

PROCOLO DE ENSAYO CLÍNICO
TRIANA

(Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos)

**ESTUDIO ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE LA FIBRINOLISIS O LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA
COMO TRATAMIENTO INICIAL DE REPERFUSIÓN EN LOS
PACIENTES DE EDAD AVANZADA (≥ 75 AÑOS) CON INFARTO AGUDO
DE MIOCARDIO**

Código del ensayo: SEC-2004-001

Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (CI - UUCC)

Sección de Hemodinámica (HD)

Sociedad Española de Cardiología (S.E.C)

Autor:	Dr. Héctor Bueno Dra. Rosa Ana Hernández Antolín
Tipo de documento:	Protocolo de Ensayo Clínico
Fase de Desarrollo:	IV
Fecha del protocolo final:	30 agosto de 2004
Fecha de la Enmienda 1 al protocolo	30 de noviembre de 2004
Fecha de la Enmienda 2 al protocolo	28 de febrero de 2005
Fecha de la Enmienda 3 al protocolo	1 de mayo de 2005
Fecha de la Enmienda 4 al protocolo	25 de octubre de 2005
Fecha de la Modificación 5 al protocolo	1 de marzo de 2006
Fecha de la Modificación 6 al protocolo	1 de noviembre de 2006

Versión Protocolo de Trabajo (dic 2006)

CONFIDENCIAL

PROPIEDAD DE LA S.E.C.

NO PUEDE SER UTILIZADO NI DIVULGADO SIN EL CONSENTIMIENTO DE LA S.E.C

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

PROTOCOLO TRIANA (SEC-2004-001)

He leído este protocolo y acepto dirigir este ensayo de acuerdo con todas las estipulaciones del protocolo y de la Declaración de Helsinki.

Investigador:

Nombre

Firma

Fecha

Co-Investigador

Nombre

Firma

Fecha

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO POR EL PROMOTOR

PROTOCOLO TRIANA (SEC-2004-001)

Autores:

Dr. Héctor Bueno
Nombre

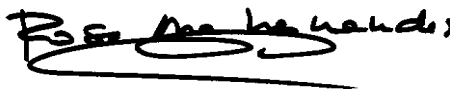


Firma

diciembre 2006

Fecha

Dra. Rosa Ana Hernández Antolín
Nombre



Firma

diciembre 2006

Fecha

NÚMEROS DE URGENCIA

En caso de urgencia, contacte rápidamente por teléfono con el médico responsable y/o con el responsable de la monitorización del ensayo.

Médico responsable

Médico Responsable
Dr. Héctor Bueno
Dra. Rosa Ana Hernández Antolín

Monitorización del ensayo

Responsable de la monitorización del ensayo	Número de teléfono en horas de oficina	Número de teléfono fuera de horas de oficina	Número de Fax
Dra. Mariona Cardona	(93) 451 52 50	670 09 28 05	(93) 451 66 31

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
ACV	Accidente Cerebro Vascular
AP	Angioplastia Primaria
BCRIHH	Bloqueo Completo de Rama Izquierda del Haz de His
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CEI	Comité Ético Independiente
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
EC	Ensayo Clínico
ECG	Electrocardiograma
ESIC	Empresa Soporte a la Investigación Clínica
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Intervalo de confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.o.	per os / por vía oral
i.v.	Por vía intravenosa
PNTs	Procedimientos Normalizados de Trabajo
RR	Riesgo Relativo
SCI	Sección de Cardiopatía Isquémica
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SHD	Sección de Hemodinámica
SK	Estreptoquinasa
TNK	Tenecteplasa
UUC / UC	Unidades Coronarias / Unidad Coronaria

1. RESUMEN

1.0. Tipo de solicitud

Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica vs una técnica invasiva en las condiciones de uso autorizadas

1.1. *Identificación del promotor*

Sociedad Española de Cardiología (S.E.C.)
Ntra. Sra. de Guadalupe, 5
28028 Madrid
Teléfono: 917.242.370
Fax: 917.242.371

1.2. Título del ensayo clínico

Estudio aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de la fibrinólisis o la angioplastia primaria como tratamiento inicial de reperfusión en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con infarto agudo de miocardio.

1.3. Código del protocolo

Número EUDRACT: 2004-001943-31
Código del promotor: SEC-2004-001

1.4. Coordinadores Nacionales, dirección de su centro de trabajo

Dr Héctor Bueno	Dra. Rosa Ana Hernández Antolín
Hospital Gregorio Marañón	Hospital Clínico san Carlos
Dr Esquerdo, 46	Martín Lagos, s/n
28007, Madrid	28040, Madrid

1.5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Se invitará a participar a todos los centros españoles que posean un laboratorio de hemodinámica y un programa activo de angioplastia primaria que realicen, al menos, 50 angioplastias primarias anuales.⁶⁰
Se prevé la participación de **27centros**^{enmienda 3}

<p>1. Hospital Clínico San Carlos Martín Lagos, s/n 28040 Madrid Tel. 91-330-32-89</p>	<p>2. Hospital Gregorio Marañón Dr. Esquerdo, 46 28007 Madrid Tel. 91-586-80-18</p>
<p>3. Hospital 12 de Octubre Ctra. De Andalucía Km. 5.400 28041 Madrid Tel. 91-390-80-70</p>	<p>4. Hospital Central de Asturias Julián Clavería, s/n 33006 Oviedo Tel. 98-510-80-00</p>
<p>5. Complejo Hospitalario de León C/ Altos de Nava, s/n 24010 León Tel. 98-724-20-29</p>	<p>7. H Clínico Universitario de Santiago Travesía de Choupana, s/n 15706 Santiago de Compostela Tel. 98-195-07-91</p>
<p>8. Hospital Juan Canalejo As Xubias, 84 15006 A Coruña Tel. 98-117-81-84</p>	<p>9. Hospital Clínico c/Villarroel, 170 08036 Barcelona Tel. 93-227-93-05</p>
<p>10. Hospital de Navarra c/ Irrunlarrea, 3 31008 Pamplona Tel. 94-842-21-00</p>	<p>11. Hospital Marqués de Valdecilla Avda. de Valdecilla, 23 39008 Santander Tel. 94-220-25-05</p>
<p>12. Hospital Virgen de la Macarena Avda. Doctor Fedriani, 3 41071 Sevilla Tel. 95-500-81-18</p>	<p>13. Ciutat Sanitaria de Bellvitge Feixa Llarga, s/n 08907 Hospitalet de Llob., Barcelona Tel. 93-260-76-86</p>
<p>14. Ciutat Sanitaria Vall d'Hebró Paseo de la Vall d'Hebró, 119-129 08035 Barcelona Tel. 93-274-60-70</p>	<p>15. Hospital Universitario Son Dureta Andrea Doria, 55 07014 Palma de Mallorca Tel. 97-117-54-35</p>
<p>16. Hospital de Cruces Plaza de Cruces, s/n 48903 Baracaldo Tel. 94-600-63-38</p>	<p>17. Hospital Clínico de Valladolid Ramón y Cajal, s/n 47011 Valladolid Tel. 98-342-00-26</p>
<p>18. Hospital Virgen de la Victoria Campus Universitario Teatinos, s/n 29010 Málaga Tel. 95-230-27-91</p>	<p>19. H Universitario de las Nieves Avda. de las Fuerzas Armadas, 2 18014 Granada Tel. 95-802-02-11</p>
<p>20. Hospital Virgen de la Salud Avda. Barber, 30 45004 Toledo Tel. 92-526-91-34</p>	<p>21. Hospital Puerta de Hierro C/ San Martín de Porres, 4 28035 Madrid Tel. 91-386-05-69</p>
<p>22. Hospital La Paz Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid Tel. 91-727-73-61</p>	<p>24. Hospital Universitario de Canarias Ofra, s/n La Cuesta 38320 La Laguna – Sta. Cruz de Tenerife Tel. 922-67-80-00</p>
<p>25. Hospital Santa Creu i Sant Pau C/ St. Antoni M^a Claret, 167 08025 Barcelona Tel. 93-291-93-02</p>	<p>26. Hospital de Galdakao Barrio Labeaga, s/n 48960 Galdakao - Vizcaya Tel 944 00 71 95</p>
<p>27. Hospital Universitario de Alicante c/Pintor Baeza, 12 03010 Alicante Tel. 96-593.83.26</p>	<p>28. Hospital Juan Ramón Jiménez^{Enmienda 2} Ronda norte, s/n 21005 Huelva Tel: 959-01-60-00</p>

30. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia Avda. de Cruces s/nº 46014 Valencia Tel: 965-197-22-30	
---	--

1.6. Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo

Este ensayo ha sido aprobado, siendo el comité de referencia el **Hospital Clínic de Barcelona**, por los siguientes comités éticos de investigación clínica:

- **Hospital Clínic San Carlos – Madrid**
- **Hospital Gregorio Marañón – Madrid**
- **Hospital 12 de Octubre – Madrid**
- **Hospital Central de Asturias – Oviedo**
- **Complejo Hospitalario de León – León**
- **Hospital Clínic Universitario de Santiago – Santiago de Compostela**
- **Hospital Juan Canalejo – A Coruña**
- **Hospital Clínic – Barcelona (Comité Ético de Referencia)**
- **Hospital de Navarra – Pamplona**
- **Hospital Marqués de Valdecilla – Santander**
- **Hospital Virgen de la Macarena – Sevilla**
- **Ciutat Sanitaria de Bellvitge – Hospitalet de Llobregat, Barcelona**
- **Ciutat Sanitaria Vall d’Hebrón – Barcelona**
- **Hospital Universitario Son Dureta – Palma de Mallorca**
- **Hospital de Cruces – Baracaldo**
- **Hospital Clínic de Valladolid – Valladolid**
- **Hospital Virgen de la Victoria – Málaga**
- **Hospital Universitario Virgen de las Nieves – Granada**
- **Hospital Virgen de la Salud – Toledo**
- **Hospital Puerta de Hierro – Madrid**
- **Hospital La Paz – Madrid**
- **Complejo Hospitalario Dr. Negrín – Las Palmas de Gran Canaria**
- **Hospital Universitario de Canarias – Santa Cruz de Tenerife**
- **Hospital Santa Creu i Sant Pau – Barcelona**
- **Hospital de Galdakao – Galdakao, Vizcaya**
- **Hospital Universitario de Alicante – Alicante**
- **Hospital Juan Ramón Jiménez – Huelva**
- **Consorcio Hospital Universitario de Valencia**

1.7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

Dra. Mariona Cardona
ANAGRAM-ESIC, S.L.
Teléfono: 93 451 52 50
Fax: 93 451 66 31

1.8. Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico

Fármaco experimental:

Metalyse™ Tenecteplasa (TNK)

Forma farmacéutica:

Metalyse 8.000 U Solución inyectable, envase con un vial liofilizado

Metalyse 10.000 U Solución inyectable, envase con un vial liofilizado

Vía de administración: Bolo intravenoso

Grupo terapéutico: B01AD - Antitrombótico específico - Enzimas

Técnica invasiva:

Angioplastia primaria, con un catéter de dilatación y/o stent coronario usado habitualmente en el centro y dejando su elección al médico responsable a fin de que sea el idóneo para cada paciente y su anatomía coronaria

1.9. Fase del ensayo clínico

Estudio en fase IV

1.10. Objetivo principal

Objetivo general: Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y el tratamiento fibrinolítico en pacientes ≥ 75 años de edad con IAM elegibles para fibrinólisis en centros españoles con programas activos de angioplastia primaria.

Objetivo primario: Incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días.

1.11. Diseño

Estudio aleatorizado abierto, con evaluación ciega de eventos, multicéntrico, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y del tratamiento trombolítico en pacientes ≥ 75 años de edad con IAM con elevación del segmento ST o BCRIHH nuevo, elegibles para trombolisis, que acuden a un centro español con un programa activo de angioplastia primaria, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.

1.12. Enfermedad o trastorno en estudio

Cardiopatía isquémica. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o BCRIHH nuevo.

1.13. Variable principal de valoración (end-point)

Incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días.

1.14. Población en estudio y número total de pacientes

La población en estudio serán pacientes de 75 años o más de edad con IAM con elevación del segmento ST o BCRIHH nuevo, elegibles para trombolisis, que acuden a un centro español con un programa activo de angioplastia primaria, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.

Se prevé un tamaño muestral de 570 pacientes.

Para las condiciones: $\alpha = 0,05$ (con 2 colas), potencia: 80% ($\beta = 0,20$) y asumiendo la incidencia de eventos combinada (muerte, reinfarto y ACV incapacitante) observada en los registros: 21,7% en el grupo de fibrinolisis y de 12,8% en el grupo de AP, el número necesario de pacientes que habría que aleatorizar en cada grupo para demostrar una diferencia absoluta de riesgo de 8.9% y relativa de 40% con el tratamiento con angioplastia primaria sería de **282 pacientes por grupo, es decir 564.**^{enmienda 1} Asumiendo un 1% de pérdidas en el seguimiento (**6 pacientes**)^{enmienda 1}, se requeriría aleatorizar un total de 570 pacientes.

Durante un periodo de tres meses^{enmienda 1}, todos los pacientes que durante el período de realización del estudio sean elegibles y que por cualquier causa no sean aleatorizados, estarán en un registro con un CRD simplificado que incluirá la causa de no inclusión y el seguimiento a 30 días y 12 meses.

1.15. Duración del tratamiento

Dosis única de TNK **o realización única**^{enmienda 1} de angioplastia primaria.

1.16. Calendario y fecha prevista de finalización (actualizado 21 septiembre 2006)

Duración periodo de inclusión: enero 2005 – diciembre 2007

Fecha prevista final del estudio: diciembre 2008

2. INDICE

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO	2
NÚMEROS DE URGENCIA	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
<u>1. RESUMEN</u>	<u>6</u>
1.0. Tipo de solicitud	6
1.1. Identificación del promotor	6
1.2. Título del ensayo clínico	6
1.3. Código del protocolo	6
1.4. Coordinadores Nacionales, dirección de su centro de trabajo	6
1.5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo	6
1.6. Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo	8
1.7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización	8
1.8. Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico	9
1.9. Fase del ensayo clínico	9
1.10. Objetivo principal	9
1.11. Diseño	9
1.12. Enfermedad o trastorno en estudio	9
1.13. Variable principal de valoración (end-point)	10
1.14. Población en estudio y número total de pacientes	10
1.15. Duración del tratamiento	10
1.16. Calendario y fecha prevista de finalización (actualizado 21 septiembre 2006)	10
<u>2. INDICE</u>	<u>11</u>
<u>3. INFORMACIÓN GENERAL</u>	<u>13</u>
3.a. Identificación del ensayo	13
3.b. Tipo de ensayo clínico	13
3.c. Descripción de los productos en estudio	13
3.d. Datos relativos al promotor	14
3.e. Director técnico responsable de la elaboración / control de las muestras	14
3.f. Identificación del responsable de la monitorización	14
3.g. Datos de los investigadores del ensayo	14
3.h. Centros en que se realizará el ensayo	16
3.i. Duración prevista del ensayo	16
<u>4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u>	<u>17</u>

5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO	22
6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS	23
7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO	27
8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	30
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	32
10. ASPECTOS ÉTICOS	35
11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	37
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
13. BIBLIOGRAFÍA	40
14. ANEXOS	45
ANEXO I. CUADERNO RECOGIDA DE DATOS	44
ANEXO II. FICHA TÉCNICA DE TENECTEPLASE	45
ANEXO III. PÓLIZA DE SEGUROS	50
ANEXO IV: HOJA DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES	53
ANEXO V: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES	57
ANEXO VI: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS	58
ANEXO VII:	59
MODELO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES	59
ANEXO VIII: DECLARACIÓN DE HELSINKI	60

3. INFORMACIÓN GENERAL

3.a. Identificación del ensayo

TRIANA (SEC-2004-001)

TRatamiento del Infarto **Agudo** de miocardio e**N** Ancianos 2004

3.b. Tipo de ensayo clínico

Ensayo con una especialidad farmacéutica y una técnica invasiva, en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

3.c. Descripción de los productos en estudio

1) Denominación: Metalyse™ Tenecteplasa (TNK)

2) Composición cuantitativa y cualitativa:

Metalyse 8.000 U:

Un vial contiene 8.000 unidades (40 mg) de tenecteplasa

1 jeringa precargada contiene 8 ml de agua para inyectables

La solución reconstituida contiene: 1.000 unidades (5 mg) de TNK por ml

Metalyse 10.000 U:

Un vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa

1 jeringa precargada contiene 10 ml de agua para inyectables

La solución reconstituida contiene: 1.000 unidades (5 mg) de TNK por ml

La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos. La tenecteplasa es un activador del plasminógeno recombinante específico para la fibrina.

3) Forma farmacéutica

Solución inyectable, envase con un vial liofilizado (polvo y disolvente para solución inyectable)

Tamaño del envase: 1 vial + 1 jeringa.

Técnica invasiva: Angioplastia primaria, con un catéter de dilatación y/o stent coronario usado habitualmente en el centro y dejando su elección al médico responsable para que sea el idóneo para cada paciente y su anatomía coronaria

3.d. Datos relativos al promotor

Sociedad Española de Cardiología (S.E.C)
Ntra. Sra. de Guadalupe, 5
28028 Madrid
Teléfono: 917.242.370
Fax: 917.242.371

3.e. Director técnico responsable de la elaboración / control de las muestras

No aplica por utilizarse productos ya comercializados y en condiciones de uso autorizadas

3.f. Identificación del responsable de la monitorización

Dra. Mariona Cardona
ANAGRAM-ESIC, S.L.
Teléfono: 934 51 52 50
Fax: 934 51 66 31

3.g. Datos de los investigadores del ensayo

1.-Hospital San Carlos

Dra. Rosana Hernández Antolín (hemodinámica)
Dr. Antonio Fernández Ortiz (unidad coronaria)

2.-Hospital Gregorio Marañón

Dr. Eulogio García (hemodinámica)
Dr. Rafael Rubio (unidad coronaria)

3.-Hospital 12 de Octubre

Dr. Juan Carlos Tascón (hemodinámica)
Dr. Felipe Hernández Hernández (unidad coronaria)

4.-Hospital Central de Asturias

Dr. César Moris de la Tassa (hemodinámica)
Dr. Ignacio Sánchez de Posada (unidad coronaria)

5.-Complejo Hospitalario de León

Dr. Felipe Fernández Vázquez (hemodinámica)
Dr. Norberto Alonso Orcajo (unidad coronaria)

7.-Hospital Clínico Universitario de Santiago

Dr. Antonio Amaro Cendón (hemodinámica)
Dr. Michel Jaquet Herter (unidad coronaria)

8.-Hospital Juan Canalejo

Dr. José Manuel Vázquez Rodríguez (hemodinámica)
Dr. Alfonso Castro Beiras (unidad coronaria)

9.-Hospital Clínico

Dr. Amadeu Betriu Gibert (hemodinámica)
Dra. Magda Heras Fortuny (unidad coronaria)

10.-Hospital de Navarra

Dr. Roman Lezaún Burgui (hemodinámica)
Dr. José Ramón Carmona (unidad coronaria)

11.-Hospital Marqués de Valdecilla

Dr. Javier Zueco (hemodinámica)
Dr. Chema San José Garagarza (unidad coronaria)

12.-Hospital Virgen de la Macarena

Dr. Rafael Ruiz Salmerón (hemodinámica) ^{modificación 5}
Dr. Rafael Hidalgo Urbano (unidad coronaria)

13.-Ciutat Sanitaria de Bellvitge

Dr. Ángel Cequier (hemodinámica)
Dr. Enrique Esplugas (unidad coronaria)

14.-Ciutat Sanitaria Vall d'Hebron

Dr. Juan Ángel Ferrer (hemodinámica)
Dr. Jaume Figueras (unidad coronaria)

15.-Hospital Universitario Son Dureta

Dr. Armando Bethencourt (hemodinámica)
Dr. Miquel Fiol (unidad coronaria)

16.-Hospital de Cruces

Dr. Xabier Mancisidor (unidad coronaria/hemodinámica)

17.-Hospital Clínico de Valladolid

Dr. Alberto San Román (hemodinámica)
Dra. Carolina Hernández (unidad coronaria) ^{modificación 6}

18.-Hospital Virgen de la Victoria

Dr. José M^a Hernández (hemodinámica)
Dr. Ángel García Alcántara (unidad coronaria)

19.-Hospital Universitario de las Nieves

Dr. Rafael Melgares (hemodinámica/ unidad coronaria)

20.-Hospital Virgen de la Salud

Dr. José Moreu Burgos (hemodinámica / unidad coronaria)

21.-Hospital Puerta de Hierro

Dr. Javier Goicolea (hemodinámica)
Dr. Lorenzo Silva Melchor (unidad coronaria)

22.-Hospital La Paz

Dr. Isidoro González Maqueda (unidad coronaria)

24.-Hospital Universitario de Canarias

Dr. Francisco Bosa (hemodinámica)
Dr. Martín Jesús García González (unidad coronaria)

25.-Hospital Santa Creu i Sant Pau

Dr. Joan García Picart (hemodinámica)
Dr. José Domínguez de Rozas (unidad coronaria)

26.-Hospital de Galdakao

Dr. José Ramón Rumoroso (hemodinámica)
Dra. Esther Cantera Pérez (unidad coronaria)

28.- Hospital Juan Ramón Jiménez ^{enmienda 2}

Dr. José Francisco Díaz Fernández (hemodinámica/unidad coronaria)

29. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia ^{enmienda 4}

Dr. Vicente Mainar (hemodinámica)
Dr. Ildefonso Echanove (unidad coronaria)

3.h. Centros en que se realizará el ensayo

1. Hospital San Carlos – Madrid
2. Hospital Gregorio Marañón – Madrid
3. Hospital 12 de Octubre – Madrid
4. Hospital Central de Asturias – Oviedo
5. Complejo Hospitalario de León – León
7. Hospital Clínico Universitario de Santiago – Santiago de Compostela
8. Hospital Juan Canalejo – A Coruña
- 9. Hospital Clínic – Barcelona (Comité Ético de Referencia)**
10. Hospital de Navarra – Pamplona
11. Hospital Marqués de Valdecilla – Santander
12. Hospital Virgen de la Macarena – Sevilla
13. Ciutat Sanitaria de Bellvitge – Hospitalet de Llobregat, Barcelona
14. Ciutat Sanitaria Vall d'Hebró – Barcelona
15. Hospital Universitario Son Dureta – Palma de Mallorca
16. Hospital de Cruces – Baracaldo
17. Hospital Clínico de Valladolid – Valladolid
18. Hospital Virgen de la Victoria – Málaga
19. Hospital Universitario de las Nieves – Granada
20. Hospital Virgen de la Salud – Toledo
21. Hospital Puerta de Hierro – Madrid
22. Hospital La Paz – Madrid
24. Hospital Universitario de Canarias – Santa Cruz de Tenerife
25. Hospital Santa Creu i Sant Pau – Barcelona
26. Hospital de Galdakao – Galdakao- Vizcaya
28. Hospital Juan Ramón Jiménez- Huelva
30. Consorcio Hospitalario Universitario de Valencia- Valencia

3.i. Duración prevista del ensayo (actualizado 21 septiembre 2006)

Está previsto un periodo de inclusión de 36 meses y un seguimiento a los 30 días y a los 12 meses de la inclusión en el estudio.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

4.a. *Justificación*

Antecedentes

Los pacientes de 75 ó más años suponen una proporción importante del total de pacientes que sufren infarto agudo de miocardio (IAM) en la población española y una proporción mucho mayor de entre los que mueren por este motivo, lo que se explica por la elevada letalidad que presenta el IAM a edades muy avanzadas.¹ Esta tendencia es paralela entre los pacientes que ingresan en los hospitales por IAM, en los que se han descrito mortalidades que oscilan entre el 25 y 35% a corto plazo (hospitalario o al mes).²⁻⁵

La expectativa de vida de la sociedad española, una de las más altas del mundo, y el rápido envejecimiento poblacional, también unos de los más acelerados,⁶ junto con la importante dependencia de la edad en la incidencia del IAM, hacen prever que el número de ancianos con IAM aumentará en los próximos años y, más aún, que la proporción de pacientes de edad muy avanzada seguirá creciendo muy rápidamente.

Estas perspectivas suponen un gran reto clínico porque, mientras que en las últimas décadas han avanzado rápidamente los conocimientos sobre la eficacia y la seguridad de las distintas opciones para tratar el IAM en la población de edad joven y media-alta, lo que se ha traducido en una marcada reducción de la letalidad hospitalaria, no ha existido un avance paralelo en el conocimiento del tratamiento del IAM en los pacientes muy ancianos (≥ 75 años) y en sus resultados.

El primer motivo por el que existen menos evidencias de cuál es el tratamiento óptimo entre los pacientes muy ancianos con IAM es por la falta de representación en los grandes ensayos clínicos.⁷ Varios de los principales estudios sobre el tratamiento del IAM realizados en los años 80 y 90 excluyeron a los pacientes de edad más avanzada,⁸⁻¹⁸ y aquellos que no lo hacían incluyeron una proporción muy baja de pacientes >75 años¹⁹⁻²³ que, además, presumiblemente estaban muy seleccionados. El segundo hecho es que no se ha llevado a cabo ningún estudio que evaluara de manera aleatoria y controlada con placebo algún tratamiento para el IAM específicamente en la población de edad más avanzada. El tercer motivo es que la información más concreta que tenemos es indirecta, ya que proviene del análisis de subgrupos de estudios individuales o de metaanálisis.^{5,24-26}

Finalmente, contribuyen a la incertidumbre sobre el tratamiento óptimo del IAM en pacientes muy ancianos los hallazgos de varios estudios observacionales que sugieren que la fibrinólisis, lejos de ser beneficiosa, podría incluso asociarse a un aumento en la mortalidad precoz cuando es comparada con los pacientes que no reciben terapia de reperfusión.²⁷⁻³⁰ Por todos estos motivos, el papel de la fibrinólisis en los pacientes ≥ 75 años es probablemente la pregunta más importante sin resolver respecto a la terapia de reperfusión para el tratamiento del IAM.

Opciones terapéuticas:

I) Tratamiento fibrinolítico

El tratamiento con fibrinólisis intravenosa reduce la mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes <75 años que presentan un IAM con elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss (BCRIHH) y son tratados en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas.²⁴ En los pacientes más ancianos, la evidencia sobre el índice beneficio/riesgo está peor establecida ya que, por un lado, el riesgo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento aumenta marcadamente con la edad, particularmente el riesgo de hemorragia intracerebral³¹⁻³⁴ y de rotura cardíaca³⁰ y, por otro, la eficacia podría ser menor que en los pacientes más jóvenes.³⁵ Como hemos señalado antes, la causa principal de las dudas actuales es el hecho de que muchos de los ensayos clínicos iniciales que evaluaron el papel de la fibrinólisis en el IAM en estudios controlados con placebo excluyeron a los pacientes de más de 75 años, y solo uno, el TTOP (*Thrombolytic Therapy in an Older Patient Population*), un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que pretendía investigar el efecto del tratamiento con estreptoquinasa (SK) en pacientes ≥ 75 años, debió ser suspendido tras no poder incluirse más de 70 pacientes en 25 centros durante un año debido a la aversión de los médicos participantes a arriesgarse a que los pacientes ancianos elegibles para tratamiento trombolítico recibieran placebo.³⁶

Por tanto, la principal información proviene del análisis por subgrupos de edad de estos estudios. Entre los 1.215 pacientes >75 años incluidos en el GISSI, la mortalidad de los tratados con SK se redujo en un 12,7% respecto de los que recibieron placebo (de 33,1% a 28,9%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.⁵ En el ISIS-2, se observó una reducción significativa de la mortalidad con el tratamiento con SK tanto en el grupo de 3411 pacientes de entre 70 y 79 años (de 21,65 a 18,2%; RRR: 15,7%, $p=0,02$) como entre los 401 octogenarios (de 34,2% a 20,1%; RRR: 41,2%, $p=0,002$).²⁰ Sin embargo, la información que más influencia ha tenido fue la obtenida del *Fibrinolysis Therapy Trialists' Group* (FTT), el metaanálisis que incluyó a todos los ensayos clínicos controlados con placebo de más de 1.000 pacientes que evaluaron la eficacia de la fibrinólisis.²⁴ En el análisis original se incluyeron 5.754 pacientes de 75 ó más años de edad en los que se observó una RRR de la mortalidad a 35 días de 4%, menor que la observada entre todos los pacientes de menor edad y no significativa desde el punto de vista estadístico. La reducción de mortalidad también era menor en términos absolutos: 1% (de 25,3% a 24,3%), lo que supondría aproximadamente 10 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados (frente a los 26 en pacientes de 65 a 74 años, 17 en pacientes de 55 a 64 años y 11 en menores de 55 años, todos ellos estadísticamente significativos). Un análisis posterior del FTT en el que se excluyeron a los pacientes que no presentaban los criterios electrocardiográficos actualmente aceptados para el tratamiento fibrinolítico y aquellos tratados más allá de las 12 horas desde el inicio, redujo la población de estudio ≥ 75 años a 3.300 pacientes. En ellos se observó una RRR de 15% (de 29,4% a 26%, $p=0,03$), lo que supondría salvar 34 vidas por cada 1.000 pacientes que fueran tratados.²⁵

Entre los estudios observacionales, el registro de las unidades coronarias suecas apuntaba en la misma dirección.³⁷ Sin embargo, otros estudios observacionales han sembrado la duda respecto a este análisis. En el primero de ellos, Thiemann y colaboradores, en un análisis del *Cooperative Cardiovascular Project* (CCP) que incluyó a 7.864 pacientes >64 años que ingresaron por IAM en centros del Medicare, encontraron que los pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico presentaron un riesgo de muerte ajustada a los 30 días un 38% superior a la de los pacientes que no recibieron ningún tratamiento de reperfusión, que se explicaba por el exceso en el número de muertes que se producía en los primeros dos días, pero que sólo ocurría en pacientes >75 años. Además, estos autores encontraron que el incremento del riesgo era mayor en los pacientes que recibían el tratamiento a partir de las 6 horas del inicio de los síntomas, en las mujeres y en los pacientes con infartos de localización anterior, y que el efecto persistía tras excluir a los pacientes que desarrollaron hemorragias sistémicas o intracerebrales durante la hospitalización.²⁷ Casi simultáneamente, Berger y colaboradores, también con datos del CCP, encontraron igualmente un riesgo de muerte a 30 días mayor entre los pacientes >75 años que recibieron fibrinólisis que en los que no recibieron tratamiento de reperfusión, aunque esta diferencia no alcanzaba significación estadística. Por el contrario, los pacientes que fueron tratados con AP mostraban una menor mortalidad a 30 días. Interesantemente, tanto los pacientes que recibieron fibrinólisis como los tratados con AP presentaron una menor mortalidad ajustada al año que los que no recibieron ninguno de los tratamientos.²⁸ Soumerai y cols. encontraron también un incremento del 57% en la mortalidad hospitalaria en los pacientes ≥65 años tratados con fibrinólisis, que se producía a expensas de los pacientes de más edad y, principalmente, de aquellos que recibían el tratamiento teniendo alguna contraindicación. Sin embargo, en los octogenarios tratados con fibrinólisis que no tenían ninguna contraindicación encontraron una mortalidad menor.²⁹

Respecto a la posible diferencia entre fibrinolíticos en el anciano, el estudio GUSTO señaló un potencial beneficio del rtPA comparado con la SK.³⁸ Los estudios posteriores que han evaluado nuevos fibrinolíticos para ganar en eficacia o eficiencia (dosis única) se acompañaron, en general, de la ausencia de beneficio en términos de mortalidad al precio de un aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal, particularmente en los ancianos.³⁹ El estudio ASSENT-2 mostró una incidencia menor de hemorragia cerebral en los pacientes >75 años con tenecteplase (TNK) que con alteplase (1.7 vs. 2.6%), sin diferencias significativas en la mortalidad (17.4 vs. 19.3%).⁴⁰

Terapia coadyuvante a la fibrinólisis

Además del propio agente fibrinolítico, uno de los aspectos claves en la incidencia de hemorragia cerebral es el tratamiento antitrombótico concomitante. Los últimos estudios de combinación han demostrado una tasa inaceptablemente alta de hemorragia intracerebral en los pacientes >75 años que fueron tratados con fibrinólisis asociada a dosis completas de enoxaparina⁴¹ o a dosis reducidas de abciximab.⁴² Este riesgo es edad-dependiente.⁴³ Por el contrario, otros estudios han sugerido que la reducción, o incluso la supresión, de la dosis de heparina se acompaña de una reducción en la incidencia de hemorragia cerebral, particularmente en los ancianos.^{44,45} Dado que el principal efecto de la heparina en la fibrinólisis es reducir la incidencia de reinfarto, cabe preguntarse si en los

pacientes ancianos se puede prescindir de la dosis inicial de heparina, o al menos reducirla.

II) Angioplastia primaria (AP)

La AP es el tratamiento de reperfusión más eficaz en el IAM. Comparado con la fibrinólisis, la AP se asocia a una mayor tasa de recanalización coronaria, a una menor incidencia de complicaciones y a una menor mortalidad a corto y medio plazo.⁴⁶ Esta ventaja se ha observado incluso realizándola con un mayor retraso en el inicio del tratamiento.^{47,48} Por este motivo, la AP es actualmente el tratamiento de elección en el IAM.⁴⁹ Sin embargo, la información sobre la eficacia y seguridad de la AP específicamente en los ancianos es escasa. Solamente se ha llevado a término un estudio aleatorizado que comparara el tratamiento fibrinolítico (con SK) con la angioplastia primaria (AP) en pacientes >75 años.⁵⁰ En este estudio se observó un gran beneficio de la AP sobre la SK en el objetivo combinado de muerte, reIAM y ACV a los 30 días (9% vs 29%, p=0,04), ventaja que se mantenía al año (13% vs 44%, RR: 5,2, IC 95%: 1,7 – 18,1). Sin embargo este estudio, monocéntrico, sólo aleatorizó a 87 pacientes en 4 años, siendo excluidos en ese tiempo 77 pacientes, lo que dificulta obtener una conclusión generalizable. Los subanálisis de varios de los estudios aleatorizados que compararon fibrinólisis y AP también sugieren que los pacientes de más edad son los que acumulan los beneficios de la AP. Así, en el estudio PAMI la mortalidad fue de 0,8% en los pacientes < 65 años tratados con fibrinólisis o con AP. Por el contrario, la mortalidad en los pacientes ≥65 años fue de 15% con fibrinólisis, con una tasa de ACV de 6,3%, frente a 5,7% con AP (p=0,066), entre los que, además, no se observaron ACV.⁵¹ Este beneficio era particularmente marcado en las mujeres.⁵² En otro subanálisis del ensayo realizado en el Hospital Gregorio Marañón, realizado en pacientes con IAM de localización anterior, se observó una tasa de mortalidad de 3% en los pacientes <70 años tratados con AP y de 5,5% en los tratados con fibrinólisis. Entre los 44 pacientes >70 años, las mortalidades fueron de 29% y 4% respectivamente (p=0,04). Este beneficio se mantuvo a largo plazo (seguimiento medio de 71 meses): RR: 0,32 (0,11-0,93), p = 0,03.⁵³ La mayoría de los demás subanálisis y estudios observacionales han encontrado también ventajas en la AP frente a la fibrinólisis en los pacientes de mayor edad,^{28,54-57} aunque no todos.⁵⁸

Existen, por tanto, indicios indirectos de que la AP es mejor que la fibrinólisis para el tratamiento del IAM en los pacientes de más edad. No existen, sin embargo evidencias suficientes para generalizar este concepto. El editorial escrito tras la publicación del ensayo clínico del grupo de Zwolle en los ancianos decía, literalmente: *“In light of the findings of de Boer et al. there is a desperate need for definitive, community-based, multicenter trials comparing intravenous thrombolytic treatment with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in elderly patients, both within tertiary hospitals and after emergent transfer from community to tertiary centers”*⁵⁹

Hipótesis del estudio

La estrategia de tratamiento basada en la angioplastia primaria es superior a la estrategia basada en el tratamiento inicial con fibrinolisis en reducir la incidencia de muerte, reinfarto y ACV incapacitante a los 30 días, en pacientes de 75 o más años de edad con IAM con elevación de ST o BCRIHH. Este beneficio se mantiene a los 12 meses.

Objetivos

Objetivo general del estudio

Comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y el tratamiento fibrinolítico en pacientes ≥ 75 años de edad con IAM elegibles para fibrinolisis en centros españoles con programas activos de angioplastia primaria.

Objetivo (end-point) Primario: Incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días

Objetivos (end-points) Secundarios:

- Mortalidad de cualquier causa a los 30 días
- Incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, ACV incapacitante o insuficiencia cardiaca nueva a los 30 días
- Incidencia de isquemia recurrente que lleva a realización de cateterismo urgente en los primeros 30 días
- Causa de muerte a los 30 días, clasificadas en tres grupos:
 - 3.2.1. Shock o fallo de bomba
 - 3.2.2. Complicaciones mecánicas (roturas) o disociación electromecánica
 - 3) Otras causas (incluidas hemorragias)
- Incidencia de hemorragias mayores durante el ingreso hospitalario
- Mortalidad de cualquier causa a los 12 meses
- Tiempo hasta la aparición de cualquiera del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 12 meses
- Tiempo hasta la aparición de cualquiera del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto, ACV incapacitante o rehospitalización no electiva de causa cardiaca (angina inestable, insuficiencia cardiaca, revascularización coronaria no electiva) a los 12 meses.

5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO DEL MISMO

5.a. Fase de desarrollo

Estudio en fase IV

5.b. Descripción detallada del proceso de aleatorización

La estrategia de tratamiento se determinará mediante una aleatorización centralizada, utilizando un sistema telefónico. Los pacientes elegibles serán aleatorizados a una de las dos estrategias terapéuticas: Tratamiento fibrinolítico o Angioplastia primaria.

5.c. Tipo de control y diseño

Estudio aleatorizado abierto, con evaluación ciega de eventos, multicéntrico, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la angioplastia primaria y del tratamiento trombolítico en pacientes ≥ 75 años de edad con IAM con elevación del segmento ST o BCRIHH nuevo, elegibles para trombolisis, que acuden a un centro español con un programa activo de angioplastia primaria, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.

5.d. Técnicas de enmascaramiento

No existen técnicas de enmascaramiento, ya que se trata de un estudio abierto. Tampoco es aplicable ningún procedimiento de apertura urgente de los códigos de emergencia

5.e. Períodos de preinclusión o lavado

No aplicable

6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

6.a. Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionarán sujetos de ≥ 75 años de edad con IAM con elevación del segmento ST o BCRIHH nuevo, elegibles para trombolisis, que acuden a un centro español con un programa activo de angioplastia primaria, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.

Para ser elegible, cada paciente deberá cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de Inclusión:

1. Edad de 75 ó más años
2. Presentar un diagnóstico de IAM: Dolor torácico u otro síntoma compatible con isquemia miocárdica de, al menos, 20 minutos de duración, que no cede con nitratos y cuyo tiempo de evolución es menor de 6 horas desde el inicio de los síntomas **hasta la aleatorización**, con una de las siguientes alteraciones emnienda 1.
 - a. Elevación del segmento ST ≥ 2 mm en dos o más derivaciones precordiales
 - b. Elevación del segmento ST ≥ 1 mm en dos o más derivaciones frontales
 - c. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His nuevo o presumiblemente nuevo
3. Ser capaz de proporcionar un consentimiento informado antes de la aleatorización y estar de acuerdo en cumplir todos los procedimientos incluidos en el protocolo, incluida la fase de seguimiento posthospitalaria. Un consentimiento escrito por un familiar cercano con testigos también es aceptable.

Criterios de Exclusión:

1. Contraindicación formal para el empleo de fibrinolíticos
 - 1.1. Sangrado activo interno o historia conocida de diátesis hemorrágica
 - 1.2. Historia de ACV previo de cualquier tipo y en cualquier momento
 - 1.3. Tumor intracraneal, malformación arterio-venosa, aneurisma o reparación de aneurisma cerebral
 - 1.4. Cirugía mayor, biopsia de un parénquima, cirugía ocular o traumatismo severo en las 6 semanas previas a la aleatorización
 - 1.5. Punción de un vaso no compresible en las 24 horas previas a la aleatorización
 - 1.6. Hipertensión confirmada con una medida fiable de TA sistólica >180 mmHg **o de TA diastólica > 110 mmHg.** emnienda 1
 - 1.7. Trombocitopenia conocida < 100.000 plaquetas/ μ L
 - 1.8. Resucitación cardiopulmonar prolongada (>20 minutos) o traumática en las 2 semanas previas a la aleatorización

- 1.9. Historia o signos sugestivos de disección aórtica
2. Shock cardiogénico
3. Tiempo estimado de realización del procedimiento mayor de 120 minutos
4. Uso de un fibrinolítico en los 14 días previos a la aleatorización
5. Uso de cualquier inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa en las 24 horas previas a la aleatorización
6. Uso de cualquier heparina de bajo peso molecular en las 8 horas previas a la aleatorización.
7. Tratamiento anticoagulante oral actual
8. Sospecha de IAM secundario a oclusión de una lesión tratada previamente mediante intervencionismo percutáneo (en los 30 días previos para angioplastia o stent convencional y en los 12 meses previos para stent recubierto)
9. Demencia o cuadro confusional agudo en el momento de la aleatorización
10. Incapacidad o no deseo de dar el consentimiento informado, al menos verbal
11. Insuficiencia renal conocida (creatinina basal > 2,5 mg/dl)
12. Expectativa de vida reducida (<12 meses) por presencia de enfermedades concomitantes avanzadas o terminales
13. Participación en otro ensayo clínico (que evalúe un fármaco o dispositivo) en los 30 días previos a la aleatorización

6.b. Criterios diagnósticos para las patologías en estudio

Pacientes con diagnóstico de IAM que presenten:

- Dolor torácico u otro síntoma compatible con isquemia miocárdica de, al menos, 20 minutos de duración, que no cede con nitratos y cuyo tiempo de evolución es menor de 6 horas desde el inicio de los síntomas, con una de las siguientes alteraciones:
 - Elevación del segmento ST ≥ 2 mm en dos o más derivaciones precordiales
 - Elevación del segmento ST ≥ 1 mm en dos o más derivaciones frontales
 - Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His nuevo o presumiblemente nuevo

6.c. Número de sujetos previstos y justificación del mismo

Análisis de factibilidad: Inferencias de los Registros TRIANA^{60,61}

En el año 2002, la SCI y la SHD de la SEC promovieron el proyecto TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos), un registro prospectivo sobre el tratamiento y evolución del IAM en pacientes ≥ 75 años en los centros españoles con programas activos de AP, que se componía de dos subregistros, el TRIANA 1 que evaluó a los pacientes de cualquier edad que fueron tratados con angioplastia en las primeras 12 horas de evolución (primaria o de rescate) y el TRIANA 2, que evaluó a los pacientes ≥ 75 años en los que no se realizó coronariografía en las primeras 12 horas (recibieron fibrinólisis o no recibieron tratamiento de reperfusión). El estudio se inició el 18 de Marzo de 2002 y se reclutaron 765 pacientes en los 26 centros participantes, 459 pacientes en el TRIANA 1 (350 AP y 109 angioplastia de rescate) hasta el 30 de Junio de 2002

(interrumpido por haber alcanzado el número previsto) y 306 pacientes en el TRIANA 2 hasta el 31 de Julio. Los resultados de los pacientes de edad ≥ 75 años incluidos en ambos subregistros (n = 410) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1	TRIANA 1 n = 104	TRIANA 2 n = 306
Muerte a 30 días	24,5%	25,3%
Reinfarto	1%	3,3%
ACV	2,9%	2,9%
Objetivo Combinado	25%	28%

Una proporción de los 410 pacientes incluidos en el registro, sin embargo, no era candidata a tratamiento fibrinolítico por contraindicación. Si además se añaden las restricciones para la inclusión en el ensayo clínico (tabla 2), quedan 202 candidatos potenciales a ser incluidos en un ensayo clínico. Los resultados de estos pacientes se muestran en la tabla 3.

Tabla 2: Pacientes con criterios de exclusión*

	n
Contraindicaciones a fibrinólisis	143
Demencia	14
Shock en el ingreso	40
ACV previo	52
Retraso > 6 horas	69
(63 p. con >12 h incluidos en contraindicaciones)	
TAS >180 mmHg	22

* No excluyentes entre sí

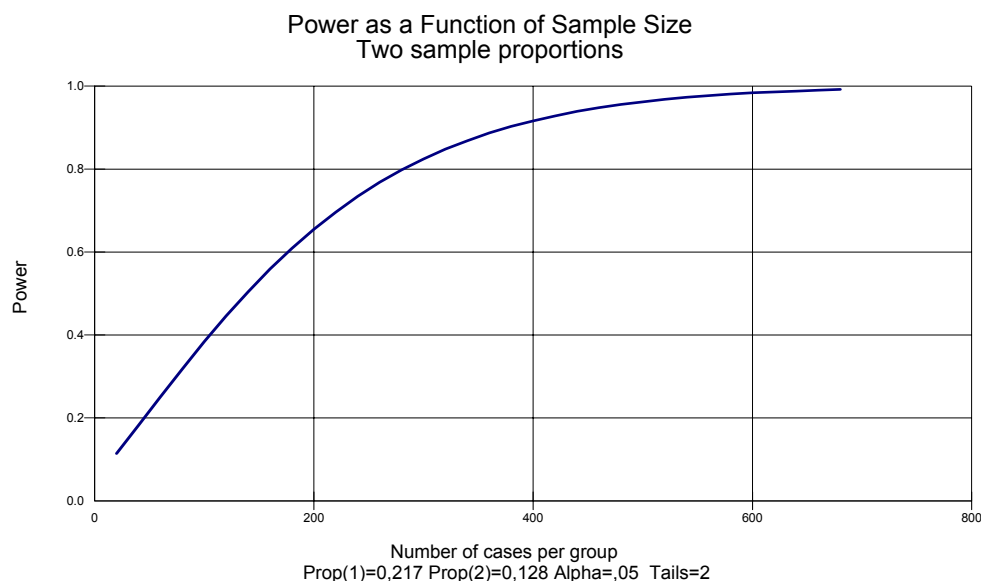
Tabla 3	TRIANA 1 ≥ 75 años	TRIANA 2 + T1 ≥ 75 años*	P (1 vs 2)	TRIANA 2
Nº pacientes	58	114		30
Tratamiento recibido	AP	Fibrinólisis		No reperusión
Muerte	10,2%	17,4%	0,25	13,3%
Reinfarto	0	2,2%	0,30	6,7%
ACV	2%	6,5%	0,24	6,7%
Objetivo Combinado	12,8%	21,7%	0,20	21,4%

* Pacientes tratados con fibrinólisis e incluidos en TRIANA 1 por angioplastia de rescate

Estimación del tamaño muestral

Para las condiciones: $\alpha = 0,05$ (con 2 colas), potencia: 80% ($\beta = 0,20$) y asumiendo la incidencia de eventos combinada (muerte, reinfarto y ACV incapacitante) observada en los registros: 21,7% en el grupo de fibrinólisis y de 12,8% en el grupo de AP, el número necesario de pacientes que habría que aleatorizar en cada grupo para demostrar esa diferencia (8.9% en términos

absolutos y 40% en términos relativos) es de **282** ^{emnienda 1} pacientes por grupo. Eestimando unas pérdidas de seguimiento de un 1% → Total: 570 pacientes.



6.d. Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

Sólo se retirará del estudio si el paciente retira su consentimiento.

Pérdida de seguimiento, se ha calculado una pérdida de seguimiento del 1% (**6 pacientes**) ^{emnienda 1}.

6.e. Tratamiento de las pérdidas pre-aleatorización

Durante un periodo de 3 meses, todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que por cualquier causa no sean aleatorizados, entrarán en un registro con un CRD simplificado que incluirá los criterios de inclusión, de exclusión, la causa de no inclusión y el seguimiento a 30 días y 12 meses.

6.f. Duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles

En el registro, se reclutaron 144 candidatos potenciales en el TRIANA 2 en 4,5 meses (18 de marzo a 31 de julio), En el TRIANA 1 fueron 58 pacientes en 3,5 meses. Esto supondría un ritmo de 49 candidatos/mes. Si asumimos que un 30% de candidatos óptimos no fueran aleatorizados por diversas razones, la tasa de inclusión podría ser de 34 pacientes / mes. Redondeando a la baja, 1 paciente diario. Con este ritmo, se podría conseguir incluir los pacientes necesarios para el estudio aproximadamente en 19 meses.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

7.a. Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos

Selección y manejo inicial de los pacientes

Inmediatamente después de realizarse el diagnóstico de IAM y de comprobarse la presencia de criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión, se obtendrá el consentimiento informado.

Simultáneamente, y en ausencia de contraindicaciones, se administrará una dosis única i.v. ó p.o. de 300 a 500 mg de aspirina, en caso de que no la hubiera recibido previamente. En caso de contraindicación se administrarán 300 mg de clopidogrel p.o.

Se recomienda el uso de fármacos para el control adecuado del dolor, frecuencia cardíaca y tensión arterial según necesidad, incluyendo **nitroglicerina iv, y morfina.**^{emnienda 1}

Tras la obtención de consentimiento informado, se determinará la estrategia de tratamiento mediante una aleatorización centralizada, utilizando un sistema telefónico. Los pacientes elegibles serán aleatorizados a una de las siguientes estrategias terapéuticas:

1. Grupo Tratamiento fibrinolítico: Inmediatamente después de la aleatorización se administrará una dosis única de tenecteplase (TNK) ajustada al peso. Se administrará la dosis completa en 5 -10 segundos de acuerdo a la tabla:

Peso del paciente	Dosis TNK
< 60 Kg	30 mg
60 a 69,9 Kg	35 mg
70,0 a 79,9 Kg	40 mg
80.0 a 89,9 Kg	45 mg
≥ 90 Kg	50 mg

Heparina: Simultáneamente a la dosis de TNK, se administrará **un bolo de heparina sódica de 60 U/kg (hasta un máximo de 4000 U) seguido de una infusión de 12 U/kg/h (hasta un máximo de 1000 U) con un ajuste inicial para mantener el aPTT 1,5 a 2 veces más alto que el control (aproximadamente 50 – 70 segundos).**^{emnienda 1}

Otras medicaciones: **Añadir clopidogrel 75 mg/día desde el inicio del tratamiento con fibrinólisis, sin dosis de carga y durante 28 días.**^{emnienda 6}

Para el resto de medicaciones a utilizar tanto en la fase aguda como durante el seguimiento (aspirina a dosis bajas, β -bloqueantes, IECAs, estatinas, etc) se recomienda seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica.^{emnienda 1}

Angioplastia de rescate: Tras la fibrinólisis, sólo se realizará coronariografía en el caso de que, 90 minutos después de la administración, haya datos clínicos y ECG

compatibles con ausencia de reperfusión coronaria, entre las que obligatoriamente deberá estar incluida una resolución de la elevación del segmento ST <50% del inicial. **La utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa durante o después de este procedimiento está contraindicada.**^{emnienda 1}

2. Grupo Angioplastia Primaria: El paciente será trasladado al laboratorio de hemodinámica lo antes posible tras la aleatorización. Se recomienda la realización de angioplastia únicamente de la arteria considerada culpable del infarto, bien con balón o con stent de acuerdo a las características de la anatomía coronaria y la decisión del operador. La angioplastia de otras arterias coronarias en el mismo procedimiento no se recomienda, aunque puede realizarse en caso de existir justificación clínica.

Utilización de heparina: *Se debe administrar un bolo de heparina sódica de 70 a 100 U/Kg. El ACT (“activated clotting time”) debe estar entre 250-350 segundos con el HemoTec o entre 300-350 con el Hemochron.*^{emnienda 2}

Utilización de abciximab: La administración de abciximab durante el procedimiento queda a criterio del operador. En caso de usar abciximab, reducir la dosis inicial de heparina sódica de 50 a 70 UI/Kg para alcanzar un ACT (“activated clotting time”) de 200, tanto si se utiliza HemoTec como Hemochron.^{modificación 1} **En ambos casos**^{emnienda 2}, **no es necesario administrar más heparina después del procedimiento.**^{modificación 1}

Utilización de stents coronarios: En el caso de que se implante un stent coronario se debe administrar inmediatamente antes de la implantación del mismo una dosis de 300 mg p.o. de clopidogrel (a excepción de los pacientes que lo hubieran recibido en el momento del ingreso por contraindicación de aspirina, en cuyo caso recibirán únicamente la dosis complementaria hasta 300 mg si fuera preciso)

Coronariografía tras la fibrinólisis

La realización de coronariografía tras la realización de fibrinólisis no se recomienda salvo que haya evidencia de isquemia miocárdica recurrente.

7.b. Especificación de “angioplastia de rescate” en los casos en que proceda

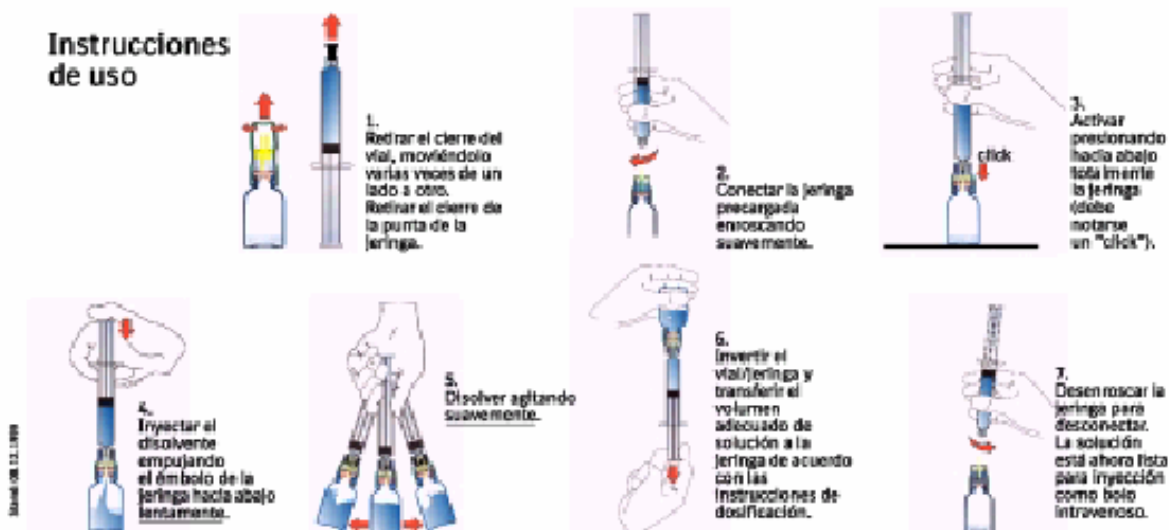
En el caso de los pacientes aleatorizados al “tratamiento fibrinolítico” se contempla angioplastia de rescate: Tras la fibrinólisis, sólo se realizará coronariografía en el caso de que 90 minutos después de la administración haya datos clínicos y ECG compatibles con ausencia de reperfusión coronaria, entre las que obligatoriamente deberá estar incluida una resolución de la elevación del segmento ST <50% del inicial.

7.c. Normas especiales de manejo de los fármacos en estudio

15. INSTRUCCIONES DE USO

Utilizar en una sola vez. Debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución. Debe desecharse la cantidad de solución no utilizada. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes, sin partículas. Para información sobre la reconstitución y dosis a administrar, léase el prospecto.

INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN LA PARTE INTERIOR DE LA SOLAPA DEL CARTONAJE EN FORMA DE PICTOGRAMA



7.d. Tratamientos no permitidos, período de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio

Cualquier fibrinolítico en los 14 días previos a la aleatorización

Uso de cualquier inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa en las 24 horas previas a la aleatorización

Uso de cualquier heparina de bajo peso molecular en las 8 horas previas a la aleatorización

Un paciente en tratamiento anticoagulante oral, no es elegible para este estudio

8. DESARROLLO DEL ENSAYO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

8.a. Variables principal y secundaria de evaluación

Siendo la variable principal del estudio la incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 30 días, se evaluará la respuesta también en cuanto a los objetivos secundarios del estudio, siendo los siguientes:

- Mortalidad de cualquier causa a los 30 días
- Incidencia del agregado de muerte de cualquier causa, ACV incapacitante o insuficiencia cardiaca nueva a los 30 días
- Incidencia de isquemia recurrente que lleva a realización de cateterismo urgente en los primeros 30 días
- Causa de muerte a los 30 días, clasificadas en tres grupos: 1) Shock o fallo de bomba; 2) Complicaciones mecánicas (roturas) o disociación electromecánica; 3) Otras causas (incluidas hemorragias)
- Incidencia de hemorragias mayores durante el ingreso hospitalario
- Mortalidad de cualquier causa a los 12 meses
- Tiempo hasta la aparición de cualquiera del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto o ACV incapacitante a los 12 meses
- Tiempo hasta la aparición de cualquiera del agregado de muerte de cualquier causa, reinfarto, ACV incapacitante o rehospitalización no electiva de causa cardiaca (angina inestable, insuficiencia cardiaca, revascularización coronaria no electiva) a los 12 meses

8.b. Desarrollo del ensayo: número y tiempo de las visitas durante el mismo

Cada paciente será evaluado para comprobar que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, firmará el consentimiento informado y se aleatorizará a uno de los dos grupos de tratamiento.

Los pacientes incluidos en el estudio realizarán:

1. Visita basal incluyendo historial médico relevante
2. Evolución hospitalaria de los pacientes incluyendo complicaciones, tratamientos médicos y quirúrgicos
3. Se hará una visita clínica personal a todos los pacientes aleatorizados a los 30 días de su inclusión comprobando todos los objetivos del estudio
4. Se realizará un seguimiento personal, telefónico o por correo a los 12 meses para determinar el estado vital y la ocurrencia de los eventos cardiovasculares definidos

Evaluaciones de eficacia

El objetivo general de este estudio es, comparar la eficacia y seguridad de la fibrinólisis o la angioplastia primaria como tratamiento inicial de reperfusión en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con infarto agudo de miocardio.

Evaluaciones de seguridad

Se registrarán en la parte correspondiente del CRD, todos los **AAGs** que presenten los pacientes incluidos, **y que estén relacionados con los tratamientos objeto del EC.**^{enmienda 1}

La seguridad del estudio será controlada a través de un **Comité de Seguridad** constituido por un presidente (**Dr. José Azpitarte**)^{enmienda 1}, y otros dos cardiólogos expertos. Ninguno de ellos podrá estar involucrado directamente en el desarrollo del estudio. El Comité de Seguridad recibirá comunicación, de manera continua, de todos los eventos constituyentes del objetivo principal y los objetivos secundarios que se produzcan durante el periodo del estudio.

8.c. Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio, etc.), utilizados para la valoración de la respuesta

Se seguirá a todos los pacientes registrados para perseguir los “endpoints” del estudio y, dado que son diagnósticos realizados de forma muy homogénea, se confirmarán según práctica habitual de cada centro. Para la evaluación del reinfarto se realizará electrocardiograma y determinaciones seriadas de CK, CK-MB, troponina T o I según práctica habitual de cada centro. Para la valoración del ACV la realización de TAC craneal o Resonancia Magnética craneal según práctica habitual de cada centro. Para la valoración de la insuficiencia cardiaca la realización de radiografía de tórax según práctica habitual de cada centro. Para la valoración de las complicaciones mecánicas se realizará ecocardiograma o cateterismo cardiaco según práctica habitual de cada centro. Para la valoración de las hemorragias se realizarán hemogramas estándar seriados.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

9.a. Definición

Un acontecimiento adverso es cualquier signo, síntoma o estado clínico indeseable que tenga lugar después del inicio de la medicación del estudio (o terapia), incluso aunque se considere que no está relacionado con el tratamiento del estudio.

La información sobre todos los acontecimientos adversos, tanto si son comunicados voluntariamente por el paciente, descubiertos por el investigador como resultado de un cuestionario general o detectados en exámenes físicos, en pruebas de laboratorio u otras. ***En este ensayo clínico, se recogerán y se registrarán en el apartado correspondiente del CRD y se controlarán adecuadamente, siempre y cuando sean graves y relacionados con los tratamientos en estudio.*** ^{emnienda 1}

Las enfermedades / condiciones médicas que estuvieran presentes antes de iniciar la medicación en estudio, sólo se considerarán acontecimientos adversos si empeoran después de iniciado el tratamiento del estudio (cualquier procedimiento especificado en el protocolo).

Los valores de laboratorio o resultados de tests anormales sólo se considerarán acontecimientos adversos si causan signos o síntomas clínicos, se consideran clínicamente significativos o requieren tratamiento, y se registrarán en el CRD de AAs utilizando los signos, síntomas o diagnósticos asociados con ellos.

En la medida de lo posible, cada acontecimiento adverso también se describirá en función de:

- su duración (fechas de inicio y de finalización),
- su grado de severidad (leve, moderado, grave)
- su relación con la medicación en estudio (sospechada / no sospechada),
- la(s) acción(es) tomadas para corregirlo

Dadas las características de este estudio, sólo se recogerán los AA que, a criterio del investigador, sean relevantes y/o relacionados con los tratamientos aleatorizados.

Acontecimientos adversos graves (AAG)

La información sobre todos los Acontecimientos Adversos Graves Inesperados y con Sospecha de Relación Causal con los tratamientos en estudio, se recogerá y se registrará en el formulario de notificación de Acontecimientos Adversos Graves (RD223/2004).

Dichos acontecimientos adversos graves también deberán notificarse a la AEMPS, lo cual se hará desde la ESIC y para ello el investigador deberá notificarlo dentro de un plazo de 24 horas desde su conocimiento, enviando el formulario al fax de Anagram: 93 451 66 31.

Sólo se reportarán a la AEMPS los AAs graves, inesperados y relacionados con los tratamientos en estudio.^{emnienda 1}

Número y personas de contacto

Los números de teléfono y de fax de la persona responsable de la ESIC y del médico responsable del estudio, se presentan en la página 2 de este protocolo.

Seguimiento de eventos

Los investigadores del estudio registrarán la evolución hospitalaria de los pacientes incluyendo complicaciones y los tratamientos derivados de las mismas, tanto farmacológicos como no farmacológicos.

Se hará una visita clínica personal a todos los pacientes aleatorizados a los 30 días de su inclusión comprobando todos los objetivos del estudio.

Se realizará un seguimiento personal, telefónico o por correo a los 12 meses, para determinar la situación vital y la ocurrencia de los eventos cardiovasculares definidos.

Evaluación de eventos

La evaluación de los eventos constituyentes de los objetivos primario y secundarios del estudio se realizará de manera ciega al tratamiento recibido, de acuerdo a las normas PROBE, por un comité específico de expertos nominado ad hoc (Comité de evaluación de eventos) que constará de 4 miembros: un presidente (**Dr. Ginés Sanz, Hospital Clínic, Barcelona**) y tres miembros: **un cardiólogo clínico (Dr. Fernando Arós, Hospital de Txagorritxu, Vitoria), un cardiólogo intervencionista (Dr. Ramón López Palop, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia) y a un neurólogo (Dr. A. Chamorro, Hospital Clínic, Barcelona).**^{emnienda 1}

9.b. Indicar criterios de imputabilidad que se van a utilizar

La evaluación de los eventos y su imputación se realizará por el Comité de Evaluación de Eventos basados en las siguientes definiciones. Estas serán revisadas por el Comité una vez formado para optimizar su evaluación

- **Muerte:** Muerte del paciente desde la aleatorización hasta los 30 días y un año, de cualquier causa. La información se obtendrá de los registros clínicos o de cualquier otra fuente fehaciente.
- **Reinfarto (en las primeras 24 horas):** Recurrencia de síntomas isquémicos en reposo acompañados de nueva o recurrente elevación del segmento ST > a 0.1 mV en la menos dos derivaciones contiguas y de duración superior a 30 minutos.

- Reinfarto (a partir de las primeras 24 horas): Aparición de nuevas ondas Q en 2 o más derivaciones o incremento en las cifras de CK, CK MB o troponina por encima del límite superior de la normalidad y por encima de las cifras previstas.
- **ACV incapacitante: *Desarrollo de sintomatología neurológica focal o multifocal, que a los 30 días del IAM que ocasione inclusión en el estudio, supone una escala modificada de Rankin \geq a 2 puntos. La naturaleza isquémica vs hemorrágica, deberá establecerse mediante pruebas de neuroimagen. En caso contrario, se definirá como de origen indeterminado.***^{enmienda 4}
- Insuficiencia cardíaca: Desarrollo a partir de las 24 horas de síntomas o signos compatibles con insuficiencia cardíaca (disnea, ortopnea, 3^{er} ruidos, crepitantes húmedos en la auscultación pulmonar asociados a signos de congestión pulmonar en la radiografía de tórax)
- Isquemia recurrente que lleva a la realización de cateterismo: Indicación de cateterismo cardíaco por síntomas de angor con desviación del segmento ST o inversión de la onda T, siempre que no se cumplan los criterios de reinfarto.
- Shock: desarrollo de hipotensión (Presión arterial sistólica < 90 mmHg sin respuesta a fluidos acompañados por signos clínicos de bajo gasto cardíaco).
- Complicación mecánica: Aparición de datos clínicos de insuficiencia mitral ***severa secundaria a rotura total o parcial del músculo papilar***, rotura de septo interventricular o rotura de pared libre confirmada ***por cualquier método.***^{enmienda 1}
- Hemorragia mayor: Hemorragia cerebral o cualquier hemorragia que precise transfusión o intervención quirúrgica

9.c. Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados

Se notificarán a la AEMPS todas aquellas reacciones adversas que se consideren graves. Dichos AAG deberán comunicarse al fax de la división de FE y FV de la AEMPS en el plazo de 15 días naturales, a contar desde que la ESIC tenga conocimiento del caso. Simultáneamente se mandará dicho impreso al estamento regulador de la CCAA en que se haya producido el evento.

9.d. Se incluye un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias (anexo VII)

10. ASPECTOS ÉTICOS

10.a. Consideraciones generales

Este estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica (GCP), tal como se describe en:

Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica clínica 1996. Directiva 91/507/EECC: Normas sobre Buena Práctica Clínica para ensayos con productos médicos en la Comunidad Europea.

Declaración de Helsinki referente a la investigación médica en seres humanos ("Recomendaciones para los médicos que participan en investigación biomédica con seres humanos"). Una copia de la Declaración de Helsinki se encuentra en el anexo VIII de este protocolo y puede accederse a ella a través de la página web de la Organización Médica Mundial <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de Buena Práctica Clínica en los cuales se basa.

Consentimiento informado

El investigador debe explicar a cada paciente (o representante legalmente autorizado) la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración prevista y los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que este le pueda suponer. Cada uno de los participantes debe ser advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata.

El consentimiento informado será proporcionado mediante un escrito estándar, en lenguaje fácilmente comprensible para el participante. El paciente ha de escribir su nombre y el del médico informante de su puño y letra y, fechar y firmar el consentimiento informado, así como recibir una copia del documento firmado.

Si el sujeto no puede leer o firmar los documentos puede realizarse una presentación oral o puede obtenerse la firma del representante legal autorizado del sujeto, siempre que lo presencie un testigo no involucrado en el estudio y se mencione en el mismo documento y/o historia clínica.

Ningún paciente puede ser incluido en el estudio sin haber otorgado previamente su consentimiento informado.

Cualquier cambio en el consentimiento informado propuesto por el investigador deberá ser aprobado por Promotor antes de la presentación al CEIC/CEI, y se

entregará una copia de la versión aprobada al monitor de Promotor después de la aprobación del CEIC/CEI.

Confidencialidad

Mediante la firma del protocolo, el investigador se compromete a mantener toda la información proporcionada por el Promotor en estricta confidencialidad y de que insistirá en el mantenimiento de la misma por parte de su equipo y del CEIC/CEI. Los documentos del estudio proporcionados por el Promotor (protocolos, manual del investigador, CRDs y otros materiales) deberán ser guardados convenientemente para asegurar su confidencialidad. La información proporcionada por el Promotor al investigador no podrá ser revelada a terceras partes sin la autorización directa por escrito del primero, excepto en la medida necesaria para obtener el consentimiento informado de los pacientes que quieran participar en este ensayo.

Enmiendas al protocolo

Todos los cambios en el protocolo se especificarán en forma de enmienda. El método de realización de las enmiendas seguirá los procedimientos estandarizados según RD223/2004.

Finalización del estudio

El Promotor se reserva el derecho a suspender cualquier estudio bajo las condiciones especificadas en el acuerdo del ensayo clínico.

10.b. Póliza de seguro

Ver Anexo III.

11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

11.a. Responsabilidades de todos los participantes en el ensayo

Investigador

El investigador deberá cumplir todos los requisitos del protocolo y se responsabilizará de que la información sea exacta y veraz y se haya obtenido de la forma indicada en el protocolo. Especialmente, el investigador deberá velar en todo momento por el mejor cuidado posible del paciente anteponiendo siempre el bienestar y seguridad de sus pacientes.

Monitor

El monitor deberá dar fe de que la información recopilada en el CRD sea veraz, para lo cual deberá contar con toda clase de facilidades por parte del equipo de investigación para desarrollar su labor.

Promotor

El promotor será responsable de velar por el cumplimiento de las normas legales pertinentes.

Procedimientos de monitorización

Antes de iniciar el estudio, en la visita de inicio de cada centro o en una reunión de investigadores, un representante del Promotor revisará el protocolo y los cuadernos de recogida de datos con los investigadores y demás personal implicado en el estudio.

Durante el estudio, el monitor visitará regularmente el centro, para confrontar los datos recogidos en el CRD con los documentos fuente, comprobar la adhesión al protocolo y a la Normas de Buena Práctica Clínica.

El investigador y el personal del ensayo deberán estar disponibles para ayudar al monitor durante estas visitas.

Ningún dato que revele la identidad de los pacientes deberá salir del centro participante.

Auditoría

Además de los procedimientos de monitorización, el estudio podrá ser auditado por las Autoridades Sanitarias (durante el estudio o incluso cuando este haya finalizado), para evaluar el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

Si una Autoridad Sanitaria solicita una inspección, el investigador deberá informar inmediatamente al Promotor de que se le ha hecho esta petición.

11.b. Registro de los datos y conservación de documentos

El investigador ha de completar los cuadernos de recogida de datos (CRDs) proporcionados por el Promotor y enviar los datos tal como se le haya indicado al principio del estudio.

Deberá guardar en un lugar seguro el archivo del investigador, el cual contiene toda la documentación relevante del estudio.

Los datos de los pacientes recogidos los CRDs durante el ensayo, deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), o a las iniciales del paciente si fuera necesario, de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

El investigador guardará los documentos clínicos originales de cada paciente del estudio, que constan de toda la información médica y demográfica incluyendo datos de laboratorio, electrocardiogramas, etc., y una copia del formulario del consentimiento informado firmado, durante 15 años como mínimo tras la finalización o suspensión del estudio.

Mediante la firma del protocolo el investigador accede a seguir los procedimientos de conservación de documentos.

Manejo de la base de datos y control de calidad

El control de la calidad de los resultados del estudio se realizará a través de la monitorización por parte de una empresa externa contratada expresamente (ESIC), que revisará el 100% de las historias clínicas de los pacientes que sean incluidos en el estudio y comprobará todos los eventos incluidos en los objetivos del estudio.

11.c. Identificación de muestras para investigación clínica y responsables de su suministro y conservación. Etiquetado de las mismas.

No aplica

11.d. Condiciones de publicación Propiedad y Política de Publicación

Los resultados del estudio serán propiedad de las Secciones de Cardiopatía Isquémica y de Hemodinámica quienes establecerán a través de un comité la política de publicación.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a. **Especificar las pruebas estadísticas que se prevé utilizar en el análisis de los resultados, especialmente en lo que a la variable de valoración principal se refiere.**

La calidad de los datos **relevantes será verificada** ^{emnienda 1} directamente en la historia clínica por monitores de una organización independiente especializada en investigación clínica (ANAGRAM-ESIC SL).

El análisis estadístico se realizará de acuerdo con el principio de “intención de tratar”

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables recogidas (variables relacionadas con la eficacia y seguridad y todas las variables que puedan considerarse relacionadas con las anteriores). Este análisis descriptivo se realizará para ambos grupos de tratamiento. Las variables categóricas se expresarán en porcentajes y el número de observaciones. Las variables continuas se expresarán como media **y desviación estándar o mediana y percentiles 25 y 75, mínimo y máximo.** ^{emnienda 1} Las variables que se desarrollan en el tiempo serán presentadas también mediante curvas de Kaplan-Meier.

Las variables se compararán entre los grupos según la inclusión original del paciente (intención de tratar). Se calcularán y presentarán riesgos relativos del efecto estimado y sus intervalos de confianza al 95%. Para la comparación de las variables categóricas se empleará el test de la Chi-cuadrado o el test de Fisher cuando sea necesario. Para la comparación de las variables continuas se utilizará el test de la “t” de Student. Para las variables que se desarrollan en el tiempo se realizarán curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier que se compararán con el test “log-rank”. Se calcularán los “hazard ratio” con su intervalo de confianza al 95%. Para identificar variables relacionadas con los diferentes “end point” se utilizarán los análisis multivariado lineal, logístico o proporcional de Cox. Todos los análisis se realizarán con contraste de hipótesis de 2 colas y un nivel de significación del 5%.

- b. **Indicar si está prevista la realización de análisis intermedios, especificando cuáles serían los criterios que determinarían la finalización del ensayo.**

No está prevista la realización de análisis intermedios salvo los indicados por el Comité de Seguridad con el objetivo de salvaguardar la salud de los pacientes incluidos en el estudio

- c. **Indicar dónde se realizará dicho análisis.**

El análisis estadístico lo realizará un grupo designado por el Comité de Dirección del estudio que incluirá al menos un especialista en bioestadística y metodología de la investigación independiente.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEMPUS. Defunciones según la causa de muerte 2001. Resultados básicos. Estadísticas del movimiento natural de la población. «<http://www.ine.es>»
2. Rask-Madsen C, Jensen G, Kober L, Melchior T, Torp-Pedersen C, Hildebrand P. Age-related mortality, clinical heart failure and ventricular fibrillation in 4259 Danish patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1426-1431.
3. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Burchardt H, Korup E, Lyngborg K, on behalf of the TRACE Study Group. Influence of age on the prognostic importance of left ventricular dysfunction and congestive heart failure on long-term survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:158-62.
4. Bueno H, Vidán MT, Almazán A, López-Sendón JL, Delcán JL. Influence of sex on the short-term outcome of elderly patients with a first acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1133-40.
5. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-related increase in mortality among patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Eng J Med* 1993;329: 1442-48.
6. Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEMPUS. Proyecciones y estimaciones intercensales de población. «<http://www.ine.es>»
7. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:1417-22.
8. Wilcox RG, Olsson CG, Skene AM, von der Lippe G, Jensen J, Hampton JR, for the ASSET Study Group. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988;3:525-30.
9. Schroder R, Neuhaus KL, Leizorovicz A, Linderer T, Tebbe U. A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:197-203.
10. AIMS Trial Study Group. Long term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS Study. *Lancet* 1990;335:427-30.
11. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;II:823-7.
12. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
13. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:58-66.
14. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol induced-reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1981;304:801-7.
15. β -Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction I: Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
16. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred β -blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-37.

17. Zijlstra F, deBoer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Rieber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
18. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:376-80.
19. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
20. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2: 349-60.
21. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
22. García EJ, Elízaga J, Pérez-Castellano N, et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:605-11.
23. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 412-9.
24. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.
25. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-30.
26. Holmes DR, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:412-9
27. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101:2239-46.
28. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, et al. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:366-74.
29. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, et al. Effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly: cause for concern in the old-old. *Arch Intern Med* 2002;162:561-6.
30. Bueno H, Pérez-David E, Martínez-Sellés M, López-Palop R Thrombolytic therapy and risk of cardiac rupture in older patients with acute myocardial infarction. (submitted)
31. Anderson JL, Karagounis L, Allen A, Bradford MJ, Menlove RL, Pryor TA. Older age and elevated blood pressure are risk factors for intracerebral hemorrhage after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1991;68:166-70.
32. De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial Hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:289-94.
33. Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, White H, Van de Werf F, Tognoni G. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. *N Eng J Med* 1992;327:1-

34. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996;94:1826-33.
35. Lesnefsky EJ, Lundergan CF, Hodgson JM et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite succesful thrombolysis: the GUSTO-1 Angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:331-7.
36. Ross AM. The TTOPP study: lessons from an aborted trial. *J Myoc Ischemia* 1990;2:65-9.
37. Stenestrand U, Wallentin L, for the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RISK-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction. One-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:965-71.
38. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996;94:1826-33.
39. GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997; 337:1118-23
40. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999;354:716-2
41. The assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13
42. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet* 2001;357:1905.
43. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, Jia G, Sila CA, Booth J, et al. Risk of intracranial hemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction: dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J* 2003;24:1807-14.
44. Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM et al. Lower dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001;141:742-50.
45. Giugliano RP, Antman RM, McCabe CH et al. Omission of heparin bolus lowers rate of intracranial hemorrhage with lanoteplase. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(A Suppl):407.
46. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
47. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;21;349: 733-42.
48. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
49. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. The Task Force on management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.
50. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, Hoornethe A, Suryapranata H, Zijlstra F, on behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in

- elderly patients with acute myocardial infarction. A randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-8.
51. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, *et al.* Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction PAMI trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:370-7.
 52. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, *et al.* Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:987-92.
 53. Beloscar A, García EJ, Bueno H, *et al.* Primary coronary angioplasty is superior to systemic thrombolysis with tPA in reducing long-term mortality in elderly patients with acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21 (Abstract suppl.):139.
 54. O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ, *et al.* Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo Clinic randomized trials of primary angioplasty and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998;10:4-10.
 55. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, *et al.* Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000;86:30-4.
 56. Zahn R, Schiele R, Schneider S, *et al.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1827-35.
 57. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, *et al.* Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:862-7.
 58. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:412-419.
 59. Thiemann DR. Primary angioplasty for elderly patients with myocardial infarction: Theory, practice and possibilities. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1729-32.
 60. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York State. *Circulation* 2001;104:2171-6.
 61. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, *et al.* Características clínicas, tratamiento y evolución del infarto agudo de miocardio en ancianos tratados médicamente. resultados del registro TRIANA 2. *Rev Esp Cardiol* (en revisión)
 62. Cequier A, Bueno H, Augé JM, *et al.* Características y mortalidad del infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo primario en España. Resultados del registro TRIANA1. *Rev Esp Cardiol* (en revisión)

14. ANEXOS

ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ANEXO II. FICHA TÉCNICA DE TENECTEPLASE

A. Ficha técnica Metalyse 10.000 Unidades

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Metalyse 10.000 unidades
Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metalyse 10.000 unidades
1 vial contiene 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplasa
1 jeringa precargada contiene 10 ml de agua para inyectables

La solución reconstituida contiene 1.000 unidades (5 mg) de tenecteplasa por ml

La potencia de la tenecteplasa se expresa en unidades (U), utilizando un patrón de referencia que es específico para tenecteplasa y no es comparable con las unidades utilizadas para otros fármacos trombolíticos.

La tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

El polvo es blanco o blanquecino

La preparación reconstituida da lugar a una solución transparente, incolora o de color amarillo claro

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metalyse está indicado para el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o Bloqueo reciente del Haz de Rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

4.2 Posología y forma de administración

Metalyse debe ser prescrito por médicos expertos en la administración de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar esta administración.

El tratamiento con Metalyse debe iniciarse lo antes posible, después de la aparición de los síntomas.

Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría de peso corporal del paciente (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10
Ver apartado 6.6.: Instrucciones de uso y manipulación			

La dosis requerida debe administrarse como bolo intravenoso único en aproximadamente 10 segundos.

Puede utilizarse un circuito intravenoso pre-existente exclusivo para la administración de Metalyse en solución de cloruro sódico 0.9%. Metalyse es incompatible con soluciones de dextrosa.

No debe añadirse ningún otro medicamento a la solución inyectable.

Tratamiento coadyuvante

Después del diagnóstico, deben administrarse ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina lo antes posible para inhibir el proceso trombogénico.

El AAS debe administrarse lo antes posible después de la aparición de los síntomas del IAM y continuarse como tratamiento a largo plazo. La dosis oral inicial recomendada oscila entre 150 y 325 mg al día. Si el paciente no puede ingerir comprimidos, si está disponible puede administrarse una dosis inicial de 100-250mg por vía intravenosa. La dosificación de AAS durante los días siguientes se establecerá según el criterio del médico responsable del tratamiento.

La heparina debe administrarse lo antes posible después de haberse confirmado el diagnóstico de IAM y se continuará durante al menos 48 horas ajustándose en función del peso corporal. En pacientes de 67 kg de peso o menos, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 4.000 UI, seguido de una perfusión intravenosa de no más de 800 UI/hora. En pacientes con un peso de más de 67 kg, se recomienda un bolo inicial intravenoso de heparina que no supere las 5.000 UI, seguido inicialmente de una perfusión intravenosa de no más de 1.000 UI/hora. En pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con heparina, no debe administrarse el bolo inicial. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada de 50-75 segundos (1.5 a 2.5 veces el valor control o un nivel de heparina en plasma de 0.2 a 0.5 UI/ml.)

4.3 Contraindicaciones

Como el tratamiento trombolítico se asocia a un mayor riesgo de hemorragia, Metalyse está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses
- Pacientes en tratamiento anticoagulante oral simultáneo (INR > 1,3)
- Historia de lesión del sistema nervioso central (por ej., neoplasma, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal)
- Diátesis hemorrágica conocida
- Hipertensión no controlada grave
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo durante los últimos 2 meses (incluyendo cualquier traumatismo asociado con el IAM actual)
- Traumatismo reciente de la cabeza o el cráneo
- Reanimación cardiopulmonar prolongada (> 2 minutos) durante las últimas 2 semanas
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda
- Pancreatitis aguda
- Disfunción hepática grave, incluyendo fallo hepático, cirrosis, hipertensión portal (varices esofágicas) y hepatitis activa
- Retinopatía hemorrágica diabética u otros cuadros oftálmicos hemorrágicos
- Úlcera péptica activa
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida
- Neoplasma con riesgo aumentado de hemorragia
- Historia conocida de ictus, ataque isquémico transitorio o demencia
- Hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa o a alguno de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Durante el tratamiento con Metalyse la complicación más común detectada es la hemorragia. Puede contribuir a esta hemorragia la administración concomitante de heparina como anticoagulante. Como durante el tratamiento con Metalyse se produce lisis de fibrina, puede producirse hemorragia en el sitio de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere cuidadosa atención de todos los posibles puntos de hemorragia (incluyendo puntos de inserción de

catéteres, puntos de punción arterial o venosa, zonas de corte y sitios de punción con aguja). Durante el tratamiento con Metalyse debe evitarse el uso de catéteres rígidos, las inyecciones intramusculares y la manipulación innecesaria del paciente.

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitourinaria y gingival.

Si se produce una hemorragia grave, en particular hemorragia cerebral, debe suspenderse de inmediato la administración simultánea de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina durante las 4 horas precedentes al inicio de la hemorragia. En los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras, puede estar indicada una administración cautelosa de perfusiones. Debe considerarse la perfusión de crioprecipitados, plasma fresco congelado, y plaquetas, con una reevaluación clínica y de laboratorio después de cada administración. Con la perfusión de crioprecipitados es deseable obtener un nivel de fibrinógeno de 1g/l. Los fármacos antifibrinolíticos estarán disponibles como última alternativa.

El uso de Metalyse debe valorarse cuidadosamente, a fin de ponderar los riesgos potenciales respecto a los beneficios previstos, en las siguientes condiciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mm Hg
- Enfermedad cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria reciente (durante los últimos 10 días)
- Elevada probabilidad de trombo cardiaco en el ventrículo izquierdo, por ej., estenosis mitral con fibrilación auricular
- Cualquier inyección intramuscular reciente conocida (durante los últimos 2 días)
- Edad avanzada, por ej., mayor de 75 años
- Bajo peso corporal \leq 60 kg

Arritmias

La trombolisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas a la reperfusión. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre Metalyse

Antagonistas GPIIb/IIIa

No se dispone de experiencia en la administración de antagonistas GPIIb/IIIa durante las primeras 24 horas después de iniciar el tratamiento

Re-administración

Debido a que hasta la fecha no se dispone de experiencia en la re-administración de Metalyse, ésta no está recomendada. Sin embargo, no se ha observado formación de anticuerpos a tenecteplasa. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse inmediatamente la inyección y debe iniciarse un tratamiento adecuado. En cualquier caso, no debe re-administrarse la

tenecteplasa antes de la valoración de los factores hemostáticos tales como, el fibrinógeno, el plasminógeno y la α 2-antiplasmina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con Metalyse y los medicamentos administrados habitualmente en pacientes con IAM. No obstante, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con medicamentos utilizados habitualmente en pacientes con IAM y administrados simultáneamente con Metalyse.

Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p.e: ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular (LMWH)) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con Metalyse.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia en el uso de tenecteplasa en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales han demostrado un riesgo elevado de hemorragia vaginal posiblemente de la placenta y riesgo de pérdida de embarazo (ver también apartado 5.3), debe valorarse el beneficio del tratamiento frente a los riesgos potenciales que pueden agravar una situación aguda que suponga un riesgo para la vida.

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche materna. La leche materna debe desecharse durante las primeras 24 horas después del tratamiento trombolítico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable

4.8 Reacciones adversas

Hemorragia

La hemorragia es una reacción adversa muy frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el sitio de inyección. Frecuentemente se han observado casos de equimosis que, normalmente, no requieren ninguna acción específica. Frecuentemente, (< 10%) se produjeron hemorragias gastrointestinales o genitourinarias y epistaxis. Con poca frecuencia, se han observado casos de hemorragias pulmonares, hemorragias retroperitoneales y hemorragias cerebrales (□1%).

Raramente se ha producido hemopericardio. Se han descrito muerte e incapacidad permanente en pacientes que han presentado ictus (incluyendo hemorragia intracraneal) y otros episodios graves de hemorragia.

Raramente precisaron transfusiones de sangre.

Cardiovasculares

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos:

- muy frecuentes (>10%): hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho
- frecuentes (>1%, <10%): isquemia recurrente, insuficiencia cardiaca, reinfarto, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar
- poco frecuentes (>0.1%, <1%): paro cardíaco, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, tamponamiento cardíaco, rotura del miocardio
- escasas (>0.01%, <0.1%): embolia pulmonar

El tratamiento con Metalyse puede dar lugar en muy raros casos a embolización por cristales de colesterol, o poco frecuentemente a embolia trombótica. Estos acontecimientos cardiovasculares pueden suponer un riesgo para la vida y conducir a la muerte.

Sistema nervioso

En casos aislados se han descrito acontecimientos relacionados con el sistema nervioso (p.ej. somnolencia, afasia, convulsiones). Los acontecimientos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos son condiciones que pueden contribuir o estar subyacentes a dichos acontecimientos.

Reacciones anafilactoides

Raramente se han descrito reacciones anafilactoides (por ej., exantema, urticaria, edema laríngeo)

Otras

Del resto de acontecimientos adversos, se observaron con mayor frecuencia náuseas y/o vómitos y fiebre.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis puede existir un riesgo aumentado de hemorragia. Si se produce una hemorragia prolongada grave, puede considerarse un tratamiento sustitutivo (plasma, plaquetas), ver también apartado 4.4

ANEXO III. PÓLIZA de SEGUROS

Según el artículo 8.1 del RD 223/2004 y siempre y cuando lo acepte el CEIC de referencia, este ensayo no necesitaría póliza de seguros.

A pesar de ello, la Sociedad Española de Cardiología (SEC) como promotor del ensayo, está en trámites de contratación de una **póliza que cubre los eventuales daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en la persona o personas en que hubiera de realizarse el ensayo**, ^{emnienda 1} la cual se mandará al comité evaluador y se incluirá en los archivos del estudio previo a la inclusión de pacientes

ANEXO III: POLIZA DE SEGUROS

ANEXO IV: HOJA DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES

Título del estudio:

Estudio aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de la fibrinólisis o la angioplastia primaria como tratamiento inicial de reperfusión en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con infarto agudo de miocardio.

Promotor: Sociedad Española de Cardiología
(a través de la sección de Cardiopatía Isquémica y la Sección de Hemodinámica)

Introducción:

Antes de que acceda a participar en este estudio es importante que lea y comprenda la siguiente información acerca del estudio y de los procedimientos que supone. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos como participante, no dude en formularla antes de tomar su decisión en cuanto a participar.

En este documento se describe el objetivo, los procedimientos, los beneficios, los riesgos, las molestias y las precauciones que supone el estudio. Describe también los tratamientos alternativos que se encuentran disponibles para usted y sus derechos como participante. No pueden garantizársele ni asegurársele en forma alguna los resultados del estudio.

Es esencial que sea completamente franco acerca de su historia médica y de cualquier otro síntoma o reacción que pueda experimentar durante el estudio. Si no fuera así, podría lesionarse a sí mismo por su participación en el estudio.

La participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria, pudiendo negarse a tomar parte en el o retirarse del estudio en el momento en el que lo desee sin que ello afecte su atención médica futura. A continuación puede encontrar una información más detallada. Es importante que lea este documento de consentimiento antes de tomar una decisión acerca de su participación. Su médico desea que comprenda lo que podrá suponer su participación en el estudio, por lo que, por favor, efectúe todas las preguntas que desee.

Información sobre los antecedentes y objetivos del estudio:

Se le ha invitado a participar en este estudio de investigación clínica porque usted está sufriendo un infarto agudo de miocardio, como consecuencia probablemente de la formación de un coágulo dentro de una de las arterias que riegan el corazón. Este coágulo tapa la arteria e impide que la sangre lleve el oxígeno al músculo del corazón.

En esta circunstancia, es esencial intentar abrir la arteria obstruida, que es la responsable del infarto, y es el objetivo al que fundamentalmente se dirige el tratamiento. Existen dos procedimientos aceptados para abrir la arteria ocluida:

- 1) **Trombolisis:** administrando una medicación por vía intravenosa que es capaz de disolver los coágulos o trombos (fármaco trombolítico) de manera ciega, o
- 2) **Angioplastia primaria:** Se realiza un cateterismo cardiaco, que es la introducción con anestesia local de un tubo muy fino (llamado catéter) a través de una arteria periférica (desde la ingle o el brazo) hasta el corazón, a través del cuál se puede visualizar la arteria coronaria que se ha obstruido y se intenta abrir mediante la dilatación de un pequeño balón (angioplastia) a nivel del coágulo, habitualmente con ayuda de un pequeño muelle metálico (stent).

En ambas opciones deben utilizarse además fármacos que disminuyen la capacidad de su sangre para formar coágulos (anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios), que ayudan a abrir la arteria y a evitar que vuelva a cerrarse, aunque pueden facilitar la aparición de sangrados.

Ambas formas de tratamiento han demostrado su eficacia en estudios previos. La trombolisis presenta la ventaja de poder administrarse inmediatamente, mediante una inyección intravenosa y evitar un cateterismo. La angioplastia primaria permite visualizar las lesiones coronarias y controlar mejor el resultado que se obtiene.

La angioplastia primaria, en general, ofrece mejores resultados que la trombolisis, pero esta información no existe en personas de 75 años o más, como es su caso.

El objetivo del estudio es, precisamente, conocer si en pacientes como usted — que tienen 75 años o más y un infarto agudo de miocardio— una de estas dos opciones de tratamiento (trombolisis o angioplastia primaria) ofrece mejores resultados que la otra.

Este estudio se va a realizar en aproximadamente 600 pacientes ingresados en aproximadamente 30 hospitales españoles

Procedimientos del estudio

Su participación en el estudio tendrá un año de duración.

Si, tras la lectura de este documento, estuviera de acuerdo en participar, se le someterá hoy a los siguientes procedimientos del estudio

- Cuando se le hayan contestado todas sus preguntas, se le pedirá que escriba su nombre y el del médico responsable, firme y feche este documento de consentimiento
- Se elegirá al azar el tipo de tratamiento que le corresponde: trombolisis o angioplastia primaria, que se realizarán lo antes posible. Si le corresponde trombolisis recibirá una sola dosis del fármaco, ajustada a su peso. Si le corresponde angioplastia primaria, será trasladado cuanto antes a un laboratorio de hemodinámica, que posee una sala de rayos X, y es donde se realizan los cateterismos y angioplastias.

A los 30 días y al año después del infarto, el personal del centro contactará con usted personal o telefónicamente para conocer como se ha encontrado desde su salida del hospital.

Riesgos del estudio

El tratamiento trombolítico puede producir hemorragias. Éstas pueden localizarse en cualquier lugar, en los lugares de punciones venosas, encías, órganos internos incluyendo el cerebro y pueden llegar a ser graves, con peligro para la vida o, incluso, mortales. La hemorragia cerebral se produce aproximadamente entre el 1 y el 3% de los casos. Si presenta una hemorragia, es probable que precise una transfusión de sangre.

El cateterismo cardiaco puede acompañarse de complicaciones, entre las que se incluyen las hemorragias externas e internas, la rotura de arterias por las que se introduce el catéter, arritmias graves al manipular el catéter en las arterias coronarias o reacciones alérgicas al contraste. Algunas de estas complicaciones pueden ser graves, con peligro para la vida o, incluso, mortales. Si presenta una hemorragia, es probable que precise una transfusión de sangre.

Beneficios de la participación en el estudio

Usted no va a obtener ningún tipo de beneficio por participar en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a su participación podrían ayudar a otras personas.

Alternativas al estudio

Si, tras considerar los beneficios y riesgos potenciales, no desea participar en este estudio, su médico elegirá la forma de tratamiento que considere más oportuna, que incluirá una de las dos alternativas explicadas.

Seguro / compensación

Durante su participación en el estudio, estará cubierto con una póliza de responsabilidad civil contratada por el promotor del estudio que cubre daños y perjuicios, tal como exige la legislación española vigente (RD223/2004)^{emnienda 1}

Confidencialidad de la información

Su identidad, sus registros hospitalarios y la información obtenida en este ensayo tienen carácter confidencial, salvo si fueran requeridos por la ley, y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito, a persona alguna, excepto al personal pertinente de los promotores del estudio (Sociedad Española de Cardiología), las autoridades sanitarias españolas y el comité ético de investigación clínica. Si se publicaran los resultados de este estudio, su identidad se mantendrá confidencial. Al firmar este documento usted está autorizando a su médico a facilitar sus registros médicos relacionados con su participación en el estudio, al promotor, las autoridades sanitarias pertinentes y al comité ético. Usted puede tener acceso directo a los datos y puede solicitar su revisión en función de la legislación y procedimientos locales (Ley Orgánica de 13 de

diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal) de medidas de seguridad de los ficheros automatizados de protección de datos.

Voluntariedad de la participación

La participación en este estudio de investigación es voluntaria. Tiene derecho a negarse a participar en el estudio o, si participa, a retirarse de él en cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica futura. Además, el médico o el promotor del estudio podrían retirarle del estudio sin necesidad de consentimiento, por cualquier razón que consideren apropiada, tales como, entre otras, un efecto adverso que pudiera colocarle en riesgo de complicaciones adicionales.

Obtención de información

En cualquier momento podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. Su médico le facilitará su número de teléfono para cualquier aclaración.

Si durante o después del estudio, desea discutir su participación en el mismo, o si tuviera alguna pregunta acerca de los sujetos de la investigación, sus derecho y/o sobre las lesiones relacionadas con el estudio, podrá ponerse en contacto con, investigador responsable del estudio en el número de teléfono.....

ANEXO V:

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS
PACIENTES**

Título del estudio:

Estudio aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de la fibrinólisis o la angioplastia primaria como tratamiento inicial de reperfusión en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con infarto agudo de miocardio.

Código del estudio: TRIANA (SEC-2004-001)

Yo, (nombre apellidos).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con (nombre y apellido del investigador)
.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio y recibiré una copia de éste documento

.....
(fecha)

.....
(firma del paciente)

.....
(fecha)

.....
(firma del investigador)

ANEXO VI:

FORMULARIO de CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del estudio: Estudio aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de la fibrinólisis o la angioplastia primaria como tratamiento inicial de reperfusión en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con infarto agudo de miocardio.

Código del estudio: TRIANA (SEC-2004-001)

Yo,....., declaro bajo mi responsabilidad
(nombre y apellidos)
que :
(nombre del participante en el ensayo)

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2ª Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y he prestado libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
(fecha)

.....
(firma del testigo)

.....
(fecha)

.....
(firma del investigador)

ANEXO VII:

MODELO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	PROTOCOLONº	Nº NOTIFICACIÓN (LABORATORIO)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. INICIALES DEL PACIENTE	1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	4. INICIO			8-13 CONSECUENCIAS
		DÍA	MES	AÑO				DÍA	MES	AÑO	
7. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)											FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/>
											LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/>
											HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACIÓN <input type="checkbox"/>
											INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/>
											PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO <input type="checkbox"/>
											RECUPERACIÓN <input type="checkbox"/>

II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. NOMBRE		20. ¿REMITIÓ EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE
15. DOSIS DIARIA	16. VÍA ADMINISTRACIÓN	21. ¿REAPARECIÓ EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE
17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO		
18. FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/Hasta)	19. DURACIÓN	

III. HISTORIA CLÍNICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (Diagnósticos, alergias, embarazo, etc.)

IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR	24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR
24d. CÓDIGO LABORATORIO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA
24e. FECHA DEL INFORME	25a. <input type="checkbox"/> SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO
25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	
24f. FECHA DE ENTRADA D GFFS	

ANEXO VIII:

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la:

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989

48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996

y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda

usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados. A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29, disponible en esta página 30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

30. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

31. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

NOTA DE CLARIFICACION DEL PARRAFO 29 DE LA DECLARACION DE HELSINKI

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o,
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.