importante grupo de alto riesgo del estudio prospectivo riguroso. Aunque el hallazgo de que la pronta revascularización en pacientes estables no previene la muerte o el infarto de miocardio sugiere que el cateterismo quizá no sea necesario en esta cohorte de pacientes, la conclusión no es válida debido al diseño del protocolo de estos dos importantes ensayos.

Los datos observados sugieren que la revascularización temprana se asocia con una menor probabilidad de muerte y de infarto de miocardio en pacientes que presentan isquemia al menos moderada en imágenes por perfusión miocárdica (MPI),³⁵⁻³⁷ pero este concepto nunca se ha probado completamente en un ensayo clínico prospectivo aleatorio. Dentro de un pequeño (n=314) sub-estudio nuclear de pacientes que tenían exámenes de perfusión bajo estrés inicial y de seguimiento a los 6-18 meses en el estudio COURAGE, hubo 105 pacientes con isquemia al menos moderada en el examen inicial, medido por MPI en un laboratorio base. Entre estos 105 pacientes, hubo una reducción significativamente mayor en isquemia asociada con PCI y OMT que con OMT sólo en MPIs de seguimiento.³⁸ Para grupos con PCI y OMT combinado, la tasa de mortalidad o infarto de miocardio a lo largo de 3.6 años fue de 16% para quienes experimentaron reducción de la isquemia, comparada con 34% para quienes no mostraron reducción significativa de la isquemia en MPIs de seguimiento. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los beneficios de una estrategia invasiva en pacientes con SIHD tienen más probabilidades de ser observados en pacientes que tengan isquemia al menos moderada. En contraste, un análisis de COURAGE más reciente y aún no publicado que estudia los resultados *por tratamiento* de 189 pacientes con isquemia al menos moderada en MPIs iniciales medidos por un laboratorio base, sin importar los resultados de un estudio de seguimiento, no mostraron reducción en la muerte/infarto de miocardio (PCI y OMT vs. OMT

24% vs. 21% respectivamente, tasa de riesgo [HR] 1.19, intervalo de confianza [CI] de 95%, 0.65-2.18). La misma ausencia de beneficios para PCI se demostró para una cohorte mayor de 468 pacientes con isquemia moderada o severa *determinada en el sitio* en el estudio inicial.

Datos de 9 reportes que representan a 5,833 pacientes sugieren que sólo del 35 al 65% de los pacientes con isquemia moderada o severa en MPI son referidos para cateterismo, reflejando equiponderación (equipoise) en la comunidad.³⁹⁻⁴⁷ Actualmente no se sabe si las tasas de uso para cateterismo y revascularización son adecuadas para el manejo óptimo de los pacientes. Los resultados de COURAGE y BARI 2D son extremadamente valiosos para los médicos que tratan a pacientes con SIHD. Sin embargo, un ensayo médico para determinar el manejo óptimo uniforme de pacientes con SIHD de más alto riesgo no podía realizarse antes de que los resultados de COURAGE y BARI 2D estuvieran disponibles. La isquemia moderada o severa es un indicador de mayor riesgo de muerte, pero ningún ensayo clínico bien diseñado de pacientes con este grado de isquemia ha estudiado si una estrategia invasiva mejora los resultados clínicos y la calidad de vida. Dados los beneficios clínicos potenciales de la revascularización por un lado, y los significativos costos de una estrategia invasiva por el otro, es de importancia crítica resolver este asunto. Los resultados de ISCHEMIA tendrán implicaciones profundas para los lineamientos, políticas de salud y práctica clínica.

HIPÓTESIS

Un enfoque invasivo (INV) de cateterismo cardiaco temprano como rutina con la intención de tener revascularización óptima adicional al OMT reducirá la incidencia de eventos cardiovasculares adversos importantes en un período promedio de aproximadamente 4 años en participantes con SIHD y isquemia al menos moderada en comparación con un enfoque inicial conservador (CON) de OMT sólo, reservando el cateterismo para síntomas de angina refractaria, síndrome coronario agudo, falla cardiaca isquémica aguda o paro cardiaco con resucitación.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario del ensayo ISCHEMIA es determinar si una estrategia invasiva de cateterismo temprano rutinario seguido por revascularización óptima, adicional a la OMT, reducirá el criterio de valoración combinado primario de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal en participantes con SIHD y isquemia al menos moderada a lo largo de un seguimiento promedio de aproximadamente 4 años en comparación con una estrategia inicial conservadora de OMT sola, con el cateterismo reservado para síntomas de angina refractaria, síndrome coronario agudo, falla cardíaca isquémica aguda o paro cardíaco con resucitación.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios son comparar los siguientes resultados clínicos y económicos en participantes asignados al azar a estrategias INV o CON.

- Control de angina, medido en la escala de Frecuencia de Angina del Cuestionario de Angina de Seattle (SAQ)
- Calidad de vida específica a la enfermedad, medida por la Calidad de Vida SAQ
- Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o derrame cerebral
- Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco con resucitación o hospitalización por angina inestable o falla cardíaca
- Muerte por cualquier causa
- Muerte cardiovascular
- Infarto de miocardio no fatal
- Paro cardíaco con resucitación
- Hospitalización por angina inestable
- Hospitalización por falla cardíaca
- Derrame cerebral
- Combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, derrame cerebral, paro cardíaco con resucitación o hospitalización por angina inestable o falla cardíaca
- Utilización, costo y eficiencia de recursos médicos

DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo ISCHEMIA es un estudio internacional aleatorio de efectividad comparativa. Aproximadamente 8,000 participantes en aproximadamente 500 sitios de todo el mundo con SIHD e isquemia por lo menos moderada en imágenes bajo estrés serán asignados al azar en proporción 1:1 a las estrategias INV o CON.

Flujo del estudio

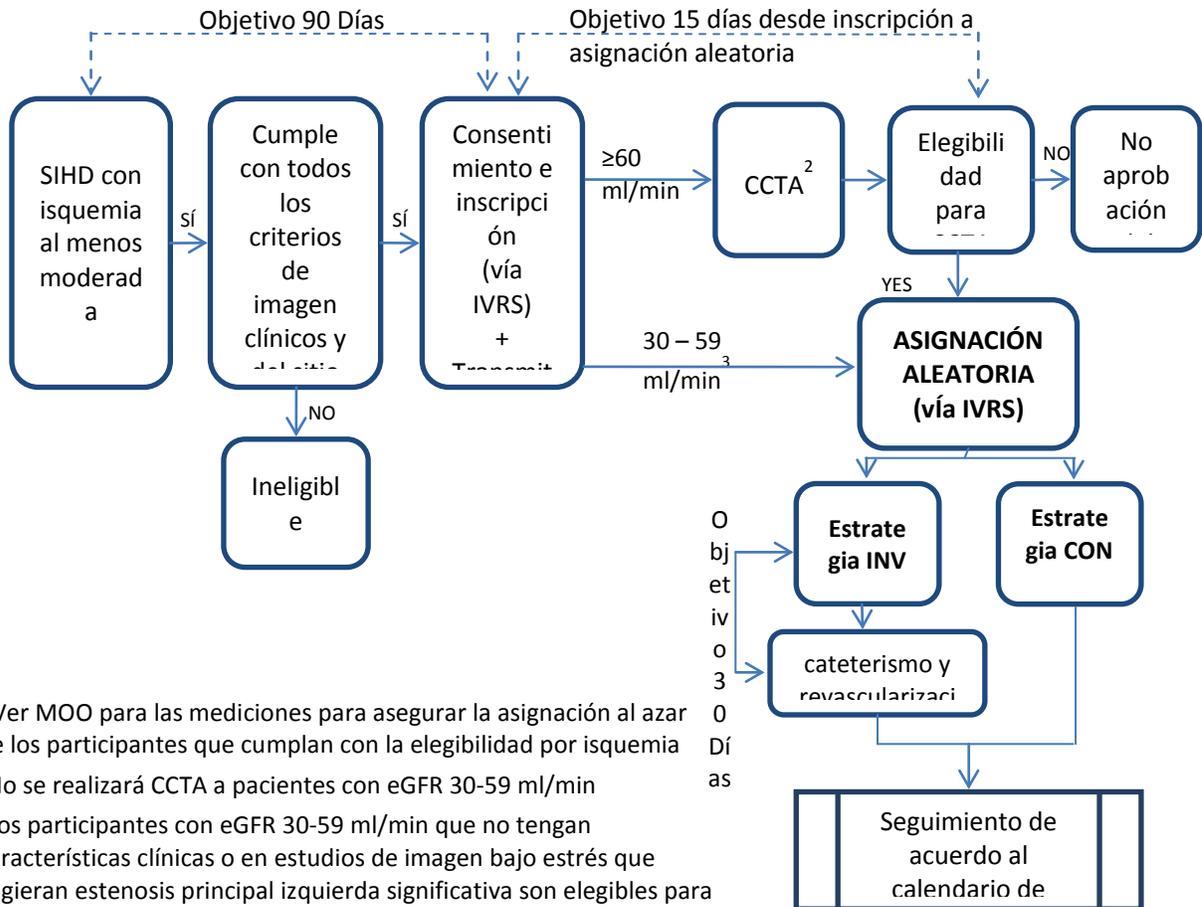
Ver figura 1 para detalles. Los pacientes serán filtrados después de realizar pruebas de estrés indicadas clínicamente, pero antes del cateterismo. Los pacientes con isquemia al menos moderada en imágenes bajo estrés (ver sección 6.1) serán identificados y seleccionados en base a criterios clínicos de inclusión/exclusión (ver sección 5.3). Los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de isquemia (interpretados en sitio) y que estén interesados en participar en el ensayo serán inscritos firmando un formato de consentimiento informado y recibiendo un número de estudio por medio del sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) o del sistema interactivo de respuesta vía web (IXRS) (ver sección 6.3). Las imágenes de pruebas de estrés serán transferidas al laboratorio central de imágenes de manera electrónica para todos los participantes inscritos (ver Figura 1). Todos los participantes con eGFR ≥ 60 ml/min recibirán un CCTA a ciegas. Las imágenes del CCTA también se transferirán electrónicamente al laboratorio central de CCTA para su interpretación. Los CCTAs sólo serán interpretados por el laboratorio central de CCTA y NO en el sitio. El participante, el médico del participante y el sitio no tendrán acceso a los resultados del CCTA a menos que el laboratorio central determine que los resultados revelan: 1) estenosis sin protección de la arteria coronaria principal izquierda (definida como $\geq 50\%$ y sin un bypass previo); 2) ninguna lesión obstructiva ($\geq 50\%$) en alguna arteria coronaria principal; o 3) hallazgos incidentales de importancia clínica, como un aneurisma aórtico o sospecha de neoplasia. En caso de cualquiera de estos tres hallazgos, el participante no será elegible para continuar en el estudio, y estos resultados serán comunicados al sitio. Las imágenes entonces se entregarán al sitio para su uso clínico. Todos los participantes que cumplan con los criterios de elegibilidad CCTA (ver sección 6.5) serán entonces asignados al azar a la estrategia INV o CON por medio del sistema IVRS/IXRS.

Los participantes con eGFR de 30-59 ml/min no recibirán un CCTA debido al mayor riesgo de desarrollar nefropatías inducidas por el contraste. Los participantes con eGFR de 30-59 ml/min que, de acuerdo con el médico del participante, tengan poca probabilidad de sufrir estenosis principal izquierda significativa sin protección, pasarán directamente a la selección al azar. (Los pacientes con eGFR < 30 ml/min no son elegibles para el ensayo). Los pacientes con eGFR 30-59 ml/min no serán inscritos en el estudio si el médico del paciente sospecha estenosis principal izquierda significativa basado en hemodinámica bajo estrés, ECG y resultados de estudios de imagen.

Los pacientes que sean considerados elegibles para la asignación al azar deberán ser asignados antes de 15 días del consentimiento, y los pacientes asignados al azar a la estrategia INV deberán recibir cateterismo dentro de los 30 días a partir de su asignación, con

aplicación de terapia óptima de revascularización (ORT) poco después, según resulte apropiado. Los participantes serán inscritos a lo largo de aproximadamente 4 años. Los participantes asignados al azar recibirán seguimiento en promedio durante aproximadamente 4 años. El período mínimo de seguimiento para participantes asignados al azar será de aproximadamente 18-24 meses a partir de la asignación al azar del último participante. Un calendario de evaluaciones está disponible en la [sección 10](#).

Figura 1 Diagrama de flujo del estudio



Población del estudio

Pacientes con SIHD e isquemia al menos moderada en imágenes bajo estrés. SIHD es sinónimo de enfermedad de la arteria coronaria estable, y se refiere a pacientes con enfermedad de la arteria coronaria que están clínicamente estables (es decir, que no están en una fase inestable, como en síndrome coronario agudo).

Criterios de inclusión/exclusión

El filtro de acuerdo a criterios de inclusión/exclusión se realizará en dos fases. Primero, los criterios clínicos y de isquemia en el sitio local se usarán para obtener el consentimiento informado; y segundo, después de obtener el consentimiento informado pero antes de la asignación aleatoria, se evaluarán los criterios de elegibilidad para CCTA. Los laboratorios base de imágenes bajo estrés trabajarán con los sitios para asegurar la aleatoriedad de los pacientes con isquemia al menos moderada.

5.2.1 Criterios previos al consentimiento informado

Los pacientes serán filtrados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión (previo al consentimiento informado)

1. Isquemia al menos moderada en estudios de imagen bajo estrés (Ver [Tabla 1](#))
2. El participante está dispuesto a otorgar su consentimiento informado
3. Edad \geq 21 años

Exclusión (previo al consentimiento informado)

1. LVEF $<$ 35%
2. Historia de estenosis principal izquierda no protegida \geq 50% en angiografía tomográfica computarizada coronaria previa (CCTA) o cateterismo cardiaco previo (si existe).
3. Hallazgo de "no CAD obstructivo) ($<$ 50% de estenosis en todos los vasos epicárdicos importantes) en CCTA previo o cateterismo previo, realizado en los últimos 12 meses.
4. Anatomía coronaria ya conocida como no apta para PCI o CABG
5. Nivel inaceptable de angina a pesar de terapia médica máxima
6. Muy insatisfecho con el manejo médico de su angina
7. Historial de no cumplimiento con terapia médica
8. Síndrome coronario agudo en los últimos 2 meses
9. PCI o CABG en los últimos 12 meses
10. Derrame cerebral en los últimos 6 meses o hemorragia intracraneal en cualquier ocasión

11. Historial de taquicardia ventricular que haya requerido terapia para su control, o taquicardia ventricular sostenida sintomática.
12. Falla cardíaca clase III-IV en la escala NYHA al inicio, o hospitalización por exacerbación de falla cardíaca crónica en los últimos 6 meses
13. Cardiomiopatía dilatada no isquémica o hipertrófica
14. Enfermedad renal en fase terminal en diálisis o tasa de filtración glomerular (eGFR) <30ml/min
15. Enfermedad valvular severa o enfermedad valvular que probablemente requerirá cirugía en menos de 5 años
16. Alergia al contraste radiográfico que no pueda ser medicada previamente, o cualquier anafilaxis previa al contraste radiográfico
17. Cirugía mayor planeada que requiera de interrumpir la terapia antiplaquetaria doble
18. Expectativa de vida menor a 5 años debido a comorbilidad no cardiovascular
19. Embarazo (se sabe que está embarazada; a ser confirmado antes de CCTA y/o selección al azar, si es aplicable)
20. Paciente con eGFR 30-59 ml/min que, a juicio de su médico, probablemente tenga una significativa estenosis principal izquierda sin protección
21. Inscrito en otro ensayo que involucre un medicamento o dispositivo cardíaco no aprobado
22. Incapacidad de cumplir con el protocolo
23. Supera el límite de peso o tamaño para CCTA o cateterismo cardíaco en su ubicación

5.2.2 Criterios después de inscripción (consentimiento informado) y previos a la asignación aleatoria

Los participantes que otorguen su consentimiento informado y que sean clínicamente elegibles serán registrados a través del sistema IVRS/IXRS. Serán considerados inscritos y se someterán a una medición de isquemia por el laboratorio base de imagen bajo estrés y a un estudio a ciegas de CCTA (si su eGFR \geq 60 ml/min). Los participantes que cumplan con los siguientes criterios de exclusión no pasarán a la asignación aleatoria:

Exclusión (después del consentimiento informado y antes de la asignación aleatoria)

1. Embarazo (se requiere prueba de embarazo negativa antes del CCTA para mujeres premenopáusicas)
2. Estenosis principal izquierda \geq 50% (no protegida) en CCTA
3. Hallazgo de “no enfermedad obstructiva de la arteria coronaria” (<50% estenosis) en todos los vasos epicárdicos importantes en CCTA

4. Hallazgos incidentales de importancia clínica en CCTA (por ejemplo, masa pulmonar sospechosa de malignidad; ver MOO para detalles)
5. Desarrollo en el intervalo de un criterio de exclusión clínica o de un evento de criterio de valoración primario o secundario.

PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

Estudio de imagen bajo estrés para calificación

Las siguientes modalidades de pruebas de imagen bajo estrés serán permitidas para inclusión usando estrés por ejercicio o farmacológico:

- Imagen por perfusión nuclear (tomografía computarizada por emisión de fotón simple [SPECT] o tomografía de emisión de positrones [PET])
- Ecocardiografía (Eco)
- Resonancia magnética cardiaca (CMR)

Las pruebas bajo estrés que no sean de imagen (sólo ECG) no serán permitidas para determinar elegibilidad. Los criterios para isquemia al menos moderada con cada modalidad de imagen se enlistan en la [Tabla 1](#). Las pruebas bajo estrés que documenten la elegibilidad pueden ser realizadas antes o después de que la terapia médica para SIHD haya sido iniciada y ajustada. De manera similar, los participantes que ya estén recibiendo terapia médica para SIHD pueden haber o no tomado ya sus medicamentos en el día el estudio de imagen bajo estrés para documentar su elegibilidad, de manera consistente con las prácticas clínicas comunes.^{36, 37} Una línea de ayuda de 24 horas, 7 días a la semana estará disponible para los sitios para ayudarles a determinar la elegibilidad, inscripción y adherencia al protocolo.

Tabla 1: Criterios para isquemia al menos moderada por modalidad de prueba de imagen bajo estrés

Modalidad de prueba de imagen	Criterio diagnóstico
Perfusión nuclear vía SPECT o PET	≥10% del miocardio isquémico
Eco	≥3/16 segmentos con acinesia o hipocinesia severa inducida por estrés
CMR	perfusión: ≥12% del miocardio isquémico y/o movimiento de la pared: ≥3/16 segmentos con acinesia o hipocinesia severa inducida por estrés

SPECT=tomografía computarizada por emisión de fotón simple, PET=tomografía de emisión de positrones; Echo=ecocardiografía; CMR=resonancia magnética cardiaca

Proceso de consentimiento informado

El estudio será explicado al participante potencial por el investigador o la persona que él o ella designe. El participante potencial en el estudio recibirá un tiempo adecuado para leer la forma de

consentimiento escrito. El investigador o la persona que designe estarán dispuestos a responder preguntas sobre el estudio, incluyendo procedimientos, riesgos y alternativas. La forma de consentimiento informado será firmada y fechada por el paciente de acuerdo con las regulaciones locales.

Además, se pedirá a los participantes potenciales que consientan a otorgar una muestra para el biorepositorio, y a permitir el uso de la muestra del biorepositorio para pruebas genéticas (DNA). Los participantes potenciales en el estudio serán informados de que rehusarse a participar en la porción de biomarcadores o de pruebas genéticas del estudio no impedirá que participen en el estudio principal. Se entregará una copia de la forma de consentimiento firmada al participante y el original se almacenará de manera segura con los registros de investigación de cada participante.

El consentimiento específico se obtendrá antes de que se realice cualquier procedimiento ordenado por el protocolo (incluyendo el CCTA) que requiera consentimiento. El consentimiento permitirá que la información médica protegida (PHI) sea transferida al Centro de Coordinación Clínica (CCC) y/o a la organización regional de investigación que sirva como centro de coordinación en el país/región, a menos que la transferencia esté prohibida por reglamentos. Esto permitirá que otro sitio dentro de ese país o el CCC den seguimiento a los participantes si un sitio cierra o no puede continuar con el seguimiento por cualquier razón, y que consulten el estatus vital. Se seguirán los reglamentos de privacidad en todos los países (por ejemplo, la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros Médicos [HIPAA] en Estados Unidos; la Ley de Protección de Información Personal y Documentos Electrónicos [PIPEDA] en Canadá; la Directiva de Privacidad de Datos de la Unión Europea [Directiva de la UE]). Sólo para los participantes en Norteamérica, la PHI también será enviada al EQOLCC.

Sistema Interactivo de Respuesta de Voz (IVRS) y Sistema Interactivo de Respuesta vía Web (IXRS)

La inscripción y asignación aleatoria se realizarán mediante contacto con el IVRS o IXRS. Cuando un participante que cumpla con los criterios clínicos determinados por el sitio y de imagen bajo estrés haya otorgado su consentimiento informado, el coordinador del estudio o el investigador en el sitio llamará al IVRS o se conectará al IXRS para recibir un número de identificación del participante. En este momento el participante es registrado como *inscrito*.

Se proporcionarán varias opciones de idioma para sitios internacionales que usen IVRS/IXRS. Para eliminar cualquier error de transcripción manual, IVRS/IXRS se programará para transferir los datos del participante y su número de identificación de manera electrónica para crear el expediente del participante dentro del sistema de captura electrónica de datos (EDC).

Para asignar aleatoriamente al participante, el coordinador del estudio o el investigador llamarán a IVRS o se conectará a IXRS por segunda vez. Los sujetos que cumplan con todos los criterios de inclusión/exclusión clínicos, del sitio y del laboratorio base serán entonces asignados de manera aleatoria a la estrategia INV o CON y se registrarán como *asignados aleatoriamente*. Esta información se transmitirá al expediente electrónico del participante dentro del sistema EDC.

Se proporcionará información detallada acerca de la inscripción y asignación aleatoria en el MOO y en materiales específicos del IVRS/IXRS.

Verificación de isquemia en laboratorio base

Los estudios de imagen bajo estrés para todos los participantes se transferirán electrónicamente a los laboratorios base de imagen apropiados después de la inscripción del paciente al estudio. El laboratorio base revisará e interpretará el grado de isquemia. Un motivo de esta revisión en el laboratorio base es asegurarse de que los participantes inscritos en este estudio tengan isquemia al menos moderada. Con base en el desempeño en la interpretación de los estudios que cumplan con la definición de isquemia al menos moderada, los laboratorios base de imagen certificarán que los sitios pueden pasar a los participantes al siguiente paso, el estudio CCTA (o la asignación aleatoria, en caso de que el eGFR sea de 30-59 ml/min). (Ver MOO).

Angiografía tomográfica computarizada coronaria (CCTA)

Se realizará una angiografía tomográfica computarizada coronaria (CCTA) a todos los participantes con eGFR ≥ 60 ml/min para identificar y excluir a los participantes con estenosis principal izquierda obstructiva (definida como $\geq 50\%$ de estenosis sin protección) y a participantes sin estenosis coronarias obstructivas (con $< 50\%$ de estenosis en todos los vasos coronarios epicárdicos). El personal del estudio no verá el CCTA; sólo el laboratorio base de CCTA interpretará los resultados y los sitios serán ciegos a los resultados del estudio. El estudio y su interpretación no se almacenarán en el sistema de imagen clínico local. Los participantes con eGFR de 30-59 ml/min no recibirán un CCTA debido al mayor riesgo de desarrollar nefropatías inducidas por el contraste. En esta sub-población, los participantes pueden asignarse aleatoriamente si el médico tratante no sospecha que exista estenosis principal izquierda significativa sin protección con base en los resultados de la prueba de estrés, incluyendo la parte de imagen. Sin embargo, si se sospecha una estenosis principal izquierda importante, estos participantes no serán inscritos en el estudio.

Se usarán técnicas para reducir la radiación. Prescribiremos protocolos de adquisición de imágenes estandarizados específicos a cada paciente que permitan CCTAs de alta calidad con una baja dosis de radiación. Los métodos de reducción de la radiación incluirán modulación de dosis en ECG, voltaje en el tubo basado en peso, minimización de la cobertura en el eje Z, limitación del campo visual y control automático de exposición. Es importante notar que todas estas técnicas de reducción de dosis son aditivas, pueden ser programadas en un sólo protocolo por defecto y están disponibles en todos los escáneres CT en línea con 64 detectores o más. El grupo de investigación ha evaluado la eficacia de las técnicas combinadas de reducción de dosis y se encontró una reducción $> 90\%$ en la dosis de radiación biológica (1-2 mSv) sin comprometer la calidad de la imagen o la exactitud del diagnóstico.⁴⁸⁻⁵² Cada sitio recibirá un manual conciso y fácil de comprender y un video instructivo, preparados para este ensayo, explicando cómo obtener imágenes CCTA de alta calidad con una baja dosis de radiación. Para escáneres más nuevos, emplearemos algoritmos adicionales de reducción de dosis incluyendo disparo prospectivo de ECG, minimización de acolchado y técnicas de reconstrucción iterativa.

El laboratorio base CCTA interpretará las imágenes y los sitios serán notificados de si el participante es o no elegible debido a estenosis significativa sin protección de la arteria coronaria

principal izquierda o a la ausencia de estenosis obstructivas. No se revelarán más detalles de la anatomía al participante, los médicos tratantes o al sitio, a menos que el participante no sea elegible para la asignación aleatoria. Los participantes con hallazgos incidentales de importancia clínica (como aneurisma aórtico o posibles neoplasias, ver MOO para detalles) no serán asignados aleatoriamente y la interpretación de la tomografía computarizada, incluyendo la anatomía coronaria, se entregará a los médicos tratantes. Adicionalmente, puede haber hallazgos en la tomografía de potencial importancia clínica que no excluyan a pacientes del estudio, como pequeños nódulos en los pulmones. En tales casos, los médicos tratantes recibirán acceso local a los estudios y se les animará a que los revisen.

Si un participante que haya consentido al ensayo no es asignado aleatoriamente después del CCTA, a pesar de haber sido confirmado como elegible por el laboratorio base de CCTA, se investigará el mantenimiento de la ceguera a los datos del investigador.

Los participantes que cumplan con la elegibilidad clínica, de isquemia y de CCTA (o el juicio del médico para participantes con eGFR de 30-59 ml/min) serán asignados aleatoriamente a la estrategia INV o CON por medio del sistema IVRS/IXRS. El tiempo estimado para asignar aleatoriamente a un participante después de obtener su consentimiento es de 15 días (ver Figura 1).

ESTRATEGIAS DE MANEJO

Tabla 3. Componentes de las estrategias de manejo CON y INV

CON (Sección 7.1)	INV (Sección 7.2)
<ul style="list-style-type: none">• Terapia médica óptima (OMT; incluye manejo de angina) (Sección 7.3)• Cateterismo cardiaco provisional (Sección 7.6)	<ul style="list-style-type: none">• Terapia médica óptima (OMT; incluye manejo de angina) (Sección 7.3)• Cateterismo cardiaco• Terapia de revascularización óptima (ORT) (Sección 7.4)

Estrategia conservadora (CON)

En participantes asignados aleatoriamente a la estrategia CON, **se usará un manejo inicial solamente con OMT** (descrito abajo). Un principio fundamental de la estrategia CON es restringir el cateterismo a participantes que no respondan a OMT, es decir, aquellos que experimenten un síndrome coronario agudo, falla cardiaca isquémica aguda o paro cardiaco con resucitación o que tengan angina que sea refractaria a la terapia médica máxima. En tales participantes que requieran cateterismo durante el seguimiento, la revascularización debe realizarse usando los principios de la terapia de revascularización óptima, como se explica más abajo.

Estrategia invasiva (INV)

En participantes asignados aleatoriamente a la estrategia INV, **se realizará un manejo inicial con cateterismo, con revascularización subsiguiente**, conforme resulte apropiado, en base a la anatomía coronaria y a otras consideraciones clínicas. Se seguirán los principios de la terapia de revascularización óptima (descritos abajo). Además, **todos los participantes INV recibirán OMT como se explica abajo**.

Terapia médica óptima (OMT)

La OMT consistirá en prevención secundaria completa e intensiva, con intervención farmacológica y de estilo de vida aplicadas de la misma manera a ambos grupos de tratamiento usando regímenes personalizados de tratamiento basados en algoritmos de "tratamiento para el objetivo" y bajo supervisión del investigador principal en el sitio y en conjunto con el médico primario y/o cardiólogo del participante. El equipo de investigación, en colaboración con los médicos tratantes del participante, implementarán cambios en la terapia médica de acuerdo con las recomendaciones de los lineamientos. El equipo de investigación recibirá los resultados de pruebas de laboratorio rutinarias realizadas por el médico del participante y que reflejen objetivos secundarios de

prevención, y proporcionarán los resultados de cualquier examen realizado por la prueba al médico del participante. Las intervenciones conductuales se enfocarán en dejar de fumar, nutrición, actividad física, control de peso y adherencia a medicamentos. Las intervenciones farmacológicas incluirán medicamentos anti-aterotrombóticos y anti-isquémicos. Los objetivos mínimos de la OMT serán los recomendados para pacientes de SIHD por organizaciones nacionales/internacionales (por ejemplo, el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón, la Sociedad Europea de Cardiología y la Organización Mundial de la Salud). Los detalles de esta estrategia se proporcionan en el MOO y se actualizarán conforme sea necesario en el curso del ensayo.

7.2.1 Manejo de angina en participantes CON

El manejo médico de la angina en participantes CON se intensificará de acuerdo con el algoritmo de tratamiento de angina de ISCHEMIA (ver MOO). El objetivo para todos los participantes CON es controlar la angina de tal modo que los participantes reporten una buena calidad de vida en lo que se refiere a la angina. Si el nivel de angina es inaceptable para el participante a pesar de recibir la máxima terapia médica, se recomienda el cateterismo y posible revascularización, consistentes con una buena atención médica.

7.2.2 Manejo de angina en participantes INV

Los participantes asignados aleatoriamente a la estrategia INV que experimenten angina después de la revascularización pueden ser tratados médicamente, de acuerdo con el algoritmo de tratamiento de angina de ISCHEMIA (ver MOO). El objetivo para todos los participantes INV es controlar la angina de tal modo que los participantes reporten una buena calidad de vida en lo que se refiere a la angina. A diferencia del enfoque con los participantes CON, se podrán realizar cateterismos y revascularizaciones de manera repetida sin antes maximizar la terapia médica en los participantes INV.

Terapia de revascularización óptima (ORT)

La terapia de revascularización óptima se realizará en base a los hallazgos del cateterismo diagnóstico y de la información clínica relevante. Aunque la selección de PCI vs. CABG (o de solamente terapia médica en casos de arterias coronarias normales, enfermedad de vasos pequeños difusos, etc.) se dejará a la discreción del equipo tratante de acuerdo a los estándares y experiencia locales, varios principios generales deberán seguirse:

- La modalidad de revascularización seleccionada debe tener la mayor probabilidad de aliviar de manera segura y efectiva la isquemia significativa en todos los territorios viables del miocardio de tamaño por lo menos moderado.
- Las decisiones acerca de pruebas de viabilidad y las decisiones de revascularización basadas en tales pruebas deben basarse en prácticas clínicas de rutina.
- La revascularización debe realizarse con el objetivo de aliviar todas las áreas con isquemia significativa, es decir, isquemia que sería detectada con estudios de imagen no invasivos.

- Antes de seleccionar la modalidad de revascularización, los territorios isquémicos deben ser identificados con base en los resultados de exámenes no invasivos, angiografía y, en casos específicos, FFR (como se explica en el MOO).

Los detalles del ORT se proporcionan en el MOO y se actualizarán, conforme sea necesario, en el curso del ensayo.

7.3.1 Criterios para seleccionar PCI vs. CABG

En general, la decisión entre PCI y CABG será determinada de acuerdo con los estándares y prácticas hospitalarios locales. Los lineamientos de las asociaciones profesionales y los criterios de propiedad deben ser incorporados en el proceso de decisión. Es deseable que el Equipo Cardíaco del estudio (cardiólogo intervencionista y cirujano cardíaco) hablen acerca de cada caso después de un angiograma diagnóstico para alcanzar un consenso respecto a la mejor técnica de revascularización.

Se reconoce, sin embargo, que en algunos casos de enfermedad coronaria no compleja la realización de PCI “ad hoc” después de la angiografía diagnóstica puede ser preferida por participantes y médicos. Siempre que sea posible, el Equipo Cardíaco debe registrar la opinión de cada participante respecto al mejor método de revascularización, alcanzando consensos cuando sea posible y registrando los desacuerdos si no es posible.

Se proporcionan detalles en el MOO.

7.3.2 Lineamientos para intervención coronaria percutánea óptima (PCI)

La PCI debe ser realizada de manera considerada óptima por los estándares y lineamientos contemporáneos. La estrategia para el procedimiento, selección de dispositivos, terapia médica adjunta, preparación previa al procedimiento, atención posterior al procedimiento y servicios de soporte, y la experiencia del operador y del centro médico son, todas, áreas en las que se requiere un desempeño óptimo. Los detalles de esto se proporcionan en el MOO y se actualizarán conforme sea necesario en el curso del ensayo.

7.3.3 Lineamientos para Revascularización Quirúrgica Óptima

El término CABG óptima se reserva para un enfoque completo hacia la revascularización quirúrgica que minimice el riesgo periprocedural y optimice los resultados a corto y largo plazo respecto a la naturaleza progresiva de la enfermedad cardíaca arteriosclerótica. Esto va mucho más allá de los aspectos técnicos intraoperativos de la revascularización quirúrgica.

Los principios para la CABG óptima incluyen:

- Evaluación y medición exacta de potenciales participantes CABG
- Revascularización completa (criterios anatómicos y fisiológicos)
- Optimizar el manejo intraoperativo, incluyendo la protección al miocardio
- Minimizar lesiones asociadas a órganos y sistemas
- Maximizar la oportunidad para la permeabilidad a largo plazo de injertos

- Optimizar la prevención secundaria de enfermedad cardiaca arteriosclerótica después de CABG.

Se proporcionan detalles de esto en el MOO.

Maximizar adherencia a estrategia CON

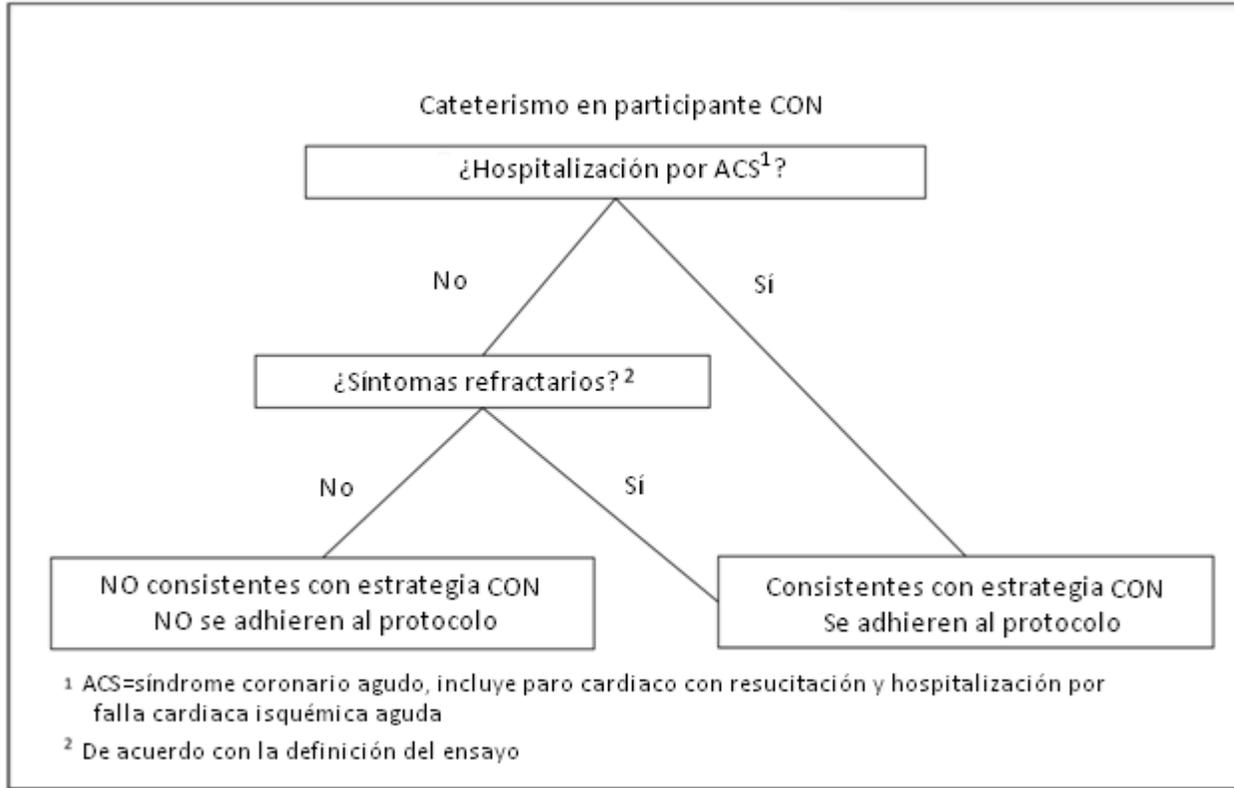
La adherencia a una estrategia CON implica que todos los participantes CON recibirán OMT y que ninguno de ellos reciba cateterismo o revascularización a menos que 1) tengan un síndrome coronario agudo, paro cardiaco con resucitación o falla cardiaca isquémica aguda o 2) tengan angina inaceptable que sea refractaria a la máxima terapia médica (ver MOO para la definición y manejo recomendado de la angina refractaria). Los cateterismos realizados por cualquier otra razón, incluyendo un cambio de opinión del médico o del participante, no son adherentes a la estrategia CON y se consideran una violación del protocolo. Todas las violaciones del protocolo serán reportadas siguiendo los lineamientos proporcionados en el MOO y pueden requerir notificación al IRB local, dependiendo de los reglamentos locales.

Se pide a los investigadores no realizar pruebas de estrés para monitorear participantes que estén clínicamente estables. Los lineamientos para evitar cruces en participantes cuyos síntomas empeoren en ausencia de ACS pueden encontrarse en el MOO. En breve, si la angina empeora, se intensificará la terapia médica. Si los síntomas son refractarios a la terapia médica máxima, o si se vuelven inestables, los participantes deben recibir cateterismo. Los investigadores en sitio proporcionarán documentación, incluyendo la intensidad actual de la terapia médica, ritmo cardiaco, presión sanguínea y un nuevo SAQ para documentar la necesidad del cateterismo. Los sitios deben llamar a la línea de ayuda de 24 horas cuando se considere un cateterismo electivo, y deben llenar un formato.

Cateterismo en participantes asignados al azar a la estrategia CON

El cateterismo y/o revascularización para un síndrome coronario agudo, paro cardiaco con resucitación o falla cardiaca isquémica aguda es consistente con la estrategia CON. Del mismo modo, el cateterismo para síntomas refractarios (de acuerdo con la definición del ensayo) también es consistente con la estrategia CON. La [Figura 2](#) describe el cateterismo en participantes asignados al azar a CON y las definiciones de adherencia y no adherencia al protocolo en lo que se relaciona a esto. Una vez que se ha tomado la decisión de que la realización de cateterismo en un participante CON es consistente con la estrategia CON, se aplican los mismos principios descritos para revascularización óptima ([7.4](#)).

Figura 2 Cateterismo en participantes asignados al azar a una estrategia CON



REGISTROS Y ENCUESTAS AUXILIARES DE FILTRADO

Registro de filtrado

Durante el período de inscripción al estudio, los sitios mantendrán un registro de filtrado por escrito, sin información de identificación, de los pacientes con isquemia de moderada a severa diagnosticada en sitio y que hayan sido examinados en el laboratorio de imagen primario designado por el sitio. Las características de los pacientes (edad [registrada para los pacientes <90 años de edad, registrada como 90 si ≥ 90 años de edad], sexo y, si son excluidos, la(s) razón(es) para la exclusión será registrada).

El registro de filtrado se enviará al CCC de manera regular, donde ayudará a identificar las principales razones por las que los pacientes no son inscritos, permitiendo así al personal del CCC desarrollar planes de acción correctivos para sitios que no alcancen sus objetivos de inscripción. Dependiendo de la tasa de inscripción del sitio a lo largo del tiempo, el CCC puede decidir que un sitio determinado ya no necesita presentar su registro de filtrado, aunque el sitio debe seguir manteniendo el registro hasta el fin del período de inscripción. En caso de poca inscripción, se podrá pedir a los sitios que proporcionen información comparable sobre pacientes referidos a cateterismo sin estudios de imagen bajo estrés previos.

Encuesta de filtrado

Durante breves períodos designados, los sitios recabarán los datos sin identificación de todos los pacientes con isquemia al menos moderada que sean filtrados pero no inscritos por el equipo de estudio. El objetivo de este trabajo será describir las características de los pacientes que sean filtrados pero no inscritos, y documentar los principales motivos de exclusión. Esta encuesta de filtrado incluirá al laboratorio de imagen primario del sitio y a cualquier otra fuente de filtrado y referencia. Los datos serán ingresados por medio de un sistema EDC basado en web que no incluirá identificación de los pacientes y estará separado del sistema principal EDC del ensayo. Para análisis, compararemos las características y plan de tratamiento iniciales de los pacientes que fueron filtrados y cumplieron con los criterios de inclusión pero no fueron seleccionados con los de aquellos que fueron seleccionados. Esta información permitirá detectar cualquier posible sesgo en la inscripción al ensayo. Ejemplos de datos que serán recabados, cuando estén disponibles, incluyen:

- Edad (excluyendo cualquier edad ≥ 90)
- Sexo
- Raza/grupo étnico
- LVEF
- Resultados de los estudios de imagen bajo estrés (severidad y ubicación de la isquemia)
- Historial médico básico del reporte de estudios de imagen bajo estrés (si existe)
- Presencia o ausencia de estenosis principal izquierda $\geq 50\%$ en CCTA o cateterismo cardiaco previos

- Historial de ACS en los últimos 2 meses
- Historial de PCO o CABG en los últimos 12 meses
- Historial de derrame cerebral en los últimos 6 meses o hemorragia intracraneal en cualquier ocasión
- Enfermedad renal en etapa terminal o eGFR 15-29 mL/min
- Historial de falla cardíaca III/IV en escala NYHA u hospitalización en los últimos 6 meses
- Cirugía no cardíaca planeada en los siguientes 12 meses
- Severidad de síntomas de angina
- Medicamentos anti-angina actuales
- Disposición a tomar medicamentos
- Plan de tratamiento (por ejemplo, cateterismo cardíaco, modo de revascularización si es aplicable)
- Tratamiento recibido (por ejemplo, cateterismo cardíaco, modo de revascularización si es aplicable)
- Motivo para no participar en el ensayo

Sólo se registrará información médica sin datos de identificación. Se obtendrá un formato de consentimiento informado donde sea aplicable. No habrá seguimiento de los pacientes en la encuesta de filtrado.

Evaluaciones de estudio

Examen de creatinina y embarazo

En la visita de filtrado deberá tomarse un examen de creatinina en suero si no hay uno disponible de los últimos 90 días. Además, se requiere un examen de embarazo si la participante es premenopáusica.

Exámenes estándar de sangre

En esta población con enfermedad coronaria establecida, como parte de la práctica estándar, normalmente el médico tratante del participante ordenará los siguientes exámenes: conteo sanguíneo completo, electrolitos, creatinina, glucosa, transaminasas hepáticas, perfil de lípidos y HbA1c. Si los resultados del HbA1c están disponibles para no diabéticos, serán registrados. Si los resultados de estos estudios no están disponibles dentro de las ventanas de tiempo específicas cercanas a la visita de asignación aleatoria (ver MOO), entonces serán obtenidos (el HbA1c se requiere sólo para los diabéticos pero se recomienda para todos los participantes). Se hará un esfuerzo por coordinar las visitas de seguimiento de los participantes de modo que se realicen cerca de las visitas de seguimiento rutinario a sus médicos cuando se realicen los exámenes de sangre de rutina. En las visitas de seguimiento, si no están disponibles exámenes de lípidos (y el HbA1c en visitas anuales para diabéticos) dentro de ventanas de tiempo específicas, serán ordenados por el coordinador del estudio o los participantes serán referidos a sus médicos tratantes para los exámenes.

Evaluaciones de criterio de valoración

En cada visita posterior a la asignación aleatoria, el coordinador del estudio preguntará a los participantes si han tenido algún síntoma o un reporte de un proveedor de servicios médicos que sea consistente con un evento de criterio de valoración desde su última visita. Ver MOO para instrucciones detalladas sobre la recolección de documentos fuente.

Biomarcadores sanguíneos y biorepositorio genómico

Los participantes asignados aleatoriamente serán invitados a participar en el protocolo de biorepositorio, a menos que esto sea prohibido por leyes y reglamentos locales. A los participantes que otorguen su consentimiento informado se les pedirá que permitan el almacenamiento de muestras de su sangre en dos protocolos de biorepositorio, uno para biomarcadores y uno para exámenes genéticos. Los participantes que se nieguen a participar en uno o ambos de los protocolos del biorepositorio aún serán elegibles para participar en el ensayo principal. Los biorepositorios servirán como recursos para análisis futuros. Aunque no se presentan propuestas científicas específicas en el presente protocolo, anticipamos amplias oportunidades para estudios adicionales y para compartir recursos con otros investigadores. Se pedirá a los participantes su consentimiento por separado para usar sus muestras de sangre para el biorepositorio de biomarcadores y el biorepositorio genético (DNA). Si un sitio no es capaz de procesar muestras de

sangre, aún pueden participar en el biorepositorio genético; en este caso pueden recolectarse muestras de saliva de los participantes.

Se tomará sangre para el biorepositorio en el momento de la asignación aleatoria, y puede tomarse después de 3 meses de seguimiento. En el momento de la asignación aleatoria, se tomará hasta un máximo de 49 mL de sangre, que será procesada y almacenada como suero, plasma, RNA y, donde sea permisible, DNA. En la visita de seguimiento de 3 meses, podrán tomarse hasta 49 mL de sangre.

Se tomarán medidas para proteger la identidad del donador de la muestra de sangre eliminando los datos de identificación de los bioespecímenes en el sitio de inscripción. El vínculo entre el nombre de los participantes y el código numérico no estará disponible para el personal que maneje las muestras en el biorepositorio o para cualquier investigador que solicite muestras. Se observará una estricta confidencialidad y mantenimiento de la cadena de custodia en la recolección y almacenamiento de bioespecímenes. Los detalles completos del protocolo del biorepositorio se proporcionan en el MOO.

Adherencia a medicación

Para evaluar la adherencia a la medicación, se llenará una encuesta de adherencia Morisky de cuatro puntos modificada (respuestas en la escala Likert a 4 preguntas)⁵³⁻⁵⁶ en la visita de asignación aleatoria, en la visita de 6 meses y en todas las visitas posteriores.

Evaluación de estilo de vida

Para evaluar la disposición de cada participante para cambiar su conducta en temas relacionados con la salud, los coordinadores del estudio usarán cuestionarios desarrollados por el programa de Evaluación y Asesoría para Ejercicio y Nutrición centrada en el Paciente (PACE). Las respuestas a estas breves encuestas se usarán para ajustar la asesoría en los cambios de estilo de vida. Estas evaluaciones se realizarán en la asignación aleatoria, a los 3 meses, a los 12 meses, cada año y en la visita final.

Evaluación de calidad de vida

Para cuantificar el espectro completo de resultados en la calidad de vida de ISCHEMIA reportados por el paciente, se usará una batería de instrumentos validados. La calidad de vida relacionada con la angina se medirá con el Cuestionario de Angina de Seattle (SAQ); los síntomas de disnea de la escala de disnea Rose; la función física con el Índice de Estatus de Actividad Duke (DASI) específico a la enfermedad y con la sub-escala de limitaciones físicas específicas a la angina del SAQ; una medición de salud general Rand; bienestar psicológico y síntomas de depresión con la Escala de Estrés Percibido (PSS) y el Cuestionario de Salud del Paciente-8 (PHQ-8); una medición de optimismo sobre el futuro de la Prueba de Orientación de Vida-Revisada (LOT-R); el EQ-5D como una medida del estado general de salud; e información demográfica (por ejemplo, estado civil, nivel educativo, nivel de ingresos). Usaremos estos datos para analizar el estado de salud de los participantes en ambos grupos a través del tiempo para cuantificar tanto la magnitud como la

trayectoria de la recuperación de la salud como una función de la estrategia de manejo seleccionada al azar.

Evaluación económica

Como medida de utilización médica, los datos de utilización de recursos, incluyendo la hospitalización, visitas al departamento de urgencias y procedimientos y exámenes cardiacos seleccionados serán recolectados por los coordinadores de sitio en el ensayo en cada contacto o visita de estudio ISCHEMIA y se ingresarán en la base de datos principal EDC del estudio. Estos datos, en conjunto con los datos de facturación (recolectados en los participantes de Estados Unidos sólo por medio del equipo económico EQOLCC e ingresados en una base de datos separada de la base de datos EDC del estudio principal), se usarán para estimar y comparar los costos de atención médica desde la perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos para ambos grupos de estrategia de manejo. También se usarán, junto con los criterios de valoración clínicos y los datos de calidad de vida, para calcular el costo neto incremental y la esperanza de vida ajustada por la calidad asociados con la estrategia invasiva y la tasa costo-efectividad incremental resultante dentro del ensayo. Se proporcionan detalles en el MOO.

CALENDARIO DE EVALUACIONES

Panorama general de visitas

Todos los participantes pasarán por un filtro de elegibilidad, consentimiento informado, CCTA (para todos los participantes con eGFR \geq 60 ml/min) y procedimientos de asignación aleatoria.

El seguimiento en participantes se realizará a los 1.5, 3, 6, y 12 meses después de la asignación aleatoria durante el primer año y cada 6 meses después, con visitas clínicas, seguimiento telefónico y otros exámenes como se describe a continuación (Ver la [Tabla 4](#) para el calendario completo de evaluaciones. El calendario de evaluaciones ([Tabla 4](#)) especifica el método de contacto preferente para cada visita. Las visitas de los seis meses pueden ser vía telefónica o por correo electrónico, dependiendo de la estabilidad y control de factores de riesgo del participante y de la distancia a la que esté el participante de la clínica (“geografía”) ([ver Tabla 4](#)). En caso de que una visita clínica programada no sea posible, para asegurar el seguimiento al participante se usarán otras formas de contacto, como el teléfono, correo electrónico, comunicación con el médico persona, otros profesionales de la salud o miembros de la familia, o revisión de registros médicos electrónicos o de registros públicos. Después del primer año, los participantes recibirán seguimiento cada 6 meses hasta el final del ensayo, momento en el que se notificará a los sitios que deben realizar una visita de cierre.

Dependiendo de que existan fondos adicionales, el seguimiento telefónico o por correo electrónico cada 6 meses o la verificación de la información en la base de datos referente al estatus vital puede seguir después de que todas las visitas clínicas se hayan realizado, a menos que lo prohíban las leyes y reglamentos locales. En estos contactos de seguimiento a largo plazo, se recolectará información sobre la salud y medicación actuales y sobre intervalos de hospitalización.

Dependiendo de la existencia de fondos adicionales, el seguimiento telefónico, en persona y/o por correo electrónico puede realizarse para participantes que estén inscritos y que posteriormente sean excluidos de la asignación aleatoria debido a hallazgos en CCTA de CAD principal izquierda o no obstructiva. Puede incluir hasta 5 visitas durante los primeros 18 meses y hasta 2 visitas al año después, hasta que el estudio termine. A los participantes que sean excluidos con base en hallazgos en CCTA o pruebas de estrés se les pedirá que otorguen su consentimiento a contactos futuros para propósitos de investigación.

Retiro del estudio: El seguimiento completo y preciso es extremadamente importante durante todo el estudio. El participante, sin embargo, puede negarse a continuar con su estrategia de manejo asignada en cualquier momento. Esto no constituye un retiro del estudio. Los participantes continuarán recibiendo seguimiento de acuerdo con el calendario de evaluaciones. Si en cualquier momento el sujeto se niega a continuar las visitas de estudio, se harán todos los esfuerzos por continuar el contacto por teléfono, comunicación escrita, correo electrónico, por contacto secundario con familiares, amigos u otros profesionales médicos, o revisión de registros para determinar si han ocurrido eventos objetivo, a menos que el sujeto específicamente se niegue a tal seguimiento. Las bases de datos nacionales que registran fallecimientos se usarán para determinar el estatus vital, a menos que las leyes y reglamentos locales lo prohíban. El motivo para (y el nivel de) el retiro se

documentará para todos los sujetos que se retiren del estudio o para los que tengan un seguimiento limitado. El sujeto debe especificar por escrito qué tipo de seguimiento permitirá, si es que permite alguno, en el momento de discutir su retiro.

Visión general de calidad de vida (QOL) y economía

La recolección de datos económicos y de QOL, incluyendo el seguimiento a las escalas validadas del Cuestionario Completo de QOL, será repetida a los 3, 12, 24 y 36 meses de la asignación aleatoria y en la visita final de ISCHEMIA por personal capacitado para entrevistas telefónicas del centro de coordinación EQOL (EQOLCC) para los participantes inscritos en Norteamérica y por el coordinador del sitio en sitios fuera de Norteamérica. Un cuestionario QOL de fuentes secundarias, obtenido de un pariente, cuidador o de registros médicos, será usado cuando un participante haya fallecido durante el intervalo de seguimiento, esté demasiado enfermo, incapacitado por otra causa o incapaz de participar. Por último, un pequeño conjunto de datos que capturen la QOL por síntomas de disnea y angina en intervalos seleccionados (Breve/Síntomas/QOL) será recolectado por el coordinador del sitio e ingresado en la base de datos EDC del estudio en cada visita de estudio durante 36 meses y después cada 6 meses hasta la visita final de cierre de ISCHEMIA. Todos los datos de síntomas y QOL serán procesados y analizados por el equipo de calidad de vida en el EQOLCC. Una evaluación de hospitalización como parte de la base de datos EDC del estudio principal será recolectada de todos los participantes en ISCHEMIA que hayan sido asignados aleatoriamente en cada intervalo de seguimiento del estudio a lo largo del ensayo para proporcionar una medición de la utilización de recursos. Además, como parte de la información económica en ISCHEMIA, las facturas médicas de los participantes inscritos en los sitios de Estados Unidos serán recolectadas a lo largo del ensayo por el equipo económico del EQOLCC de esta evaluación de hospitalizaciones. Los datos de la facturación médica serán obtenidos, extraídos, procesados y analizados por el EQOLCC.

Tabla 4 Calendario de evaluaciones y procedimientos del estudio (ver Manual de Operaciones para ventanas de visita)

	Visita de filtrado	Visita de CCTA	Visita de asignación aleatoria (Visita inicial)	Cateterismo y PCI o CABG	Seguimiento								Frecuencia más allá de 36 meses	
					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		
Filtrado de elegibilidad	X													
Consentimiento informado (incluyendo consentimiento para biorepositorio si aplica)	X													
Prueba de creatinina y embarazo ^D	X													
Historial médico/estatus médico	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Medicación cardiovascular	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Transmitir imágenes bajo estrés al laboratorio base ^E	X													
Clasificación NYHA* y CCS**	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Firma de liberación de registros médicos			X				X		X			X		Q12m
Angiografía Coronaria CT (CCTA)		X ^F												
Evaluación de seguridad ^G		X		X										
Signos vitales, peso, estatura ^H			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Resultados de exámenes de laboratorio estándar ^I			X ^J		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q12m
Toma de sangre para biorepositorio			X			X ^K								
Biomarcadores cardiacos ^L				X										
Electrocardiograma (ECG) ^M			X	X ^N			X		X					Al cierre
Evaluación de estilo de vida (PACE) ^{***}			X			X	X		X			X		Q12m
Asesoría en estilo de vida (PACE) ^{***}			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Encuesta de adherencia a medicación Morisky modificada			X			X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Evaluación completa de calidad de vida (QOL) ^O			X			X	X		X			X		Al cierre
Evaluación breve de síntomas/QOL ^P			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Inicio de terapia médica óptima (OMT)			X											
Evaluación y optimización de terapia médica ^Q					X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
Programar cateterismo para participantes INV ^R			X											
Evaluación de hospitalización					X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m

Evaluación de criterio de valoración				X	X	X	X	X	X	X	X	X	Q6m
--------------------------------------	--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----

Las visitas de seguimiento se programarán en base al tiempo desde la fecha de asignación aleatoria (inicial).

*NYHA- Asociación del Corazón de Nueva York **CCS- Sociedad Cardiovascular Canadiense ***PACE- Evaluación y Asesoría para Ejercicio y Nutrición centrada en el Paciente.

^A Las visitas a los 1.5, 3 y 12 deben hacerse en visitas clínicas, dependiendo de la estabilidad, control de factores de riesgo y geografía del participante.

^B Las visitas a los 6, 18 y 30 meses pueden ser vía telefónica, por correo electrónico o en una clínica, dependiendo de la estabilidad, control de factores de riesgo y geografía del participante.

^C Después de la visita de los 36 meses, las visitas de seguimiento deben ser en visitas clínicas al menos cada 12 meses. Las visitas clínicas pueden reemplazarse por correo electrónico o teléfono dependiendo de la estabilidad, control de factores de riesgo y geografía del participante.

^D Creatinina si no se hace antes de 90 días y prueba de embarazo si la paciente es pre-menopáusica.

^E Envío de imágenes de pruebas bajo estrés (inmediatamente después de la inscripción y antes de la asignación aleatoria), hojas de trabajo técnicas e interpretaciones en sitio/reportes locales de pruebas de estrés para calificación a los laboratorios base.

^F La CCTA no se realiza si la tasa de filtración glomerular estimada es < 60ml/min; las imágenes de CCTA y hojas de trabajo técnicas se transferirán a ciegas al laboratorio base de CCTA para su interpretación.

^G Evaluación de seguridad (consultar sección 14.4).

^H La estatura sólo es necesaria en la asignación aleatoria, las mediciones sólo se requieren si la visita se realiza en una clínica.

^I Las pruebas de laboratorio requeridas incluyen: lípidos (de preferencia en ayunas), y transaminasas hepáticas (si se indican), y HbA1c (en las visitas 4, 6 y 8 y de manera anual posteriormente) para los participantes diabéticos. Estos resultados de laboratorio serán solicitados al médico del participante. Si estos resultados no están disponibles deben ser obtenidos ya sea por el médico tratante del participante o por personal del estudio.

^J Los resultados de pruebas de laboratorio estándar necesarios en la asignación aleatoria incluyen: conteo hemático completo, electrolitos, creatinina, glucosa, transaminasas hepáticas, perfil de lípidos, HbA1c para participantes diabéticos. Solicitar del médico del participante, ya que se espera que los estudios sanguíneos de rutina se hayan realizado en los últimos 6 meses; en caso contrario tendrán que hacerse en este momento.

^K Puede solicitarse.

^L Para participantes que reciban PCI: CK-MB a 8-16 ± 2 horas o al ser dados de alta del hospital, lo que ocurra primero (la troponina debe medirse si CK-MB no está disponible).

Para participantes que reciban CABG: CK-MB a 18 ± 6 horas (la troponina debe ser medida si CK-MB no está disponible). Todas las mediciones de biomarcadores deben ser registradas en eCRF se recomienda obtener una medición de biomarcadores antes de todos los procedimientos PCI y CABG.

^M Enviar a laboratorio base ECG; el ECG se requiere para todas las admisiones y revascularizaciones cardíacas; en el primer año el ECG es opcional (archivado en el sitio).

^N ECG realizado después del procedimiento (60±30 mins después de PCI, 3 días después de CABG).

^O Cuestionario de Angina de Seattle/Índice de Estatus de Actividad Duke/Estado general de salud Rand/Escala de Estrés Percibido/Cuestionario de Salud del Paciente/Prueba de Orientación de Vida - Revisada/EQ-5D/Características demográficas.

^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 médicos(s) tratante(s), evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará conforme sea necesario, de acuerdo con las recomendaciones de los lineamientos y los algoritmos del estudio.

^R Cateterismos y revascularizaciones planeados sólo en el grupo INV. Ver MOO para ventanas de tiempo para realizar cateterismo y revascularización después de la asignación aleatoria. El tratamiento de cateterismo y revascularización óptima programarse para antes de 30 días de la asignación en el grupo de estrategia invasiva. En el grupo conservador, el cateterismo y revascularización óptima se reserva para participantes con síntomas de angina refractaria o eventos isquémicos agudos.

Visita de filtrado

- Los pacientes con isquemia al menos moderada de acuerdo a un estudio de imagen bajo estrés (ver [Tabla 1](#)) serán evaluados como candidatos potenciales al estudio
- El historial médico y cardiaco se estudiará para verificar elegibilidad de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión en la [sección 5.3](#)
- Se confirmará la disposición del participante potencial y de su médico para participar en todo el estudio.
- Todos los participantes prospectivos filtrados se anotarán en el registro de filtrado
- Los participantes prospectivos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión por isquemia, tanto clínicos como locales, y que estén interesados en participar en el estudio deberán dar su consentimiento para el estudio.
- Los participantes con consentimiento con un eGFR ≥ 30 ml/min recibirán un número de identificación de estudio por medio de IVRS/IXRS. Estos participantes se consideran “inscritos” (no asignados).
- Pruebas de creatinina si no se han realizado en los últimos 90 días.
- Prueba de embarazo si la paciente es pre-menopáusica.
- Para participantes inscritos, los estudios de imagen bajo estrés se transferirán electrónicamente al laboratorio base apropiado. (ver [sección 6.4](#))

Visita CCTA

- Para participantes con eGFR ≥ 60 ml/min, se realizará una CCTA a ciegas
- Las imágenes de la CCTA a ciegas se transferirán al laboratorio base CCTA para su interpretación
- Los participantes con eGFR de 30-59 ml/min no requieren de una CCTA antes de la asignación aleatoria
- Evaluación de seguridad (por ejemplo, complicaciones de la CCTA).

Visita de asignación aleatoria (visita inicial) (programada para antes de 15 días del consentimiento del participante)

- Confirmar elegibilidad por isquemia y CCTA
- Se documentará el historial médico incluyendo medicamentos cardiovasculares

- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Se recolectará la evaluación breve de síntomas/QOL (antes de la asignación)
- Se recolectará la evaluación completa de QOL (antes de la asignación)
- Encuesta de adhesión a medicación Morisky modificada (ver MOO)
- Se medirán signos vitales, estatura y peso
- Se realizará un ECG de 12 derivaciones y se enviará al laboratorio base de ECG; el ECG bajo estrés y los síntomas y resultados hemodinámicos se enviarán al laboratorio base de ECG.
- Se registrarán los resultados de pruebas de laboratorio de rutina realizadas en los 6 meses previos a la visita, incluyendo HbA1c para participantes diabéticos. Si estos resultados de estudios no están disponibles se realizará una toma de sangre para realizar pruebas de laboratorio de rutina en esta visita (ver MOO)
- Toma de sangre base para biorepositorios de biomarcadores/genético
- Los participantes elegibles se asignarán aleatoriamente a estrategias INV o CON por medio del sistema IVRS/IXRS. (Estos participantes se consideran asignados)
- Los participantes asignados a la estrategia INV deben programarse para recibir cateterismo con revascularización óptima que sea completado antes de 30 días de la asignación aleatoria.
- Se implementará PACE para todos los participantes.
- Iniciar OMT en todos los pacientes asignados aleatoriamente de acuerdo con las recomendaciones de los lineamientos y los algoritmos del estudio.

Cateterismo y revascularización para participantes asignados aleatoriamente a la estrategia INV (asignados por protocolo); también aplica a todos los procedimientos de revascularización para los participantes en ambas estrategias de manejo

- Para cateterismo cardiaco y revascularización asignados por protocolo (participantes en la estrategia INV), se buscará completarlos antes de 30 días de la asignación aleatoria.
- La revascularización se realizará de acuerdo con la Terapia de Revascularización Óptima (ORT) (consultar el MOO)
- Para participantes sometidos a PCI
 - Se realizará un ECG de 12 derivaciones después de la PCI a los 60 ± 30 minutos, y conforme sea necesario a causa de dolor en el pecho

- Toma de sangre para CK-MB de 8-16 ± 2 horas después de la PCI o a la alta del hospital, lo que ocurra primero (debe medirse la troponina si CK-MB no está disponible)
 - Todas las medidas de biomarcadores pre y post procedimiento que sean obtenidas deben registrarse en eCRF.
- Para participantes sometidos a CABG
 - Un ECG de 12 derivaciones debe realizarse en el día 3 posterior al CABG o a la alta del hospital, lo que ocurra primero, y conforme sea necesario a causa de dolor en el pecho
 - Toma de sangre para CK-MB a las 18 ± 6 horas post-CABG (debe medirse la troponina si CK-MB no está disponible)
 - Todas las medidas de biomarcadores operativos pre y post procedimiento que sean obtenidas deben registrarse en eCRF.

Visita de 1.5 meses (6 semanas) (Visita 1)

- Evaluación de estado médico
- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Se medirán signos vitales y peso
- Se dará asesoría de estilo de vida de acuerdo con PACE
- Se recolectará una evaluación breve de síntomas/QOL
- Se recolectará una evaluación de hospitalización
- Se evaluarán criterios de valoración
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y transaminasas hepáticas (cuando se indique). Si no están disponibles, estos estudios deben ser ordenados por el médico tratante del paciente o por el personal del estudio.
- El equipo del estudio, en colaboración con el médico tratante, evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará según sea necesario de acuerdo con las recomendaciones de lineamientos y los algoritmos del estudio.

Visita de 3 meses (Visita 2)

- Evaluación de estado médico
- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Se medirán signos vitales y peso

- Se hará una evaluación y asesoría de estilo de vida de acuerdo con PACE
- Se recolectará una evaluación breve de síntomas/QOL
- Ser recolectará una evaluación completa de QOL
- Se recolectará una evaluación de hospitalización
- Se realizará una toma de sangre para el biorepositorio
- Se evaluarán criterios de valoración
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y transaminasas hepáticas (cuando se indique). Si no están disponibles, estos estudios deben ser ordenados por el médico tratante del participante o por el personal del estudio.
- El equipo del estudio, en colaboración con el médico tratante, evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará según sea necesario de acuerdo con las recomendaciones de lineamientos y los algoritmos del estudio.

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

- Evaluación de estado médico
- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Se medirán signos vitales y peso (sólo si es visita clínica)
- Encuesta de adhesión a medicación Morisky modificada (ver MOO)
- Se dará asesoría de estilo de vida de acuerdo con PACE
- Se recolectará una evaluación breve de síntomas/QOL
- Se recolectará una evaluación de hospitalización
- Se evaluarán criterios de valoración
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y transaminasas hepáticas (cuando se indique). Si no están disponibles, estos estudios deben ser ordenados por el médico tratante del participante o por el personal del estudio.
- El equipo del estudio, en colaboración con el médico tratante, evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará según sea necesario de acuerdo con las recomendaciones de lineamientos y los algoritmos del estudio.

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

- Evaluación de estado médico
- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Se medirán signos vitales y peso
- Se realizará un ECG de 12 derivaciones y se enviará al laboratorio base sólo en la visita de 24 meses. Un ECG opcional se realizará para archivar en sitio a los 12 meses
- Encuesta de adhesión a medicación Morisky modificada (ver MOO)
- Se hará una evaluación y asesoría de estilo de vida de acuerdo con PACE
- Se recolectará una evaluación breve de síntomas/QOL
- Se recolectará una evaluación completa de QOL (hasta los 36 meses)
- Se recolectará una evaluación de hospitalización
- Se evaluarán criterios de valoración
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y transaminasas hepáticas (cuando se indique) y HbA1c para participantes diabéticos. Si no están disponibles, estos estudios deben ser ordenados por el médico tratante del participante o por el personal del estudio.
- El equipo del estudio, en colaboración con el médico tratante, evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará según sea necesario de acuerdo con las recomendaciones de lineamientos y los algoritmos del estudio.

Visitas de seguimiento extendido (cada 6 meses a partir de la visita de 36 meses y hasta el cierre)

- Evaluación de estado médico
- Clasificación NYHA y CCS (ver MOO)
- Signos vitales y peso (solo en visitas clínicas cada 12 meses)
- Encuesta de adhesión a medicación Morisky modificada
- Evaluación de estilo de vida de acuerdo con PACE (sólo en visitas cada 12 meses)
- Asesoría de estilo de vida de acuerdo con PACE

- Se recolectará una evaluación breve de síntomas/QOL
- Se recolectará una evaluación de hospitalización
- Se evaluarán criterios de valoración
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y transaminasas hepáticas (cuando se indique). HbA1c (sólo en participantes con diabetes en visitas cada 12 meses). Si no están disponibles, estos estudios deben ser ordenados por el médico tratante del participante o por el personal del estudio.
- El equipo del estudio, en colaboración con el médico tratante, evaluará la efectividad de la terapia médica y la optimizará según sea necesario de acuerdo con las recomendaciones de lineamientos y los algoritmos del estudio.

Visita de cierre (además de todas las mediciones para la visita programada regularmente)

- Se realizará un ECG de 12 derivaciones y se enviará al laboratorio base
- Ser recolectará una evaluación completa de QOL
- Obtención de resultados de laboratorio del médico tratante del participante para lípidos (de preferencia en ayunas) y HbA1c para participantes diabéticos. Si el médico tratante del participante no tiene estos exámenes, deberán ser obtenidos por el médico tratante del participante o por personal del estudio.

ADJUDICACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS

Un comité independiente de adjudicación de eventos clínicos (CEC) revisará y adjudicará todos los eventos de criterio de valoración primario y eventos seleccionados de criterio de valoración secundario de manera ciega en base a las definiciones del estudio. Los criterios de valoración que serán adjudicados incluyen muerte (incluyendo la causa), infarto de miocardio, paro cardíaco con resucitación, hospitalización por angina inestable, hospitalización por falla cardíaca, derrame cerebral y ataque isquémico transitorio. *Debido a que el ensayo no es ciego*, para mitigar sesgos en la determinación de eventos se usarán varias estrategias para identificar (“desencadenar”) todos los criterios de valoración sospechados en todos los participantes, incluyendo herramientas de recolección de datos cuidadosamente diseñadas que se enfoquen en eventos claves de criterio de valoración, filtrado de datos del laboratorio base ECG, capacitación del coordinador y del investigador en sitio acerca de los procedimientos CEC y el proceso de eventos descubiertos por médicos durante la revisión de documentos fuente relacionados con criterios de valoración ya identificados. Se tendrá cuidado de mantener a los revisores a ciegas de cualquier información que podría identificar al participante o que pudiera revelar la asignación aleatoria de estrategias de manejo. Los miembros del CEC no tienen acceso a la asignación de estrategias de manejo para evitar sesgos, lo cual es un asunto importante del proceso en este ensayo no ciego.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS Y PLAN DE ANÁLISIS

Determinación del tamaño de la muestra y potencia estadística

12.0.1 Consideraciones y suposiciones

El tamaño de la muestra de aproximadamente 8,000 participantes asignados al azar se seleccionó para dar una alta potencia para probar la hipótesis de superioridad primaria bajo suposiciones razonables acerca de la frecuencia del criterio de valoración compuesto primario, la magnitud de la diferencia en tasas de eventos para estrategias INV vs. CON, y el patrón de acumulación y abandono. Con base en la distribución de enfermedad coronaria esperada en esta población (documentación de isquemia al menos moderada en el laboratorio base, documentación de CCTA de CAD obstructiva) y con base en datos no publicados del ensayo COURAGE y varios registros observacionales de imágenes bajo estrés, se proyectó que el porcentaje de participantes que experimenten el criterio de valoración compuesto primario antes de 4 años a partir de la asignación aleatoria al grupo CON será de 20% (rango 15%-25%). Además de la tasa de eventos CON, un factor clave adicional para seleccionar el tamaño de la muestra requerida es la magnitud de los beneficios que pueden ser esperados razonablemente con la estrategia INV. Esta determinación se basó en múltiples factores que incluyen (i) estimaciones del efecto del tamaño de estudios relacionados; (ii) un aumento esperado en el tamaño del efecto al usar CCTA para excluir CAD no obstructivo, (iii) potencial para que los participantes CON reciban cateterismo en violación del protocolo; y (iv) la evaluación de los investigadores del tamaño mínimo del efecto necesario para ser impactante y clínicamente relevante. Tras una cuidadosa consideración de estos y otros factores, se formuló un tamaño de muestra que proporcionara la potencia suficiente para detectar una reducción relativa de 15% (es decir, de 20% a 17% a los 4 años) en la tasa a 4 años del criterio de valoración compuesto primario para los participantes asignados aleatoriamente a INV contra CON (Ver pie de página de la [Tabla 5](#) para otras suposiciones.) Reconociendo que las tasas de eventos y las diferencias en resultados en ISCHEMIA pueden diferir de estas suposiciones, el tamaño de la muestra requerida también se calculó para varias diferentes combinaciones plausibles de valores de parámetros. El tamaño final de la muestra se eligió para proporcionar una potencia adecuada, aún si nuestras suposiciones actuales resultan ser optimistas. La pérdida de potencia debido a la no adherencia al protocolo se reflejó en el análisis del tamaño de la muestra usando poder de cómputo con un efecto asumido relativamente modesto para el tratamiento (20% vs. 17%). Idealmente, con una adherencia perfecta al protocolo, sería plausible tener un mayor efecto del tratamiento. Aunque los objetivos del estudio se expresan en términos de probar una hipótesis (es decir, que la estrategia INV es superior), otro objetivo importante es estimar la magnitud de la diferencia en resultados (hasta un nivel aceptable de precisión estadística) sin importar cuál estrategia demuestre ser superior (si es que alguna lo hace). Por tanto, el estudio tiene la potencia para la estimación precisa de parámetros (es decir, intervalos de confianza estrechos) además de potencia para probar la hipótesis.

12.0.2 Resumen de potencia y precisión

Como se muestra en las [Tablas 5 y 6](#) abajo, el tamaño de muestra planeado de aproximadamente 8,000 participantes asignados aleatoriamente resultará en un estimado de la tasa de riesgo que difiere de la verdadera tasa de riesgo en no más de un factor de 1.11, con una probabilidad del 95%, y tendrá una potencia $\geq 90\%$ para comparar el criterio de valoración compuesto primario entre los dos grupos aleatorios asumiendo que la tasa acumulativa a 4 años del criterio de valoración compuesto primario es de 20% en participantes asignados al azar a una estrategia CON y es menor por un factor de 15% (es decir, es reducida de 20% a 17%) en participantes asignados aleatoriamente a una estrategia INV.. La potencia será $\geq 80\%$ si la tasa de eventos a 4 años del criterio de valoración compuesto primario se reduce en 13% en vez de 15%, todavía asumiendo que la tasa a 4 años es del 20% en la estrategia CON. Por tanto, tenemos una potencia excelente aún con una proyección más conservadora del efecto del tamaño. Por último, la potencia será $\geq 80\%$ si la tasa acumulativa a 4 años del criterio de valoración compuesto primario es de 15% en vez de 20% en el grupo con estrategia CON, y es reducido por un factor de 15% en el grupo de estrategia INV. Por tanto, tenemos una excelente potencia aún con una estimación más conservadora de la incidencia del criterio de valoración primario. La potencia y la precisión bajo otras suposiciones se resumen en la [Tabla 5](#) y [Tabla 6](#) a continuación.

Tabla 5. Potencia estimada como función de la tasa de evento acumulativa anticipada a 4 años en CON y la reducción de riesgos acumulativa a 4 años en INV (Δ)

Tasa de eventos esperada a 4 años en 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 en 4 años en grupos INV vs. CON.
Suposiciones: Prueba de “log rank” de dos lados con alfa = 0.05; 4000 participantes por grupo; seguimiento promedio de 3.7 años; pérdida en el seguimiento de 0.85% por año; los tiempos de supervivencia siguen una distribución exponencial.

Tabla 6. Rango de precisión estimada (margen de error) como función de la tasa de evento acumulativa anticipada a 4 años en CON y la reducción de riesgos acumulativa a 4 años en INV (Δ)

Tasa de eventos esperada a 4 años en CON	Margen de error (MOE)		
% de evento	$\Delta = 0.13$	$\Delta = 0.15$	$\Delta = 0.17$
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: MOE es el anti-logaritmo de la banda-media esperada del intervalo de confianza del 95% para la tasa de riesgo logarítmica. **Suposiciones:** Con base en un modelo Cox univariable con un indicador de tratamiento binario e intervalos de confianza tipo Wald del 95%. Ver Tabla 5 para suposiciones adicionales.

Plan de análisis estadístico

Todas las comparaciones importantes de los tratamientos entre los grupos aleatorios se realizarán de acuerdo con el principio de "intención de tratar"; es decir, los participantes serán analizados (y se atribuirán criterios de valoración) de acuerdo con la estrategia seleccionada al azar, sin importar las pruebas o tratamientos invasivos subsecuentes. Las comparaciones estadísticas se realizarán usando pruebas de significancia de dos lados. Un plan de análisis estadístico se terminará antes de la conclusión del ensayo y el análisis de datos.

12.1.1 Análisis del criterio de valoración primario

La comparación estadística de los dos grupos aleatorios respecto al criterio de valoración compuesto primario será un análisis de "tiempo hasta el evento", y por lo tanto se basará en el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los componentes del criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal). Los riesgos proporcionales Cox serán la herramienta analítica primaria para evaluar las diferencias en resultados entre los dos grupos aleatorios. Para preservar la potencia considerando la heterogeneidad de los participantes, la comparación general puede ser ajustada para un conjunto selecto de covariables básicas importantes para el pronóstico que serán cuidadosamente definidas y pre-especificadas en el plan de análisis estadístico. El nivel de significancia para la evaluación del criterio de valoración primario será $\alpha=0.05$. Además de la regresión Cox, las probabilidades de supervivencia libre de eventos se estimará como una función del tiempo de seguimiento en cada grupo de tratamiento usando el método Kaplan-Meier y se presentará con intervalos de confianza puntuales del 95%. Si los datos ofrecen

evidencias de una diferencia general en el resultado entre los grupos de estrategia de manejo, examinaremos adicionalmente si el efecto terapéutico es similar para todos los participantes, o si varía de acuerdo con características específicas de los participantes, que serán pre-especificadas en el plan de análisis estadístico.

12.1.2 Análisis de los criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios que serán evaluados incluyen: (1) calidad de vida medida de acuerdo a la escala de Frecuencia de Angina SAQ y a la escala de Calidad de Vida SAQ; (2) un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o derrame cerebral; (3) compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, paro cardíaco con resucitación, o hospitalización por angina inestable o falla cardíaca; (4) muerte por cualquier causa; (5) muerte cardiovascular; (6) infarto de miocardio; (7) paro cardíaco con resucitación; (8) hospitalización por angina inestable; (9) hospitalización por falla cardíaca; (10) derrame cerebral; (11) compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, derrame cerebral, paro cardíaco con resucitación u hospitalización por angina inestable o falla cardíaca; y (12) utilización, costo y efectividad del costo de recursos médicos. Planes para el análisis de la calidad de vida y de los criterios de valoración económicos se explican abajo en las [Secciones 12.2.4](#) y [12.2.5](#). Para otros criterios de valoración secundarios, el análisis será similar al del criterio de valoración primario, usando el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la primera ocurrencia del criterio de valoración secundario específico como la variable de respuesta.

Definiciones operativas no ambiguas de cada criterio de valoración del estudio serán documentadas en los estatutos del Comité de Eventos Clínicos y en el plan de análisis estadístico antes de realizar análisis no ciegos. Para MI especificaremos una definición primaria (adaptada de la definición universal de MI⁵⁷; para usarla en el análisis primario de los criterios de valoración primario y secundario). Otras definiciones (para ser usadas en análisis secundarios) incluirán la definición universal de MI y los criterios para categorizar infartos grandes. Los instrumentos de recolección de datos y el proceso de adjudicación permitirán la construcción de definiciones alternativas de MI para criterios de valoración.

12.1.3 Plan de contingencia para eventos insuficientes de criterio de valoración primario

La tasa de eventos proyectada de 20% a 4 años para el criterio de valoración compuesto primario en participantes CON se basó un múltiples fuentes de datos incluyendo el sub-estudio nuclear COURAGE y varios registros de estudios de imagen bajo estrés. Aunque creemos que la tasa proyectada es razonablemente conservadora, una estimación aceptablemente precisa de la tasa real de eventos del criterio de valoración primario no se conocerá hasta que se acumulen un reclutamiento de participantes sustancial con su respectivo seguimiento. Para asegurar que el análisis primario tenga suficiente potencia y sea útil, un plan prospectivo para permitir la extensión del seguimiento y/o el cambio del criterio de valoración primario en base a información de la tasa de eventos agregada se establecerá antes de la primera revisión de los

datos no ciegos del ensayo. En un momento designado durante el ensayo, se realizará un análisis para estimar la tasa agregada de evento de criterio de valoración primario y proyectar el número final de eventos observados. Si la potencia estimada incondicional (es decir, basada en información de la tasa agregada de eventos; no por grupo de tratamiento) es menor a la originalmente definida de 90%, entonces se considerarán una o más de las siguientes opciones:

1. Extender el seguimiento para permitir que se acumulen más eventos.
2. Cambiar el criterio de valoración primario a uno que ocurra con más frecuencia.
 - El criterio de valoración primario actual se convertiría en un criterio de valoración secundario
 - El nuevo criterio de valoración primario propuesto sería el compuesto de muerte cardiovascular, MI, paro cardíaco con resucitación u hospitalización por angina inestable o falla cardíaca.
3. Seguir la recomendación de un panel asesor independiente.

Un panel asesor independiente, separado del DSMB, será reunido para revisar las estimaciones de potencia incondicional y para hacer una recomendación al director del NHLBI. Los miembros de este panel no tendrán acceso a datos no ciegos por grupo de tratamiento o a otros datos que puedan sesgar su recomendación.^{58, 59} Los detalles adicionales se determinarán en colaboración con el DSMB y se registrarán en el plan de análisis estadístico antes del primer análisis interino no ciego.

12.1.4 Análisis de calidad de vida (QOL)

Todas las comparaciones de QOL se adherirán al principio de “intención de tratar”. Para cada medición de QOL examinada en este estudio, el análisis de datos procederá en varias etapas. Primero, proporcionaremos análisis sencillos descriptivos y comparativos por “intención de tratar”. Las estimaciones de potencia estadística para esta parte de nuestro análisis, con base en datos recolectados en el ensayo COURAGE, muestran que debemos tener más del 99% de potencia para detectar diferencias de 1/4 SD en nuestras 3 principales medidas de QOL. Segundo, examinaremos los cambios en el tiempo desde el inicio e identificaremos los principales determinantes de esos cambios usando análisis de regresión. Dado que no existe actualmente consenso en la literatura estadística acerca del mejor modo de enfrentar el problema de comparaciones múltiples que surge de medir cada escala individual por separado, proponemos dos enfoques complementarios. Primero, especificaremos previamente las escalas de frecuencia de angina y de QOL del SAQ como las medidas específicas a CAD de interés primario, y asignaremos todas las demás comparaciones a un estatus secundario (descriptivo). Segundo, emplearemos una metodología de modelo mixto que utiliza todos los datos de QOL disponibles en cada punto de evaluación del estudio para modelar el perfil de tiempo (efecto fijo). Usando el modelo fijo, podemos estimar la diferencia general en las mediciones de QOL además de probar la hipótesis global de que no existirá diferencia

conforme pase el tiempo. Podemos también estimar la diferencia en las áreas bajo las dos curvas de tratamiento QOL (y probar la hipótesis de no diferencia, en promedio). Además, podemos estimar diferencias en QOL al final del estudio o en puntos intermedios. Por último, para considerar la posibilidad de que existan diferencias internacionales en QOL a pesar de nuestro uso de instrumentos ampliamente validados en lo cultural, examinaremos las interacciones entre resultados clave de QOL, tratamientos y regiones geográficas.

12.1.5 Análisis de economía de la salud

Los análisis de economía de la salud para ISCHEMIA consistirán de dos partes principales, una comparación empírica de costos con intención de tratar y un análisis de costo-efectividad. Las comparaciones estadísticas primarias de costos empíricos entre los dos grupos de tratamiento se realizarán por intención de tratar. Los participantes inscritos fuera de los Estados Unidos serán excluidos de los análisis primarios de costo de intención de tratar. Los límites de confianza alrededor de las diferencias de costo observadas se construirán usando métodos empíricos.

Los análisis de costo-efectividad estimarán el costo incremental requerido para agregar un año adicional de vida con el grupo de estrategia INV relativo al grupo de estrategia CON. En análisis secundarios, incorporaremos pesos utilitarios para estimar el costo incremental por año de vida ajustado a la calidad ganado con la estrategia INV relativo a la estrategia CON. Estos análisis serán conducidos desde una perspectiva social y usarán un horizonte de esperanza de vida de modo que las tasas de costo-efectividad y costo-utilidad incrementales estimadas puedan ser comparadas con puntos de referencia sociales. También calcularemos las tasas de costo-efectividad/costo-utilidad al interior del ensayo, aunque estas tasas tienen un valor limitado debido a que no consideran los beneficios y costos a largo plazo y a la ausencia de puntos de referencia comparativos. El costo será ajustado por la inflación, y tanto costos como expectativa de vida se descontarán al valor presente a una tasa anual de descuento del 3%. Se realizarán gráficas de las curvas de aceptabilidad de costo-efectividad indicando la probabilidad de que la intervención sea efectiva relativa la costo para un rango de umbrales de disposición a pagar. Se realizarán extensos análisis de sensibilidad.

12.1.6 Análisis interino

Por razones éticas, el examen interino de los criterios de valoración clínicos y de eventos clave de seguridad serán realizados a intervalos regulares a lo largo del ensayo. Un Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB) independiente, nombrado por el NHLBI, supervisará la seguridad de los participantes y revisará el desarrollo del ensayo ([ver 14.1](#)). El objetivo primario de estos análisis interinos es asegurar la seguridad de los participantes inscritos en el ensayo y evaluar los datos de criterio de valoración que se acumulen por grupo de tratamiento para buscar posibles diferencias que favorezcan a alguna de las dos estrategias de manejo. Además, la supervisión interina involucrará una revisión de la inscripción de participantes, cumplimiento con el protocolo del ensayo, estatus de la recolección de datos, una evaluación de si las tasas de eventos del grupo de control son consistentes con las tasas pronosticadas en los cálculos del tamaño de la muestra, y otros factores que reflejen el progreso general y la

integridad del estudio. Dado que los análisis interinos pueden ocurrir cuando la adjudicación de un evento se está realizando, los análisis interinos se basarán principalmente en eventos adjudicados y de manera secundaria en todos los mejores eventos disponibles, es decir, según hayan sido adjudicados por el CEC si es el caso, o conforme lo defina el eCRF/investigador si el evento aún no ha sido adjudicado por el CEC. Los resultados de los análisis interinos y los reportes de estatus serán revisados cuidadosa y confidencialmente por el DSMB. Los planes detallados para el monitoreo interino serán documentados en un plan de análisis detallado del DSMB.

Las comparaciones interinas por estrategia de manejo se enfocarán en la mortalidad por cualquier causa y en el criterio de valoración compuesto primario (muerte cardiovascular y MI). Se usarán modelos de riesgo proporcional Cox con el tratamiento como covariable para el análisis. Se reportarán estimaciones de tasas de riesgo e intervalos de confianza del 95% comparando las estrategias INV y CON. Para tomar en cuenta las repetidas pruebas de significancia de los datos acumulados, se usará el método secuencial de grupos de Lan y DeMets⁶⁰ como guía para interpretar estos análisis interinos. Los límites de monitoreo para cada criterio de valoración se basarán en una función de gasto tipo O'Brien-Fleming simétrica de dos lados con un nivel general de significancia en dos lados $\alpha = 0.05$. El enfoque O'Brien-Fleming requiere valores críticos grandes en la parte temprana del estudio, pero relaja (es decir, reduce) el valor crítico conforme el ensayo avanza.⁶¹ Estos límites de monitoreo propuestos pretenden ser una guía para interpretar los análisis interinos y no una regla para terminación temprana.

Un parámetro clave adicional para el monitoreo interino será la frecuencia del cateterismo temprano entre participantes asignados aleatoriamente a la estrategia CON. Tales cateterismos serán clasificados de acuerdo a (1) si el cateterismo estaba permitido por el protocolo (por ejemplo, para síntomas refractarios documentados) y (2) si el cateterismo fue precedido por un evento de criterio de valoración primario no fatal (es decir, MI). Un patrón de cateterismo temprano frecuente en participantes CON sin eventos de criterio de valoración previos sugeriría que el estudio podría tener dificultades para alcanzar una alta potencia estadística. Más aún, si esto fuera debido a frecuentes violaciones del protocolo, entonces un hallazgo de no diferencia por el tratamiento podría ser difícil de interpretar. Para enfrentar estos problemas, las tasas de cateterismo temprano en el grupo CON serán analizadas y reportadas, con un enfoque a estimar la probabilidad de que un participante CON sea sometido a cateterismo dentro de un intervalo específico de tiempo y antes de un evento de criterio de valoración. Para obtener esta probabilidad, la distribución de "tiempo desde la asignación aleatoria hasta el cateterismo" para participantes CON se estimará usando el método de función de incidencia acumulativa para riesgos en competencia.⁶² Para este último análisis el seguimiento a los participantes será censurado en la última fecha de contacto o terminado después del primer evento de criterio de valoración primario del participante, lo que ocurra primero.

El juicio respecto a la continuación del estudio no sólo involucrará la magnitud de las diferencias observadas entre estrategias aleatorias y el grado de significancia estadística, sino también la cuidadosa consideración de muchos otros factores importantes incluyendo la necesidad de estimaciones precisas de parámetros, el progreso general y la integridad del

ensayo (incluyendo la frecuencia de cateterismo en el grupo CON, como se explicó antes), y la información disponible de otros estudios en el momento de las deliberaciones del DSMB. Si un límite es cruzado en la parte temprana del ensayo, este resultado debe ser considerado tomando en cuenta que la revascularización puede resultar en un riesgo temprano, pero un beneficio a largo plazo. Aunque nuestra hipótesis es que los resultados mejorarán con la estrategia INV, debe enfatizarse que un pequeño efecto del tratamiento para el criterio de valoración primario no es necesariamente un resultado negativo para el estudio. De hecho, la evidencia que sugiera la ausencia de un gran beneficio por parte de la estrategia invasiva sería de gran importancia para los lineamientos y la práctica clínica futuros. Sin embargo, se requiere un tamaño de muestra grande para derivar tal evidencia. Si el estudio fuera detenido prematuramente sin alcanzar el tamaño completo de muestra, la falta de diferencia significativa estadística puede ser acompañada con amplios intervalos de confianza y no sería posible llegar a una conclusión clara. El DSMB incorporará esta perspectiva junto con otras consideraciones al hacer recomendaciones sobre la continuación del ensayo.

MANEJO DE DATOS Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS

Sistema de captura electrónica de datos (EDC)

El conjunto de datos completo del estudio será recolectado para los participantes que entren a la *porción de asignación aleatoria del estudio*. El sistema primario de recolección de datos para ISCHEMIA será un sistema de captura electrónica de datos (EDC) basado en internet, una plataforma validada que cumple con el estándar Registro Electrónico, Firma Electrónica (ERES) (21 CFR Parte 11). Todos estos datos recolectados en cualquier punto del ensayo, excepto por la información económica y de calidad de vida, se ingresarán en este sistema EDC.

Manejo y calidad de datos

Los valores fuera de rango y variables clave faltantes o inconsistentes serán marcados y corregidos en el sitio en tiempo real durante el proceso de captura de datos. Cuando se genere una consulta en una variable particular, se colocará una bandera en un campo de la base de datos, permitiendo al sistema rastrear las consultas y producir reportes de las búsquedas pendientes. Las consultas pueden también generarse por medio de revisión manual de los formatos de datos. Estas consultas serán ingresadas en la base de datos y rastreadas del mismo modo que las consultas generadas a través de la computadora. A intervalos regulares, todos los datos serán transferidos de la base de datos EDC a SAS para su resumen estadístico, descripción de datos y análisis de datos. Una revisión adicional de los datos será realizada en SAS, y las observaciones con discrepancias serán marcadas y resueltas apropiadamente por medio de un sistema de consulta de datos. El centro de coordinación de datos y estadísticas (SDCC) realizará revisiones internas de control de calidad de la base de datos y auditorías de datos durante el curso del ensayo.

Confidencialidad y seguridad de los datos

Los datos computarizados sólo serán accesibles con una contraseña, y un sistema de monitoreo centralizado registrará y reportará todos los acceso a la información. La red de cómputo del DCRI está protegida por un cortafuegos. Los CRFs electrónicos (eCRFs) serán identificados sólo por su número de estudio, para asegurar el anonimato de los participantes. Ninguna información de identificación del participante se usará en la presentación de los datos. Los registros del estudio que puedan identificar a participantes se mantendrán confidenciales como lo requiere la ley. Excepto cuando la ley lo requiera, los participantes no serán identificados por nombre, números de identificación personal (por ejemplo, número de seguro social o de seguridad social), domicilio, número telefónico o cualquier otro identificador personal directo en los registros del estudio. Esta información será conservada por cada centro individual y no será revelada al centro de coordinación excepto cuando sea necesario para el seguimiento centralizado clínico, de calidad de vida y económico de los participantes. Los participantes serán informados de que el médico del estudio y su equipo reportarán los resultados de los exámenes relacionados con el estudio al centro de coordinación y al NIH. Los participantes serán informados de que sus registros pueden ser revisados para cumplir con reglamentos y

leyes federales, estatales o regionales/locales. Los revisores pueden incluir a los supervisores del CCC/SDCC, IRBs/IECs, el NIH, otros reguladores del gobierno conforme lo dicten las leyes locales, o sus delegados.

Un proveedor eliminará los identificadores presentes en el encabezado DICOM de las imágenes durante el proceso de carga de las imágenes, y será responsable de la transferencia y almacenamiento de las imágenes para este ensayo.

Capacitación

Todo el personal en los sitios de investigación y laboratorios base que esté autorizado a acceder a la información del estudio ISCHEMIA recibirá capacitación para el sistema EDC. Los registros de capacitación serán conservados por el escritorio de ayuda EDC en el SDCC.

Retención de registros

Los registros de estudio serán conservados por los investigadores en sitio por un período de seis (6) años después de la expiración de la subvención o por el tiempo que requieran las leyes locales, el que sea más largo.

Manejo de datos económicos y de calidad de vida (EQOL)

Los estudios económicos y de calidad de vida se integrarán completamente al ensayo clínico y serán cubiertos por el formato principal de consentimiento informado. Los entrevistadores serán ciegos al grupo de estudio. El proceso de datos, control de calidad y análisis de información EQOL serán realizados por los EQOLCCs. Aunque la red de cómputo del EQOL no es un ambiente regulado como las bases de datos clínicas, EQOL sigue los mismos protocolos de seguridad de red, incluyendo proyección con contraseñas, expiración de sesiones y acceso restringido. Los registros de información de los participantes se mantendrán confidenciales en una base de datos segura SQL Server separada, y los nombres de los participantes nunca serán revelados. Aunque los entrevistadores no pueden ser ciegos a la identidad de los participantes para recolectar los datos de EQOL, la información no ciega se almacena con acceso restringido, y ninguna de las bases de datos electrónicas o archivos de análisis incluyen identificadores directos de los participantes. Las bases de datos electrónicas tienen identificadores de estudio (codificados) Además de que los identificadores de los participantes nunca se ligan a la base de datos clínica, nunca se entregan al patrocinador o a un tercero. Los entrevistadores obtienen un consentimiento del participante aprobado por el IRB de la Universidad Duke por vía telefónica antes de que pueda administrarse un cuestionario. Todos los datos de EQOL son analizados en conjunto y sólo con identificadores de estudio codificados (ningún identificador directo del participante), y ningún identificador del participante o dato individual será presentado nunca de manera oral o escrita. Ningún nombre o información identificable aparece nunca en los datos o reportes acerca del estudio.

PLAN DE MONITOREO DE SEGURIDAD

Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad

Un Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB) será nombrado por el NHLBI para supervisar la seguridad de los participantes y revisar el desarrollo del ensayo. Un estatuto del DSMB que explique los lineamientos de operación para el comité y los procedimientos para las evaluaciones interinas de los datos del estudio será desarrollado por el NHLBI y aprobado por el DSMB. El SDCC preparará de manera regular reportes de acuerdo con el plan descrito en el estatuto y cuando sean solicitados por el presidente del DSMB, e incluirán análisis interinos de criterios de valoración primario y secundarios; eventos de seguridad adicionales; y otra información que solicite el comité. Después de cada reunión, el DSMB hará recomendaciones al NHLBI y a los líderes del ensayo acerca de la continuación del estudio. Después de su aprobación por el director del NHLBI, un resumen del reporte del DSMB y de sus recomendaciones será enviado por el CCC a los investigadores para su reenvío a sus comités de ética/IRBs locales, regionales o nacionales, según sea aplicable. Los reportes del DSMB serán el mecanismo primario para reportar preocupaciones de seguridad al NIH y a los IRBs.

Riesgos y beneficios

Todos los procedimientos y exámenes realizados en este estudio son comúnmente realizados en la práctica clínica y tienen perfiles de seguridad bien definidos. Además, todos los procedimientos realizados en este estudio, excepto la CCTA, se realizan comúnmente en la población de pacientes inscritos en el estudio, es decir, aquellos con SIHD e isquemia al menos moderada. El único procedimiento que se realiza para propósitos del estudio es la CCTA. Aunque la CCTA se ha usado cada vez más para evaluar la presencia y extensión de enfermedad de la arteria coronaria, no es considerada como cuidado estándar al usarla en la secuencia de pruebas en el ensayo. El riesgo del cateterismo y la revascularización serán minimizados mediante la selección de operadores experimentados que cumplan con criterios de certificación. Estos riesgos están justificados por los beneficios potenciales (reducción a largo plazo en eventos que resulten de la revascularización, como se explicó en la sección de antecedentes).

Riesgos:

Riesgos de la CCTA: El riesgo primario es una mayor exposición a la radiación por el estudio CCTA. En promedio, la dosis de radiación estimada total de este estudio (un examen CCTA) variará entre 4 y 8 mSv. En comparación, otras dosis estimadas de radiación médica incluyen: radiografía de pecho (0.05 mSv); cateterismo cardiaco invasivo (5-7 mSv); PCI (10-16 mSv); prueba de estrés nuclear (12-30 mSv). En un año, una persona que viva al nivel del mar está expuesta a radiación natural de unos 3 mSv, de modo que la dosis esperada de radiación de un CCTA es alrededor de 1-3 veces esa cantidad.

Otros riesgos conocidos de la CCTA incluyen la alergia. Los participantes con alergia al contraste conocida serán previamente medicados, y los participantes con anafilaxis al contraste previa no serán incluidos en el estudio. Como se explicó antes, los participantes con eGFR de 30-59 ml/min no recibirán CCTA para minimizar el riesgo de este procedimiento en el ensayo. Los pacientes con eGFR<30 ml/min serán excluidos. El beta-bloqueo, que se usa de manera rutinaria durante CCTA, puede causar bradicardia, hipotensión o broncoespasmo, y la nitroglicerina puede disminuir la presión sanguínea y causar cefalea. Los participantes serán monitoreados durante el procedimiento para detectar estos efectos y recibirán tratamiento si es necesario.

Todas las mujeres que sean pre-menopáusicas deberán tener documentada una prueba de embarazo negativa antes de someterse a la CCTA o de ser asignadas a cualquiera de los dos grupos de estudio.

Riesgos del cateterismo/PCI/CABG: Cada uno de estos procedimientos se realiza comúnmente en la práctica clínica para pacientes que cumplen con los criterios de elegibilidad para el estudio. Los riesgos principales de estos procedimientos incluyen muerte, infarto de miocardio y derrame cerebral. Otros riesgos del cateterismo y del PCI incluyen reacción severa al contraste, como anafilaxis, CABG de emergencia, sangrado, necesidad de transfusión de sangre, nefropatía inducida por el contraste y complicaciones de acceso vascular incluyendo pseudoaneurismas, fístula AV, sangrado retroperitoneal o infección. Otros riesgos del CABG incluyen regresar a la sala de operaciones por sangrado, necesidad de transfusión sanguínea, intubación prolongada, mediastinitis y fibrilación atrial. Los riesgos de estos procedimientos varían en probabilidad de acuerdo al perfil de riesgos del paciente.

Medidas para reducir riesgos:

Los procedimientos de estudio están diseñados para administrar y minimizar los riesgos por medio de una selección cuidadosa de los pacientes que participen en el ensayo. Los participantes serán monitoreados cuidadosamente durante el ensayo en muchas ocasiones para revisar su salud. Adicionalmente, un DSMB independiente supervisará la seguridad de los participantes durante el estudio (ver [sección 14.1](#))

Beneficios:

Los resultados del ensayo ISCHEMIA deben proporcionar datos basados en evidencia para apoyar el manejo de pacientes con SIHD.

Puede haber beneficios de la participación en este estudio al recibir los medicamentos y la asesoría en estilo de vida que se ha demostrado que mejoran los resultados en los pacientes, además de la atención de un equipo adicional que siga el estado de salud del participante. Los participantes pueden recibir algunos medicamentos y exámenes sin costo, cuando estén disponibles. Se espera que el conocimiento adquirido será de beneficio para otras personas con condiciones médicas similares en el futuro.

Objetivos y fundamento del monitoreo de seguridad

Los objetivos principales de seguridad en ISCHEMIA son caracterizar los perfiles de riesgo de las dos estrategias de manejo asignadas aleatoriamente y monitorear riesgos no anticipados a los participantes en el estudio. Todos los medicamentos y procedimientos que se usarán/realizarán en este estudio son usados/realizados comúnmente por indicación clínica como parte de la atención estándar y tienen perfiles de seguridad bien definidos. Debido a que ningún dispositivo, droga, prueba de diagnóstico o intervención terapéutica en investigación se está probando en este ensayo de efectividad comparativa, los reportes se gobiernan primariamente por la Regla Común (45 CFR Parte 46, Subparte A), así como por los lineamientos del ICH, los IRBs y las leyes y reglamentos locales.

Reporte de eventos adversos por parte de los investigadores

Los datos para monitorear la seguridad de los participantes serán capturados en la base de datos EDC como parte de los datos requeridos del estudio. No hay requisitos de reporte adicionales específicos al estudio. Los investigadores en sitio deben seguir las prácticas clínicas normales en sus instituciones para reportar eventos serios inesperados relacionados con medicamentos y dispositivos de atención estándar a las agencias regulatorias.

Eventos a monitorear

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

1. Complicaciones de pruebas cardiovasculares (por ejemplo, angiograma coronario CT, cateterismo cardíaco) y procedimientos terapéuticos (por ejemplo, PCI, CABG).
2. Eventos que ocurran en el período de tiempo entre el consentimiento a participar en el ensayo y la asignación aleatoria.
3. Criterios de valoración del estudio.

1. Complicaciones de pruebas cardiovasculares y procedimientos terapéuticos

Todas las drogas, pruebas de diagnóstico y procedimientos terapéuticos que se usarán en este ensayo han sido ampliamente evaluados de manera previa, tienen perfiles de seguridad establecidos con riesgos y beneficios conocidos y se usan de manera rutinaria en la práctica clínica. Los eventos enlistados a continuación, de ocurrir en las 72 horas siguientes al procedimiento, serán considerados como complicaciones del procedimiento. Algunos eventos de seguridad relacionados con pruebas y procedimientos específicos capturados en el sistema EDC, además de la muerte y el infarto de miocardio, incluyen:

Angiografía coronaria CT:

1. Reacción severa al contraste, como anafilaxis
2. Inestabilidad hemodinámica, incluyendo bradicardia o hipertensión sintomática, debida al beta-bloqueo o a nitratos administrados para la obtención de la CCTA

3. Broncoespasmo agudo debido al beta-bloqueo administrado para la CCTA
4. Nefropatía inducida por el contraste
5. Exposición a dosis de radiación

Además, la incidencia de hallazgos de estenosis principal izquierda significativa ($\geq 50\%$) en cateterismos cardiacos que no se hayan reportado en angiografías coronarias CT será monitoreada y reportada al DSMB. Los hallazgos incidentales en la CCTA que sean de importancia clínica (por ejemplo, aneurisma aórtico o posible neoplasia) serán reportados al sitio y el participante puede ser excluido del estudio.

Cateterismo cardiaco y PCI:

1. Reacción severa al contraste, como anafilaxis
2. Derrame cerebral cercano al procedimiento
3. CABG de emergencia
4. Nefropatía inducida por el contraste
5. Complicaciones de acceso vascular incluyendo pseudoaneurismas, fístula AV, sangrado retroperitoneal

CABG:

1. Regreso a la sala de operaciones debido a sangrado
2. Intubación prolongada
3. Mediastinitis
4. Fibrilación atrial

2. Eventos que ocurran en el período entre el consentimiento y la asignación aleatoria

En general, la elegibilidad para la asignación aleatoria no se conocerá en el momento de la inscripción sino que tendrá que ser confirmada después de realizar procedimientos de filtrado adicionales (por ejemplo, prueba de embarazo y CCTA ciego). Por lo tanto, pueden pasar varios días antes de que el participante sea asignado aleatoriamente. La frecuencia de eventos clínicos (por ejemplo, muerte, MI) que ocurran durante este período de tiempo previo a la asignación aleatoria será monitoreada y reportada al DSMB.

3. Eventos que son criterios de valoración del ensayo

Los criterios de valoración seleccionados para el ensayo (por ejemplo, mortalidad por cualquier causa) serán monitoreados a intervalos regulares durante el ensayo para proteger la seguridad de los participantes. Las tasas de evento en cada grupo de tratamiento serán revisadas de manera confidencial por el DSMB. Estos análisis informarán la recomendación del DSMB para detener o continuar el estudio o para modificar el protocolo (ver [sección 12.2.6](#)).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Cumplimiento con regulaciones y con la ética

Este ensayo clínico fue diseñado y será implementado y reportado de acuerdo con los Lineamientos Armonizados Tripartitas para Buena Práctica Clínica de la conferencia internacional en armonización (ICH), con las leyes y reglamentos locales aplicables (excluyendo la Directiva Europea 2001/20/EC, el título 45 del Código de Regulaciones Federales y el Ministerio Japonés de Salud, Trabajo y Bienestar), y con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Proceso de consentimiento informado

Los investigadores deben asegurarse de que los participantes estén clara y completamente informados sobre el propósito, riesgos potenciales y otros asuntos críticos relacionados con los estudios clínicos en los que participan voluntariamente. Debe obtenerse un consentimiento informado por escrito libremente otorgado de cada participante o, en aquellas situaciones en las que el participante no puede otorgar su consentimiento, de un representante legalmente aceptable antes de la participación en un estudio clínico, incluyendo el consentimiento informado para cualquier procedimiento de filtrado realizado para establecer la elegibilidad del participante para el estudio (por ejemplo, CCTA). Los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en el estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad. Las mujeres en edad fértil serán informadas de que pueden existir riesgos desconocidos para el feto si ocurriera un embarazo durante el estudio y fueran expuestas a radiación (por ejemplo, CCTA y cateterismo cardiaco y revascularización si fueran asignadas aleatoriamente al grupo de estrategia INV), y deberán estar de acuerdo en que para participar en el estudio deben adherirse a los requisitos de anticoncepción durante este período del estudio. Si hay alguna duda de que el participante prospectivo no cumplirá confiablemente con los procedimientos y/o seguimiento del estudio, no debe ser incluido en el estudio.

Responsabilidades del investigador y del IRB/IEC/REB

El protocolo y los formatos de consentimiento informado propuestos (forma de consentimiento principal y forma de consentimiento para pruebas genéticas) serán revisados por un Consejo de Revisión Institucional/Comité Independiente de Ética/Consejo de Ética de la Investigación (IRB/IEC/REB) adecuadamente establecido en cada sitio. Se requerirá una declaración firmada y fechada de que el protocolo y el consentimiento informado han sido aprobados por el IRB/IEC/REB antes de arrancar el sitio. Una carta de consentimiento separada del IRB/IEC/REB puede también ser requerida para la encuesta de filtrado, de acuerdo con las leyes y reglamentos locales. Antes del inicio del estudio, el investigador principal del sitio deberá firmar una página de firma del protocolo confirmando que acepta conducir el estudio de acuerdo con estos documentos y todas las instrucciones y procedimientos incluidos en este protocolo y dar acceso a todos los datos y registros relevantes a supervisores, auditores,

representantes de control de calidad clínica, agentes designados del CCC, IRBs/IECs/REBs, y autoridades regulatorias cuando sea requerido. Los investigadores deben acceder a aplicar la diligencia debida para evitar desviaciones del protocolo.

Enmiendas al protocolo

Cualquier cambio o adición al protocolo sólo puede realizarse en una enmienda por escrito al protocolo que debe ser aprobada por el CCC, por las autoridades sanitarias donde se requiera, y por el IRB/IEC/REB. Sólo las enmiendas que sean requeridas para la seguridad de los participantes podrán ser implementadas antes de la aprobación del IRB/IEC/REB. Tan pronto como sea posible, la desviación o cambio implementado, los motivos para ello y, si es apropiado, las enmiendas propuestas al protocolo serán enviados: (a) al IRB/IEC/REB para su revisión y aprobación/opinión favorable; (b) al patrocinador, NIH/NHLBI para su aprobación; y, si se requiere, (c) a las autoridades regulatorias. A pesar de la necesidad de aprobación de las enmiendas formales al protocolo, el investigador deberá tomar cualquier acción inmediata requerida para la seguridad de cualquier participante incluido en el estudio, aún si esta acción representa una desviación del protocolo. En tales casos, el CCC debe ser notificado de esta acción y el IRB/IEC/REB en el sitio de estudio debe ser informado.

Terminación temprana del estudio

El CCC y el NHLBI retienen el derecho de terminar el estudio o de suspender a un sitio de estudio o a un investigador en cualquier momento. El CCC supervisará el progreso del estudio. Si se justifica, el estudio puede ser suspendido o cancelado de manera temprana si se observan problemas de seguridad que presenten un riesgo excesivo para la población del estudio. Si el estudio es terminado de manera temprana, el CCC proporcionará una declaración escrita a los investigadores principales en el sitio para permitir la notificación a los IRBs/IECs/REBs en el sitio y a los participantes en el estudio. El CCC también informará a las autoridades competentes apropiadas. El CCC puede suspender las inscripciones en un sitio, o la participación en el estudio del investigador y del sitio si hay evidencia de que un investigador no ha mantenido estándares clínicos adecuados o no ha cumplido con el protocolo. La notificación de suspensión de inscripciones o cancelación del estudio o suspensión del sitio/investigador será enviada al investigador y a los IRBs/IECs/REBs.

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

ISCHEMIA es patrocinado por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos (NHLBI). El centro de coordinación clínica (CCC), el presidente del estudio y el co-presidente del estudio tienen la responsabilidad de la conducción general del estudio, incluyendo la administración de los sitios y la supervisión de sitios en países participantes, análisis y reportes. El centro de coordinación de datos y estadística (SDCC) es responsable de la asignación a tratamiento de los participantes elegibles, de recibir y procesar los datos recolectados por los sitios clínicos, laboratorios base y centros de coordinación, de los programas de control de calidad y del análisis y reportes estadísticos. El centro de coordinación de imagen de isquemia (ICC) organizará y supervisará a los laboratorios base de imagen, coordinará e implementará sistemas educativos para los sitios y monitoreará la realización de imágenes bajo estrés de los sitios. El centro de coordinación de economía y calidad de vida (EQOLCC) es responsable de realizar las porciones de calidad de vida, economía y costo-efectividad de este estudio. El laboratorio base de angiografía coronaria tomográfica computarizada (CCTA CL) interpretará todos los estudios CCTA y proporcionará soporte técnico. Los laboratorios angiográficos base (ACL) caracterizarán la anatomía coronaria para los participantes que se sometan a angiografías coronarias y los resultados procesales de los que se sometan a PCI. Miembros del NHLBI participarán en el liderazgo del estudio. Los detalles referentes a los centros base y de coordinación pueden encontrarse en el MOO. Los detalles de los comités, sus funciones y sus miembros pueden encontrarse en el MOO. Estos comités incluyen comités de liderazgo, ejecutivo y de dirección, comités de terapia médica óptima y de revascularización óptima, el comité de reclutamiento de mujeres y minorías, comités de biorepositorio, estadísticas, estudios adicionales y publicaciones.

ACCESO A DATOS

El comité de publicación autorizará el acceso a los datos del estudio y a los bioespecímenes. Los investigadores deben presentar una propuesta solicitando permiso para acceder a los datos/especímenes del ensayo ISCHEMIA. El ensayo ISCHEMIA participará en el repositorio central del NHLBI para sus datos y especímenes de estudio.

Todo acceso a los datos seguirá los lineamientos descritos en la política de acceso limitado a datos del NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/resources/deca/policy_new.htm), la política de compartición de datos del NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>), y la política de compartición de datos obtenidos en Estudios de Asociación de Genoma Completo (GWAS) apoyados o realizados por el NIH (<http://grants.nih.gov/grants/gwas/index.htm>) en lo que respecta a la documentación, contenido, almacenamiento y momento de acceso.

POLÍTICA DE PUBLICACIONES: VISIÓN GENERAL

Los reportes primarios y secundarios de hallazgos del estudio serán publicados en revistas arbitradas. Las propuestas para presentaciones y publicaciones que incorporen datos obtenidos de participantes involucrados en el ensayo ISCHEMIA deben ser enviados para su revisión por el comité de publicaciones. La publicación primaria será escrita por el comité de redacción del ensayo. Ningún sitio tiene permitido presentar o publicar datos obtenidos durante este ensayo sin la aprobación previa del comité de publicaciones. La autoría de publicaciones relacionadas con ISCHEMIA será determinada por el comité de publicaciones tomando en cuenta la contribución al ensayo y a los análisis relevantes. La política completa de publicación puede encontrarse en el MOO.

LISTA DE 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, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favalaro 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. Wiley