



Ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal: un ensayo internacional, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

[Versión general internacional]

Número de protocolo: ISRCTN11225767

	NÚMERO	FECHA
VERSIÓN FINAL	1.0	26/11/2012
ENMIENDA (si procede)		



RESUMEN

TÍTULO COMPLETO DEL ESTUDIO	Ácido tranexámico para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal: un ensayo internacional, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo		
TÍTULO CORTO	Alivio de la hemorragia con ácido tranexámico – sistema intestinal		
ACRÓNIMO DEL ENSAYO	HALT-IT		
NÚMERO DE PROTOCOLO	ISRCTN11225767		
NÚMERO EUDRACT	2012-003192-19	CLINICAL TRIALS.GOV	NCT01658124

ANTECEDENTES: El sangrado gastrointestinal (GI) es una emergencia común que causa una mortalidad importante en todo el mundo. Las causas más comunes del sangrado GI alto son la úlcera péptica, las varices esofágicas y las patologías erosivas de la mucosa. El sangrado GI alto agudo genera más de 60.000 ingresos hospitalarios al año en el Reino Unido y causa la muerte a un 10% de estos pacientes. El sangrado GI bajo genera otros 15.000 ingresos anuales, con una mortalidad de aproximadamente el 15%. El sangrado GI también es habitual en los países con rentas bajas y medias, donde los pacientes suelen ser jóvenes y pobres. El origen de la hemorragia suelen ser varices. Un 10% de los pacientes con sangrado no asociado a varices vuelve a sangrar y hasta un 25% de los pacientes con sangrado asociado a varices vuelve a sangrar. La mortalidad es cuatro veces mayor en los pacientes con resangrado.

La fibrinólisis puede tener un papel importante en el sangrado GI y el resangrado, debido a una descomposición prematura de los coágulos de sangre en el punto de sangrado. El ácido tranexámico (TXA) reduce la descomposición de los coágulos al inhibir la acción de la plasmina. Una revisión sistemática del efecto del TXA en pacientes quirúrgicos muestra que reduce la probabilidad de una transfusión de sangre en una tercera parte (RR=0,62; IC del 95%; 0,58-0,65) sin pruebas de que aumente el riesgo de episodios tromboembólicos. El ensayo CRASH-2 comprobó que la administración temprana de TXA reduce las muertes debidas a la hemorragia (RR=0,85; IC del 95%; 0,76-0,96), y la mortalidad por todas las causas posibles (RR=0,91; IC del 95%; 0,85-0,97) en los pacientes con traumatismo, sin aumentar los episodios tromboembólicos. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos de TXA en el sangrado GI alto muestra una reducción del riesgo de muerte con el TXA (RR=0,61; IC del 95%; 0,42-0,89), pero la calidad de los ensayos no era muy buena y la estimativa es poco exacta. Todos los ensayos excepto uno se llevaron a cabo antes del uso de la endoscopia y los inhibidores de la bomba de protones y eran demasiado pequeños para valorar el efecto del TXA en los episodios tromboembólicos. Por estos motivos, creemos que la eficacia y la seguridad del TXA en el sangrado GI son inciertas y que es necesario un ensayo de alta calidad, aleatorizado y controlado.

OBJETIVO: El ensayo HALT-IT determinará el efecto de una administración temprana de TXA sobre la mortalidad, la morbilidad (resangrado, episodios vasculares no mortales), la transfusión de sangre, la intervención quirúrgica y el estado de salud en pacientes con hemorragia intestinal grave.

RESULTADO PRINCIPAL: El resultado principal es la muerte en el hospital al cabo de 28 días de la aleatorización (la mortalidad por causa específica también se registrará).

RESULTADOS SECUNDARIOS:

- a) Resangrado
- b) Necesidad de intervención quirúrgica o radiológica
- c) Transfusión de hemoderivados
- d) Episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, derrame cerebral, infarto de miocardio)
- e) Otras complicaciones (episodios cardíacos significativos, sepsis, neumonía, fallo respiratorio, fallo renal, fallo hepático, convulsiones)
- f) Capacidad del paciente para cuidar de sí mismo utilizando el índice de Katz de independencia en actividades de la vida diaria

g) Días pasados en cuidados intensivos o en una unidad de alta dependencia

DISEÑO DEL ENSAYO:

Un ensayo pragmático, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo entre 8.000 pacientes con hemorragia gastrointestinal significativa.

DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN:

Adultos con hemorragia gastrointestinal alta o baja significativa y aguda. El diagnóstico de hemorragia significativa es clínico pero puede incluir a pacientes con hipotensión, taquicardia o a los que necesitan transfusión, una endoscopia urgente o cirugía. El criterio fundamental de elegibilidad es la “incertidumbre” clínica responsable, por lo que respecta al uso o no del ácido tranexámico en un paciente en particular con sangrado GI. Si el medico clínico cree que hay una indicación o una clara contraindicación del uso del ácido tranexámico, no debe incluirse al paciente en la aleatorización. No hay criterios previos de exclusión.

PRODUCTO DE PRUEBA, TERAPIA DE REFERENCIA, DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Se dará una dosis de carga de ácido tranexámico (1 gramo por inyección intravenosa) o placebo (0,9% de cloruro de sodio) lo antes posible después de la aleatorización, seguida de una infusión intravenosa de 3 gramos de TXA o de placebo (0,9% de cloruro de sodio) durante 24 horas.

CONTEXTO:

Este ensayo se coordina desde la Unidad de Ensayos Clínicos de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (Universidad de Londres) y se lleva a cabo en hospitales de todo el mundo.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PARTICIPACIÓN:

Los pacientes elegibles deben ser aleatorizados lo antes posible. La dosis de carga se dará de inmediato tras la aleatorización y la dosis de mantenimiento se dará de inmediato tras la dosis de carga, durante 24 horas. La participación finalizará con el alta del hospital donde se ha realizado la aleatorización, con el fallecimiento o al cabo de 28 días desde la aleatorización, dependiendo de qué tenga lugar primero.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Todos los pacientes escogidos al azar para el ácido tranexámico serán comparados a los que se ha escogido al azar para el placebo, con independencia de si han recibido o no el tratamiento asignado (análisis “intención de tratamiento”).

FASE CLÍNICA	3
INICIO PREVISTO DEL ENSAYO	2 de enero de 2013
FECHA PREVISTA PARA LA INSCRIPCIÓN DEL ÚLTIMO PACIENTE	30 de noviembre de 2016



1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 NECESIDAD DE UN ENSAYO	7
1.2 ÁCIDO TRANEXÁMICO Y SUS EFECTOS EN LA HEMORRAGIA.....	7
1.3 POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO.....	7
1.4 OBJETIVO	7
2. DISEÑO DEL ENSAYO.....	8
2.1 RESUMEN.....	8
2.2 CONTEXTO	9
2.3 NÚMERO DE PACIENTES REQUERIDO	9
2.4 RECLUTAMIENTO DE INVESTIGADORES COLABORADORES	9
2.5 ELEGIBILIDAD	9
2.6 CONSENTIMIENTO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	10
2.7 ALEATORIZACIÓN	11
2.8 TRATAMIENTO	11
2.8.1 SELECCIÓN DE LA DOSIS.....	11
2.8.2 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS, CEGAMIENTO Y SUMINISTRO DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO	12
2.8.3 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO.....	12
2.8.4 OTROS TRATAMIENTOS PARA EL SANGRADO GASTROINTESTINAL.....	124
2.11 MEDIDA DE LOS RESULTADOS.....	14
2.12 RECOGIDA DE DATOS.....	14
2.13 MONITORIZACIÓN	15
2.14 FINAL DEL ENSAYO PARA LOS PARTICIPANTES	15
2.15 ANÁLISIS	15
3. ORGANIZACION Y RESPONSABILIDADES DEL ENSAYO.....	16
3.1 PATROCINIOS Y DIRECCIÓN DEL ENSAYO	16
3.2 INDEMNIZACIÓN	16
3.3 DESARROLLO DEL PROTOCOLO	16
3.4 COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (DMC).....	16
3.5 COMITÉ DE DIRECCIÓN DEL ENSAYO (TSC).....	17
3.6 RESPONSABILIDADES DE LOS COLABORADORES	17
3.7 RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE GESTIÓN DEL ENSAYO Y DEL CENTRO DE COORDINACIÓN DEL ENSAYO	18
3.8 CONTACTAR AL TCC EN CASO DE EMERGENCIA.....	18
3.9 PUBLICACIÓN Y DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	18
3.10 APOYO FINANCIERO.....	18
4. ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	20

5. REFERENCIAS..... 21

6. ANEXOS..... 22



1. INTRODUCCIÓN

El sangrado gastrointestinal (GI) agudo es una emergencia habitual y una importante causa de mortalidad y de morbilidad en todo el mundo. El sangrado GI alto agudo es responsable de unos 60.000 ingresos hospitalarios cada año en el Reino Unido y tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 10%.^{1,2} El sangrado GI bajo es responsable de cerca de 15.000 ingresos hospitalarios al año, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 15%.³ El sangrado GI también es común en países con renta baja y media, donde los pacientes suelen ser jóvenes y pobres.

Las causas habituales del sangrado GI alto en países de renta alta son las úlceras (40%) y las varices esofágicas (11%).² En los países de renta baja y media es común principalmente el sangrado asociado a varices (45%), siendo las úlceras pépticas responsables de cerca del 30% de los casos. En el África subsahariana, la esquistosomiasis es una importante causa de hipertensión portal, responsable de cerca de 130.000 muertes por hematemesis cada año.⁴ A pesar de los avances en el tratamiento del sangrado GI alto en las dos últimas décadas, la mortalidad continua siendo elevada. En un estudio reciente del Reino Unido por todo el país, el índice de mortalidad de pacientes que se presentaban en el hospital fue del 7%, cifra que aumentaba hasta un 26% en los casos de pacientes ya hospitalizados por otra enfermedad.^{2,5}

Un fuerte indicador de la mortalidad en pacientes con sangrado GI alto es el resangrado, que ocurre en aproximadamente el 10% de casos de sangrado no asociado a varices^{5,6} y el 25% de casos de sangrado asociado a varices.^{7,8} Un estudio en pacientes con úlceras pépticas con hemorragia descubrió que en más de la mitad de los casos de resangrado, éste tenía lugar en las 24 horas siguientes al tratamiento inicial. Los índices de resangrado no han cambiado significativamente en los últimos 15 años^{2,10,11} y la investigación en curso debería centrarse en la mejora de este resultado.¹⁰

Las principales causas de sangrado GI bajo son la enfermedad diverticular, la colitis y el cáncer.¹² La mortalidad por sangrado GI bajo es inferior al 5% pero aumenta hasta el 20% en pacientes que sangran durante el ingreso hospitalario por otros motivos.¹³ La mayoría de casos tiene lugar en los ancianos y muchos están asociados al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{3,14}

La información adicional para respaldar la lógica de este estudio en cada país se encuentra disponible en el Apéndice 5 de este protocolo.

El ácido tranexámico (TXA) se da habitualmente a los pacientes antes o durante la cirugía para reducir el sangrado y la necesidad de transfusión de sangre. Una revisión sistemática de los ensayos aleatorios controlados de TXA en pacientes quirúrgicos¹⁵ muestra que reduce la probabilidad de recibir una transfusión de sangre en aproximadamente una tercera parte (RR=0,62; IC del 95%; 0,58-0,65), sin que haya pruebas de un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos.

Se ha demostrado que el TXA reduce la mortalidad en pacientes con traumatismo hemorrágico. El ensayo CRASH-2, que incluyó a 20.211 pacientes de hospitales de 40 países, demuestra que la administración de TXA en el plazo de 8 horas desde la lesión reduce las muertes por sangrado (RR=0,85; IC del 95%; 0,76-0,96), y la mortalidad por todas las causas (RR=0,91; IC del 95%; 0,85-0,97) en comparación con el placebo, sin aumento aparente de los episodios tromboembólicos.¹⁶ Entre los pacientes tratados enseguida tras la lesión, la reducción de la mortalidad con el TXA es aún mayor.¹⁷ Un análisis de la relación coste-eficacia revela que la administración de TXA en pacientes con traumatismo hemorrágico es altamente eficaz en relación con el coste que supone.¹⁸ Como consecuencia de los resultados del ensayo CRASH-2, el TXA se ha incorporado a los protocolos de tratamiento de traumatismo en el mundo entero y se incluye en la Lista de medicamentos esenciales de la OMS.¹⁹

El conocimiento de que el TXA reduce la pérdida de sangre en cirugía y reduce la mortalidad en el sangrado por traumatismo aumenta la posibilidad de que pueda ser también eficaz en los casos de sangrado GI. Una revisión sistemática del TXA en casos de sangrado GI alto identificó siete ensayos.²⁰ Aunque había una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte (RR=0,61; IC del 95%; 0,42-0,89) y de intervención quirúrgica (RR=0,62, IC del 95%; 0,35-1,09) en pacientes que recibieron TXA, la calidad de los ensayos no fue muy buena y las estimaciones son poco exactas. Solo un ensayo usó un encubrimiento adecuado de la asignación. Todos excepto uno se llevaron a cabo antes del uso generalizado de la endoscopia terapéutica y los inhibidores de la bomba de protones. Además, los ensayos son demasiado reducidos para valorar el efecto del TXA en los episodios tromboembólicos. Por estos motivos, la eficacia y la seguridad del TXA en casos de sangrado GI son inciertas y éste no se usa de forma rutinaria en el tratamiento. En una auditoría del Reino Unido en 2007, menos del 1% de los pacientes con sangrado GI alto recibieron TXA.⁵ No hay referencias al TXA en dos documentos de consenso internacional sobre el tratamiento del sangrado GI (*Consenso internacional sobre las recomendaciones del tratamiento de los enfermos con hemorragia GI alta no asociada a varices de 2010*²¹ y el *Consenso de expertos de la región Asia-Pacífico sobre la hemorragia digestiva alta no asociada a varices de 2011*²²), ni tampoco en las directrices del Instituto nacional del Reino Unido para la excelencia clínica y de la salud (NICE según las siglas en inglés), en casos de hemorragia digestiva alta aguda.²³

1.1 NECESIDAD DE UN ENSAYO

El ensayo HALT-IT ayudará a determinar si el TXA debería ser usado o no en el tratamiento de la hemorragia digestiva. Si el TXA reduce la mortalidad en pacientes con hemorragia GI, esto sería considerablemente significativo en el mundo entero. El TXA podría reducir también la necesidad de transfusiones. La sangre es un recurso escaso y supone el riesgo de infecciones transmitidas por transfusión.

Los resultados se difundirán en publicaciones médicas revisadas por otros profesionales, presentaciones en congresos y en una revisión sistemática actualizada de los tratamientos por sangrado GI. Existen pruebas de que es más probable que los hospitales que participan en ensayos con muchos otros centros apliquen los resultados del ensayo.²⁴ Por este motivo, un ensayo en múltiples centros como el HALT-IT podría tener un impacto sustancial sobre la práctica clínica. La amplia red de centros colaboradores ayudará a garantizar que los resultados se difundan en todo el mundo.

1.2 ÁCIDO TRANEXÁMICO Y SUS EFECTOS EN LA HEMORRAGIA

En una hemostasis normal, la coagulación tiene lugar rápidamente en el lugar del vaso sanguíneo dañado, formando un coágulo sanguíneo de fibrina estable. Sin embargo, las enzimas fibrinolíticas de la sangre pueden afectar la estabilidad del coágulo y empeorar el sangrado.²⁵ El TXA inhibe las enzimas fibrinolíticas y por lo tanto puede mejorar la capacidad de formar coágulos sanguíneos estables.

La fibrinólisis puede tener un papel importante en el sangrado GI debido a la descomposición prematura de los coágulos sanguíneos de fibrina en el lugar de la hemorragia.^{26, 27} Los estudios han demostrado que muchos pacientes con hemorragia digestiva alta aguda tienen niveles elevados de productos de degradación de la fibrina (un indicador alternativo de la fibrinólisis) y que esto se asocia a peores resultados.^{26, 27} La fibrinólisis también puede aumentar el riesgo de resangrado.

El TXA reduce la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión cuando se administra antes y durante la cirugía y aumenta la supervivencia en los casos de sangrado por traumatismo, en especial cuando se administra enseguida después de la lesión. Una administración temprana en pacientes con hemorragia digestiva aguda podría reducir la duración y la cantidad del sangrado en el momento de presentarse, así como el riesgo de resangrado, al estabilizar los coágulos sanguíneos en el lugar de la hemorragia. Esto podría reducir la mortalidad y la necesidad de transfusión de sangre.

1.3 POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO

La revisión sistemática del TXA en cirugía no ofrece pruebas de ningún aumento del riesgo de episodios tromboembólicos en pacientes a los que se les administra TXA.¹⁵ No hubo aumento del riesgo de episodios tromboembólicos en pacientes tratados con TXA en el CRASH-2.^{16, 17} De hecho, hubo menos muertes vasculares oclusivas con TXA (RR=0,69; IC del 95%; 0,44-1,07) y hubo una reducción estadísticamente significativa en los infartos de miocardio mortales y no mortales (RR=0,64; IC del 95%; 0,42-0,97). No sabemos si el TXA aumenta o disminuye el riesgo de episodios tromboembólicos en pacientes con sangrado GI. Los ensayos hasta el momento son demasiado pequeños para valorar los efectos del TXA sobre estos resultados.²⁰

El TXA no es un medicamento nuevo. Los episodios adversos son poco habituales y suelen manifestarse en forma de náuseas o diarrea, u ocasionalmente como reacciones ortostáticas.²⁸ Estos síntomas van asociados habitualmente al sangrado GI. Hay pruebas de estudios de observación, de que una dosis alta de TXA va asociada a un incremento del riesgo de convulsiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.²⁹⁻³² Las dosis de TXA utilizadas en esos estudios (dosis totales desde 7,5g hasta 20g) son muy superiores a las propuestas en el ensayo HALT-IT (4g). No se ha confirmado que haya una asociación entre el TXA y las convulsiones en los ensayos aleatorizados.

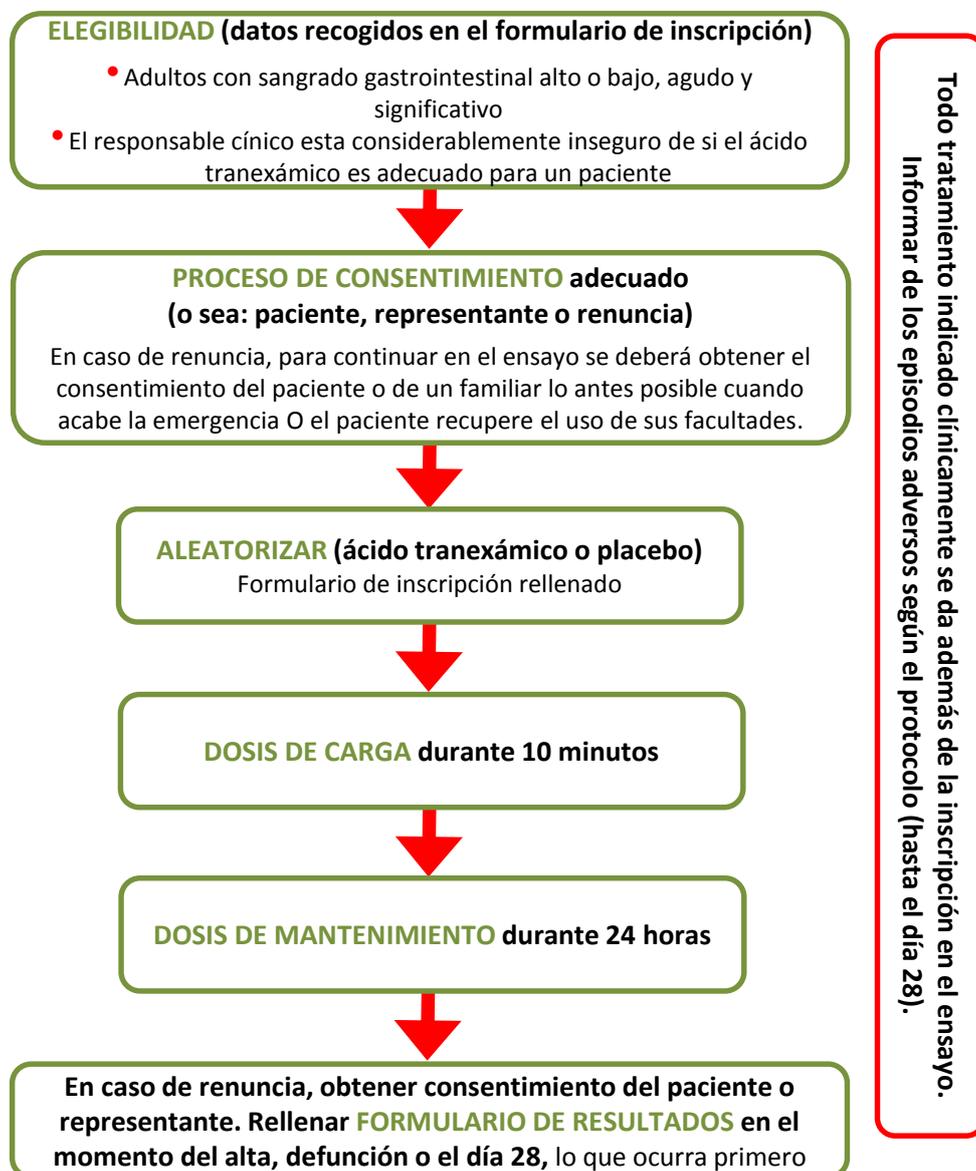
1.4 OBJETIVO

El ensayo HALT-IT proporcionará pruebas fiables sobre si una temprana administración de TXA reduce la mortalidad y otros resultados clínicos en pacientes con hemorragia gastrointestinal significativa y aguda.



2. Diseño del ensayo

2.1 RESUMEN



El ensayo HALT-IT es un ensayo pragmático aleatorio, doble ciego, controlado por placebo para cuantificar los efectos de una temprana administración de TXA sobre resultados de muerte, transfusión de sangre y otros resultados pertinentes. Unos ocho mil adultos con sangrado GI alto o bajo significativo y que cumplan los criterios de elegibilidad, se escogerán al azar para recibir TXA o un placebo. Los criterios de elegibilidad se basan en el principio de la incertidumbre.

Diseño pragmático y el principio de incertidumbre: El diseño pragmático nos permitirá descubrir hasta qué punto es realmente eficaz el tratamiento en la práctica rutinaria. Los criterios de elegibilidad se basan en el principio de incertidumbre, que es un enfoque bien establecido para la elegibilidad en un ensayo.³³ Un paciente puede apuntarse si, y solo si, el responsable clínico está considerablemente inseguro sobre si el tratamiento del ensayo sería más adecuado para ese paciente en particular. No hay que inscribir al paciente si el responsable clínico o el paciente (o su representante) están bastante seguros, por razones médicas o no médicas, de que uno de los dos tratamientos asignados (TXA o placebo) no sería adecuado para esa persona en particular (en

comparación con la ausencia de tratamiento o con otros tratamientos que puedan ofrecerse). Se proporcionará a los médicos clínicos, los pacientes y sus representantes información sobre el tratamiento del ensayo para ayudarles en su decisión.

Aleatoriedad: Los pacientes elegibles deben ser aleatorizados lo antes posible y el tratamiento del estudio debe empezar de inmediato. El formulario de inscripción (Anexo 1) se utilizará para valorar la elegibilidad y para recoger información de referencia. Deberá elegirse el siguiente paquete de tratamiento numerado consecutivamente, extraído de una caja de ocho paquetes. Una vez se ha aleatorizado a un paciente, deben recopilarse los resultados en el hospital, incluso si se interrumpe el tratamiento del ensayo o si en realidad no se llega a administrar.

Seguimiento: No son necesarias pruebas adicionales, pero hay que rellenar un breve formulario de Resultados (Anexo 2) a partir de los registros médicos, 28 días después de la aleatorización, en el momento del alta del hospital o en el momento de la defunción (lo que ocurra en primer lugar). Se registrará cualquier episodio adverso de que el investigador tenga constancia hasta 28 días tras la aleatorización.

2.2 CONTEXTO

La naturaleza pragmática de este ensayo permitirá reunir a pacientes de una amplia variedad de centros de salud. Los hospitales participantes serán escogidos por todo el mundo. No hay límite máximo de pacientes a inscribir en cada centro.

2.3 NÚMERO DE PACIENTES REQUERIDO

Hay dos factores que determinan el número de pacientes necesarios para un ensayo: la tasa estimada de episodios y la envergadura de los efectos del tratamiento.

Tasa estimada de episodios: Estudios anteriores sobre sangrado GI sugieren una mortalidad total de entre 8 y 16%.³⁴ Cerca del 10% de los pacientes con sangrado GI mueren en el hospital.^{2, 5} Basándonos en estas estimaciones, se puede esperar razonablemente una tasa estimada de episodios de mortalidad, como referencia, del 10%.

Tamaño de la muestra y tamaño de los efectos del tratamiento que deben poder detectarse: Presuponiendo una tasa de mortalidad del grupo de control del 10%, un estudio con 8.000 pacientes tendría más del 90% de capacidad (dos caras alfa = 5%) para detectar una importante reducción del 25%, de 10% a 7,5%, en la mortalidad. La experiencia con los ensayos clínicos CRASH-1 y CRASH-2 sugiere que la tasa prevista de pérdida de seguimiento (menos del 1%) no tendría un impacto importante en la capacidad del estudio.

2.4 RECLUTAMIENTO DE INVESTIGADORES COLABORADORES

El ensayo reclutará hospitales de todo el mundo y continuará añadiendo centros para asegurarse de que se alcanza el tamaño de la muestra. Se valorará la idoneidad de los centros e investigadores colaboradores según el número de posibles pacientes elegibles y su capacidad para llevar a cabo el ensayo. Antes de que el ensayo empiece en un centro, el Investigador principal debe aceptar seguir las Directrices de buenas prácticas clínicas y todas las normativas de su país. Todas las autorizaciones pertinentes en términos de normativa y ética deben estar en orden. No se considerará que un hospital es adecuado para participar en el ensayo HALT-IT si el TXA se usa de forma rutinaria en el tratamiento del sangrado GI.

2.5 ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión:

Todos los adultos con sangrado GI alto o bajo, significativo y agudo:

- Cuando el responsable clínico esté considerablemente inseguro sobre si usar o no TXA.
- Cuando se haya obtenido consenso de acuerdo con los procedimientos aprobados.

El diagnóstico de hemorragia significativa es clínico, pero puede incluir pacientes con hipotensión, taquicardia, o aquellos que probablemente necesiten transfusión, endoscopia urgente o cirugía. El principal criterio de elegibilidad es la “incertidumbre” del responsable clínico sobre si usar o no TXA con un paciente en particular que sufre hemorragia GI.

Criterios de exclusión:

- Los pacientes cuyo responsable clínico considera que hay indicaciones claras para el uso de TXA, no deben ser incluidos en la aleatorización.
- Los pacientes cuyo responsable clínico considera que hay una clara contraindicación para el uso de TXA, no deben ser incluidos en la aleatorización (por ejemplo una alergia conocida al TXA).

Se proporcionará a los investigadores el resumen de características del producto del TXA³⁵ y un cuaderno del investigador, para garantizar que tienen la información adecuada al considerar la tasa de riesgo-beneficio y la idoneidad del ensayo para cada paciente.

2.6 CONSENTIMIENTO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

La hemorragia GI aguda es una emergencia y la prioridad es proporcionar una asistencia de emergencia adecuada. Los pacientes elegibles tienen una enfermedad que amenaza su vida. Su estado físico, mental y emocional puede verse afectado por la pérdida de sangre. Como el proceso de aleatorización en esta situación debería hacerse lo antes posible en cuanto se sospecha que existe sangrado GI, el proceso de consentimiento en esta situación requiere una consideración cuidadosa teniendo en cuenta las necesidades regulatorias aplicables, el cumplimiento de las Buenas prácticas clínicas (ICH-GCP) y los requisitos de la Declaración de Helsinki.

Información previa: Teniendo en cuenta la situación clínica y el nivel de angustia, el paciente y su familiar, en caso de estar presente, serán informados brevemente sobre el ensayo. El médico responsable explicará al paciente y al familiar que el paciente recibirá los tratamientos habituales de emergencia para el sangrado GI, pero que además, si ellos lo aceptan, el paciente se inscribirá en un estudio de investigación cuyo objetivo es mejorar el tratamiento de pacientes con este problema. Se explicará que el estudio se lleva a cabo para ver si el uso de un medicamento llamado ácido tranexámico ayudará a los pacientes con sangrado GI. El paciente/familiar será informado de que se administrará al paciente una infusión intravenosa durante 24 horas, de ácido tranexámico o de un placebo (un líquido que no contiene ácido tranexámico). El médico explicará que se ha comprobado que el ácido tranexámico mejora los resultados en pacientes con otros tipos de sangrado grave y que, aunque esperamos que también pueda mejorar la recuperación en los casos de sangrado GI, por el momento no podemos tener la seguridad de que sea así. Se le entregará un folleto informativo (Anexo 3). Si el paciente o el familiar se oponen a la inclusión del paciente en el ensayo, su punto de vista será respetado.

El proceso por el cual se entregará la información y se obtendrá consentimiento dependerá de la necesidad de intervención clínica urgente y del estado físico, mental y emocional del paciente. Se tendrán en cuenta los factores que puedan afectar al proceso de toma de decisión del paciente, incluyendo un nivel de conciencia alterado debido al grado de pérdida de sangre o comorbilidades (por ejemplo, fallo hepático). También deberán tomarse en consideración la disponibilidad de un representante personal y su capacidad de tomar decisiones en nombre del paciente. Se utilizará el enfoque que permite al paciente ser el que más aporta al proceso de la toma de decisión, sin poner en peligro su vida.

a) El paciente tiene uso pleno de sus facultades: Habrá una aproximación al paciente en el momento del diagnóstico. Se proporcionará la Hoja informativa (Anexo 3c), se discutirá el estudio con el paciente y se obtendrá el consentimiento por escrito (Anexo 3d). Si el paciente no puede leer ni escribir, entonces se le leerá la hoja informativa y el paciente podrá indicar su consentimiento con una cruz o una huella del pulgar. En este caso será necesario que un testigo NO relacionado con el ensayo firme para confirmar el consentimiento.

b) Las facultades mentales del paciente están afectadas y hay un representante personal o profesional disponible: Hay que informar al paciente teniendo en cuenta su nivel de incapacidad mental. Si el paciente se niega a participar, esto debe ser respetado y el paciente no debe ser inscrito.

Si hay disponible un Representante Personal (PeR) que conozca los valores y creencias del paciente, se proporcionará la Hoja informativa (Anexo 3c). Se le ofrecerá la oportunidad de hacer preguntas y deberá obtenerse la aprobación (Anexo 3d). Si el PeR no puede leer ni escribir, se le leerá la hoja informativa y podrá marcarla con una cruz o una huella del pulgar en el formulario de consentimiento. En este caso, será necesario que un testigo NO relacionado con el ensayo, proporcione su firma para confirmar la autenticidad de la marca.

Si no hubiera un PeR disponible y el paciente fuera incapaz de proporcionar un consentimiento válido informado, entonces se podrá pedir el consentimiento como Representante Profesional (PrR) a un médico independiente u otro personal del centro con permiso para cumplir esta función (lo ideal es que sea el cuidador principal si no forma parte del equipo del ensayo). El consentimiento informado proporcionado por un representante debe representar la supuesta voluntad del paciente.

c) Las facultades mentales del paciente están afectadas y no hay un representante ni personal ni profesional disponible: Hay que informar al paciente teniendo en cuenta su nivel de incapacidad mental. Si el paciente se niega a participar, esto debe ser respetado y el paciente no debe ser inscrito.

El investigador y UNA persona independiente (médico o enfermero) que no participe en este ensayo pueden inscribir al paciente en el ensayo certificando por escrito en los registros médicos del paciente que:

- el paciente sufre hemorragia gastrointestinal significativa;
- el paciente está incapacitado para dar su consentimiento a causa de su estado de salud;
- no es posible contactar al PeR/PrR del paciente para obtener consentimiento; y
- ni el paciente ni su PeR/PrR o cualquier otro miembro de su familia han informado al investigador de ninguna objeción a la participación del paciente en el ensayo.

Para pacientes inscritos mediante este procedimiento de consentimiento de emergencia, el paciente o su PeR o PrR deben ser informados sobre el ensayo en cuanto sea posible y hay que pedirles el consentimiento para continuar con cualquier procedimiento del ensayo. En el Anexo 3b se ofrece un resumen del procedimiento de consentimiento.

En todo momento deben cumplirse los requisitos del comité ético correspondiente.

2.7 ALEATORIZACIÓN

Un estadista independiente de Sealed Envelope Ltd (Reino Unido) generará y protegerá los códigos de aleatorización. Éstos se podrán a disposición de una compañía de suministro servicios de ensayos clínicos certificada por Buenas prácticas de fabricación (GMP), que preparará los paquetes de tratamiento de acuerdo con la lista de aleatorización. La elegibilidad vendrá determinada por la información clínica recogida de forma rutinaria y registrada en el formulario de inscripción del ensayo. No son necesarias pruebas específicas del ensayo. A los pacientes elegibles para ser incluidos en el ensayo debe asignárseles lo antes posible el TXA o el placebo, cogiendo el siguiente paquete con el número más bajo, de una caja de ocho paquetes de tratamiento. Cuando se haya confirmado que todas las ampollas están intactas, se considerará que el paciente ya ha sido aleatorizado para el ensayo y que el tratamiento del ensayo debe empezar de inmediato.

Una vez aleatorizado el paciente, los datos del formulario de Inscripción se enviarán al Centro de coordinación del ensayo lo antes posible y deberá obtenerse el resultado del paciente incluso si se interrumpiera el tratamiento o no llegara a darse.

2.8 TRATAMIENTO

El ácido tranexámico (4 gramos) se comparará con el correspondiente placebo (0,9% de cloruro de sodio).

2.8.1 SELECCIÓN DE LA DOSIS

En los ensayos aleatorios de cirugía cardíaca, las pautas para las dosis de TXA varían mucho. Las dosis de carga van de 2,5 mg/kg hasta 100 mg/kg y las dosis de mantenimiento van de 0,25 mg/kg/hora hasta 4 mg/kg/hora, administradas en períodos de entre 1 y 12 horas.³⁶ Se ha comprobado que una dosis de carga de 10 mg/kg de TXA seguida por una infusión de 1 mg/kg/hora produce suficientes concentraciones en plasma para inhibir la fibrinólisis *in vitro*.³⁷

En una situación de emergencia, es más práctica la administración de una dosis fija debido a la dificultad para pesar a los pacientes. En el ensayo CRASH-2, se descubrió que una dosis fija de carga de 1 gramo de TXA, seguida de una dosis de mantenimiento de 1 gramo durante 8 horas reducía la mortalidad en pacientes con hemorragia por traumatismo sin muestras de efectos adversos significativos.^{16, 17}

En el ensayo HALT-IT se ha seleccionado una dosis de carga fija de 1 gramo de TXA seguida por una de mantenimiento de 3 gramos durante 24 horas. Esta dosificación está dentro del rango que ha demostrado inhibir la fibrinólisis.³⁷ Sería eficaz en pacientes grandes (>100 kg) y sería seguro en pacientes más pequeños (<50 kg), ya que la dosis/kg estimada que recibirían los pacientes del último grupo se ha aplicado en otros ensayos sin efectos adversos significativos.^{36, 37} La dosis de carga (1 gramo) es la misma que se usó en el ensayo CRASH-2.¹⁶ Se proporciona una dosis de mantenimiento pero por un tiempo más largo (24 horas) que en el ensayo CRASH-2, para cubrir el período en que hay mayor riesgo de resangrado.

2.8.2 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS, CEGAMIENTO Y SUMINISTRO DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

El ácido tranexámico (inyección de Cyklokapron®) se comprará en el mercado libre en el Reino Unido. El TXA está fabricado por Pfizer Ltd que tiene el número de autorización de comercialización PL 00032/0314. La autorización de comercialización garantiza que el producto se ha fabricado y lanzado al mercado de acuerdo con las normativas de GMP del Reino Unido.

El placebo (0,9% de cloruro de sodio) lo fabricará un fabricante con la certificación GMP de modo que coincida con el ácido tranexámico.

Las ampollas y el embalaje tendrán idéntico aspecto. El proceso de cegamiento y la liberación de primera etapa por la Persona cualificada (QP), serán llevados a cabo por la compañía designada para suministrar servicios de ensayos clínicos. El proceso de cegamiento implicará la retirada total de la etiqueta original del fabricante y su sustitución por la etiqueta del ensayo clínico con un número de aleatorización que se usará como identificación del paquete. El resto de texto que figure en la etiqueta del paquete será idéntico en los tratamientos con TXA y con placebo y cumplirá los requisitos de productos medicinales de investigación.

La compañía designada para suministrar servicios de ensayos clínicos también será responsable del mantenimiento del Archivo de especificaciones del producto (PSF) hasta el cierre final de la base de datos y la revelación de los datos del ensayo. Se realizarán controles de calidad para garantizar el proceso de cegamiento en una muestra aleatoria de los paquetes de medicamentos finales entregados por persona cualificada. La separación de la cromatografía líquida de alta resolución o HPLC del TXA conocido se valorará en comparación con las muestras ciegas para confirmar qué ampolla contiene el placebo y cuáles los tratamientos activos. Se desvelarán las muestras probadas para garantizar la exactitud del cegamiento.

El Centro de coordinación del ensayo (TCC por sus siglas en inglés) será responsable de garantizar que todas las autorizaciones pertinentes están disponibles en el TCC antes de liberarse el tratamiento del ensayo en un centro determinado. Aparte, un Manual de procedimientos operativos detallará el sistema de recuento de la medicación. El Cuaderno del investigador detallará el etiquetado del tratamiento del ensayo y otros procesos para garantizar el cumplimiento con las Buenas prácticas de fabricación.

2.8.3 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

Cada paquete de tratamiento contendrá:

- 8 ampollas de 500mg de ácido tranexámico o placebo
- 2 jeringuillas esterilizadas de 10 mL y agujas 21 FG

TRATAMIENTO	AMPOLLAS	DOSIS (TXA O PLACEBO)	ADMINISTRACIÓN
Dosis de carga	2	1 gramo	Añadido a 100 mL de cloruro de sodio, 0.9% e instilado durante 10 minutos.
Dosis de mantenimiento	6	3 gramos	Añadido a 1.000 mL de cualquier solución isotónica intravenosa e instilado a 125 mg/h [42 mL/h] durante unas 24 horas.
Las inyecciones para el tratamiento del ensayo no deben mezclarse con sangre para transfusión ni con soluciones para infusión que contengan penicilina o manitol.			

La dosis de carga del tratamiento del ensayo debe ser administrada por infusión intravenosa inmediatamente después de la aleatorización. La dosis de mantenimiento (por infusión intravenosa) debe empezar de inmediato una vez acabada la dosis de carga.

2.8.4 OTROS TRATAMIENTOS PARA EL SANGRADO GASTROINTESTINAL

Como el ensayo se llevará a cabo en todo el mundo, cada lugar participante deberá seguir su propia práctica clínica para el tratamiento del sangrado GI. La información sobre otros tratamientos aplicados se recogerá en el formulario de resultados. El ácido tranexámico o el placebo serían un tratamiento adicional al tratamiento rutinario del sangrado GI.

2.9 EPISODIOS ADVERSOS

El TXA no es un medicamento nuevo y tiene un perfil de seguridad documentado. Aunque el resumen de Características del producto sugiere que en raras ocasiones pueden asociarse episodios tromboembólicos y convulsiones a la administración de TXA, no hay pruebas de que el régimen de tratamiento con TXA usado en este ensayo vaya asociado a un mayor riesgo de episodios tromboembólicos o convulsiones.

Los datos sobre episodios tromboembólicos (como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, derrame cerebral), convulsiones, otros episodios cardíacos o respiratorios significativos y fallos renales o hepáticos, se recogerán como resultados secundarios hasta el día 28º después de la aleatorización y se presentarán al Comité independiente de monitorización de datos (DMC) para una revisión no cegada.

Definiciones:

Episodio adverso (EA)

Cualquier suceso medico imprevisto que afecte a un participante del ensayo durante el desarrollo de un ensayo clínico.

Episodio adverso grave (EAG)

Un episodio (experiencia) adverso grave es un suceso médico imprevisto que con una dosis cualquiera

- tiene como resultado la muerte;
- supone una amenaza para la vida;
- requiere una hospitalización del paciente o una prolongación de la hospitalización en curso; o
- tiene como resultado una discapacidad/incapacidad duradera o significativa;
- es un defecto de nacimiento/anomalía congénita.

Reacción adversa (RA)

Una reacción adversa cuando existe al menos la posibilidad de que esté vinculada causalmente a una medicación o una intervención del ensayo.

Reacción adversa grave (RAG)

Un EAG que se cree que está vinculado causalmente a una medicación o una intervención del ensayo.

Reacción adversa grave inesperada sospechada (RAGIS)

El suceso *inesperado* de una RAG; basta con un índice de sospecha de que el episodio sea una reacción de la que no hay constancia previa a un medicamento del ensayo o una reacción adversa al medicamento de la cual había constancia pero que es exagerada o inesperadamente frecuente.

Informe de episodios adversos para este ensayo: Las complicaciones que resultan en muerte o amenaza de la vida son resultados que se han especificado previamente que deben ser informados en este ensayo y también al comité independiente de monitorización de datos. Este ensayo clínico se lleva a cabo en situaciones de emergencia críticas, utilizando un medicamento de uso común. Es importante tener en cuenta la historia natural del episodio medico crítico que afecta a cada paciente inscrito, las complicaciones esperadas de este episodio y la pertinencia de las complicaciones para el TXA.

Los episodios adversos de los que hay que informar mediante un formulario de episodio adverso se limitarán a aquellos que NO están en la lista de resultados primarios y secundarios, y que, no obstante, podrían razonablemente ocurrir como consecuencia de la medicación del ensayo. Los episodios que son parte de la historia natural del sangrado GI o las complicaciones esperadas de esta enfermedad no deben registrarse como episodios adversos.

Además, si un paciente es dado de alta del hospital de aleatorización antes del 28º día y es readmitido, requiere atención médica por cualquier motivo o se sabe que ha fallecido, deberá rellenarse un formulario de episodio adverso independientemente de la causa.

Si se produce un Episodio adverso grave, es posible recibir consejo llamando a la línea de emergencias del Centro de coordinación del ensayo (TCC) y debe presentarse un informe escrito en el plazo de 24 horas. El TCC coordinará la comunicación de todos los informes de EAG a las Agencias reguladoras, Comités éticos e investigadores locales correspondientes según las exigencias legales locales.

2.10 DESENMASCARAMIENTO

Por lo general no debe haber necesidad de desenmascarar el tratamiento asignado. Si se desarrollara alguna contraindicación al TXA tras la aleatorización (ej. el paciente desarrolla una anuria y el equipo médico está preocupado con un posible fallo renal agudo y un riesgo de acumulación de TXA), simplemente debe detenerse el tratamiento del ensayo y proporcionar la atención estándar habitual. El desenmascaramiento solo debe producirse en los raros casos en que el clínico crea que el tratamiento clínico depende en gran medida de saber si el paciente recibió ácido tranexámico o placebo. Para estos pocos casos en que se considera necesario un desenmascaramiento urgente, habrá un servicio telefónico de 24 horas y los datos constarán en el Archivo de estudio del investigador y en pósteres. Se informará a la persona que llame de si el paciente recibió ácido tranexámico o placebo. El investigador deberá rellenar un formulario de desenmascaramiento.

2.11 MEDIDA DE LOS RESULTADOS

Después de haber aleatorizado a un paciente se recogerán los resultados en el hospital, incluso si se ha interrumpido el tratamiento o no ha llegado a darse. No hacen falta pruebas adicionales, pero se rellenará el Formulario de resultados de una sola página (Anexo 2) al cabo de 28 días desde la aleatorización, en el momento del alta o en el momento de la defunción (lo que ocurra primero).

Resultado principal: Se considera como resultado principal la muerte en el hospital durante los primeros 28 días desde la aleatorización (también se registrará la mortalidad por causas específicas).

Resultados secundarios:

- a) Resangrado
- b) Necesidad de cirugía o intervención radiológica
- c) Transfusión de hemoderivados
- d) Episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, derrame cerebral, infarto de miocardio)
- e) Otras complicaciones (incluyendo otros episodios cardíacos significativos, sepsis, neumonía, fallo respiratorio, fallo renal, fallo hepático, convulsiones)
- f) El estado de funcionalidad se mediará según el índice Katz de independencia en actividades de la vida diaria³⁸ en el momento del alta del hospital de aleatorización o en el hospital a los 28 días de la misma. El índice valora si el desempeño es bueno a partir de seis funciones: bañarse, vestirse, asearse, trasladarse, continencia y alimentarse. Se puntúa la independencia de los pacientes con un “sí” o un “no” en cada función (puntuación de 6 = total; 4 = impedimento moderado, y ≤ 2 = impedimento grave de la funcionalidad)
- g) Días pasados en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de alta dependencia

2.12 RECOGIDA DE DATOS

Este ensayo estará coordinado desde la LSHTM y se llevará a cabo en hospitales de todo el mundo. Investigadores locales se encargarán de recopilar los datos en cada centro y transmitirlos al Centro de coordinación del ensayo (TCC). Para este ensayo, solo se recopilarán los datos indicados en los formularios de Inscripción, Resultados y Episodios adversos.

Los datos relevantes se registrarán en el formulario de inscripción antes de la aleatorización, para valorar la elegibilidad, y en el formulario completo si el paciente entra en la aleatorización. El formulario de Resultados debe completarse en caso de muerte, alta del hospital de aleatorización, o al cabo de 28 días desde la aleatorización, lo que ocurra primero. Estos datos deben recopilarse a partir de los registros médicos rutinarios del paciente, ya que no se requieren pruebas especiales.

Si el paciente (o su PeR o PrR) retira un consentimiento dado previamente o se niega a dar consentimiento para continuar en el ensayo, o si el paciente muere y no hay un PeR o un PrR que pueda dar el consentimiento, sus datos se manejarán de la siguiente forma:

- Los datos recopilados hasta el momento en que se ha retirado el consentimiento se utilizarán como parte del análisis de intención de tratamiento
- Se informará debidamente de todos los episodios adversos relevantes identificados a las autoridades pertinentes

Para permitir la variación en la tecnología disponible para transferencia de datos, se utilizarán varios métodos en este ensayo. Los datos serán recopilados por el investigador en formularios de informe de caso (CRF) en papel y se transmitirán al TCC en papel (por fax o email), o introduciendo los datos directamente en la base de datos del ensayo. Los datos se usarán de acuerdo con la ley local y con la aprobación del comité ético.

Los datos serán tratados de conformidad con la Ley de protección de datos de 1998 del Reino Unido. El acceso a los datos estará restringido a los usuarios autorizados y los datos se controlarán y guardarán de conformidad con la Ley. Toda la información identificable del paciente se guardará en el TCC por un máximo de diez años después de que acabe el ensayo. Estos datos se guardan a efectos de seguimiento y no se mantendrán en la base de datos del ensayo clínico ni se incluirán en ningún análisis ni publicación.

2.13 MONITORIZACIÓN

El artículo 5.18.3 de las Buenas prácticas clínicas (GCP) establece con respecto a la monitorización: *“La determinación del alcance y la naturaleza de la monitorización debe basarse en consideraciones tales como objetivo, propósito, diseño, complejidad, cegamiento, tamaño y puntos finales del ensayo. En general existe la necesidad de una monitorización in situ antes, durante y después del ensayo; no obstante, en circunstancias excepcionales, el patrocinador puede determinar que una monitorización central conjuntamente con procedimientos como formación y reuniones de investigadores, y unas directrices escritas exhaustivas, pueden garantizar que el ensayo se lleva a cabo de forma adecuada de conformidad con las GCP. El muestreo estadísticamente controlado puede ser un método aceptable para escoger los datos que hay que verificar.”*

Este ensayo es un ensayo pragmático, aleatorio, controlado por placebo. La intervención (ácido tranexámico) tiene autorización de comercialización en muchos países y ha estado en uso clínico durante décadas. El ensayo recopilará datos de episodios adversos que puedan asociarse a este producto y la enfermedad que se está investigando, y éstos serán revisados rutinariamente por el comité independiente de monitorización de datos (DMC). El ensayo implica obtener consentimiento, administrar la medicación del ensayo de la manera habitual y recoger la información de las notas del hospital. No hay pruebas ni procedimientos adicionales. Aparte de la medicación del ensayo, los demás tratamientos serán los de la práctica habitual. Por estos motivos creemos que el riesgo de daños o lesiones (ya sean físicas, psicológicas, sociales o económicas) a los participantes del ensayo es bajo. Utilizaremos una monitorización centralizada junto con formación y reuniones de los investigadores y unas directrices escritas exhaustivas para asegurarnos de que el ensayo se lleva a cabo adecuadamente. Se utilizará un muestreo controlado estadísticamente para escoger los datos que hay que verificar. Planeamos llevar a cabo una monitorización in situ para un 10% de los datos del ensayo.

Los formularios de consentimiento de los centros del ensayo se monitorizarán en el TCC pero solo cuando tengamos el consentimiento por escrito de los pacientes para hacerlo.

Se requiere a los investigadores/instituciones que proporcionen acceso directo a los datos/documentos fuente para la monitorización, auditorías, revisión del comité ético e inspección reguladora. Todas las fuentes documentales y documentos relacionados con el ensayo deben mantenerse durante cinco años después de que acabe el ensayo.

2.14 FINAL DEL ENSAYO PARA LOS PARTICIPANTES

El seguimiento de los participantes del ensayo finaliza con su fallecimiento, con el alta o 28 días después de la aleatorización, lo que ocurra primero. El informe de episodios adversos continuará hasta el día 28.

El Comité de dirección del ensayo (TSC por sus siglas en inglés) puede finalizar antes el ensayo. El Comité de monitorización de datos (DMC) puede aconsejar/recomendar una finalización temprana del ensayo, pero el TSC es responsable de la decisión final.

2.15 ANÁLISIS

Los análisis principales compararán todos aquellos casos a los que se ha asignado el ácido tranexámico con todos aquellos a los que se ha asignado el placebo, en base a una “intención de tratamiento”. Los resultados pueden presentarse como estimaciones del efecto con una medida de precisión (intervalos de confianza del 95%). Los análisis de los subgrupos para el resultado principal se basarán en el tiempo hasta el tratamiento, el origen de la hemorragia (alta o baja), la sospecha de sangrado asociado a varices y la gravedad de la hemorragia. Las pruebas de interacción se utilizarán para explorar si el efecto del tratamiento (si lo hubiera) difiere en estos subgrupos. Antes de que se cierre la base de datos para el análisis final se finalizará un Plan de análisis estadístico detallado que establezca los detalles completos de los análisis propuestos.



3. Organización y responsabilidades del ensayo

3.1 PATROCINIOS Y DIRECCIÓN DEL ENSAYO

El ensayo HALT-IT está patrocinado por la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) y sus responsabilidades están coordinadas por el Centro de coordinación del ensayo (TCC). El TCC puede delegar responsabilidades a terceros, que se definirán en los contratos correspondientes. Las responsabilidades del TCC serán supervisadas por el Grupo de dirección del ensayo.

3.2 INDEMNIZACIÓN

La LSHTM acepta la responsabilidad que conlleva su patrocinio del ensayo, de tal modo, sería responsable de las demandas por daños no debidos a negligencia que alguien hubiera podido sufrir como resultado de su participación en este ensayo. La indemnización se renueva anualmente y la LSHTM garantiza que la renovación de la indemnización continuará mientras dure el ensayo.

3.3 DESARROLLO DEL PROTOCOLO

El Comité del protocolo se compone de los siguientes investigadores, que serán responsables del desarrollo y acuerdo final del protocolo. Los cambios posteriores al Protocolo final requerirán el acuerdo del Comité de dirección del ensayo.

Timothy Coats, Medicina de emergencia Universidad de Leicester Leicester, Reino Unido	Daniela Manno, Profesora de clínica médica Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido
Phil Edwards, Profesor sénior Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Ian Roberts, Investigador en jefe LSHTM Londres, Reino Unido
Ian Gilmore, Gastroenterólogo Universidad de Liverpool Liverpool, Reino Unido	Haleema Shakur, Profesor sénior Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido
Vipul Jairath, MIR Esp. Gastroenterología/Hepatología Hospitales de la Universidad de Oxford NHS Trust Oxford, Reino Unido	Simon Stanworth, Hematólogo Hospital John Radcliffe Oxford, Reino Unido
Katharine Ker, Profesora Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Andrew Veitch, Gastroenterólogo Hospital New Cross Wolverhampton, Reino Unido

3.4 COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS (DMC)

La composición del comité de monitorización de datos (DMC) se indica en el Anexo 4.

Se ha nombrado a un DMC independiente para este ensayo con el fin de que supervise la monitorización de la seguridad. El DMC revisará regularmente los datos acumulados del ensayo en curso y aconsejará al Comité de dirección del ensayo (TSC) con respecto a la seguridad continuada de los pacientes actuales y los que van a ser reclutados, además de revisar la validez y el mérito científico del ensayo.

La composición del DMC, nombre, cargo y dirección del presidente y de cada uno de los miembros, se dará en el acta constitutiva del DMC, que se hará de conformidad con la que propone el Grupo de estudio DAMOCLES (DAMOCLES Study Group).³⁹ La membresía supone ser experto en el área de estudio pertinente, estadística y diseño del estudio de investigación.

El acta constitutiva del DMC incluye pero no se limita a la definición de:

- el programa y formato de las reuniones del DMC
- el formato para la presentación de datos
- el método y la coordinación del tiempo para la entrega de informes provisionales

- las normas para detener el proceso

Procedimientos operativos estándar: El DMC es independiente del patrocinador, comité de ética, agencias reguladoras, investigadores, miembros del comité de dirección, cuidado clínico de los pacientes del ensayo, y cualquier otra función relativa a las operaciones del ensayo. El DMC tiene la responsabilidad de decidir si, mientras la aleatorización está en marcha, los resultados desenmascarados (o los resultados desenmascarados para un subgrupo en particular) deben revelarse al Comité de dirección del ensayo (TSC). El acta constitutiva del DMC establece que lo harán si, y solo si, se cumplen dos condiciones: (1) los resultados ofrecen pruebas fuera de toda duda razonable de que el tratamiento es, a fin de cuentas, definitivamente dañino o definitivamente favorable para todos, o para una categoría en particular, de participantes, por lo que respecta al resultado principal; (2) se espera que los resultados, si se revelan, cambien substancialmente las pautas de prescripción de los médicos clínicos que ya están familiarizados con otros resultados existentes del ensayo. Los criterios exactos para “prueba fuera de toda duda razonable” no son ni pueden ser especificados por una norma puramente matemática para detener el proceso, pero sí tienen una fuerte influencia de dichas normas. El acta constitutiva del DMC tiene conformidad con la norma Peto-Haybittle^{40, 41} para detener el proceso, por la cual un análisis provisional del punto final principal requeriría por lo general incluir una diferencia, entre el tratamiento y el control, de al menos tres errores estándar para justificar el desenmascaramiento. Un análisis provisional del subgrupo, por supuesto, debería ser más extremo aún para justificar el desenmascaramiento. Esta norma tiene la ventaja de que el número exacto y los tiempos de los análisis provisionales no necesitan estar previamente especificados. En resumen, las normas para detener el proceso requieren diferencias importantes para justificar un desenmascaramiento prematuro e incluyen una combinación adecuada de normas matemáticas para detener el proceso y juicio científico.

3.5 COMITÉ DE DIRECCIÓN DEL ENSAYO (TSC)

La composición del TSC se indica en el Anexo 4.

El papel del TSC es realizar una supervisión general del ensayo. En concreto, el TSC se concentrará en el progreso del ensayo, el cumplimiento del protocolo, la seguridad de los pacientes y la consideración de la nueva información. El TSC debe estar de acuerdo con el protocolo final y, a lo largo de todo el ensayo, se responsabilizará de:

- decisiones importantes tales como la necesidad de cambiar de protocolo por el motivo que sea;
- monitorización y supervisión del progreso del ensayo;
- revisión de la información relevante de otras fuentes;
- consideración de las recomendaciones del DMC;
- informar y aconsejar al Grupo de gestión del ensayo sobre todos los aspectos del ensayo.

El TSC incluye un gastroenterólogo con experiencia, investigadores clínicos, investigador en jefe, representante clínico de un país de renta baja y media (LMIC según las siglas en inglés) y un representante de los paciente. Las reuniones presenciales o las teleconferencias se celebrarán a intervalos determinados por la necesidad, pero en ningún caso menos de una vez al año. En la primera reunión se llegará a un acuerdo sobre una Carta constitutiva del TSC, que determinará como llevar a cabo sus funciones.

Cuando estén disponibles los resultados para 1.000 participantes, el TSC revisará la tasa de reclutamiento para el ensayo y las tasas generales de episodios. El TSC considerará en qué medida las tasas de reclutamiento y episodios corresponden a las previstas antes del ensayo y tomará las medidas que sean necesarias a la luz de dicha información.

3.6 RESPONSABILIDADES DE LOS COLABORADORES

La coordinación con cada hospital participante se hará a través de un Investigador Principal local, cuya responsabilidad se detallará por acuerdo antes de que empiece el ensayo, e incluirá:

- garantizar que todas las autorizaciones necesarias están en orden antes de empezar el ensayo;
- delegar las responsabilidades relacionadas con el ensayo, solo a personal adecuadamente formado y cualificado;
- formar al personal médico y de enfermería que ve a los pacientes de gastroenterología y asegurarse de que están al corriente del estado de conocimiento actual, del ensayo y de sus procedimientos (hay gráficos murales, resúmenes de bolsillo y presentaciones PowerPoint para ayudar en este aspecto);
- aceptar cumplir con el Protocolo final del ensayo y las enmiendas pertinentes;
- asegurarse de que todos los pacientes con sangrado gastrointestinal son considerados para el ensayo con prontitud;
- asegurarse de que se obtiene consentimiento de conformidad con los procedimientos locales aprobados;
- asegurarse de que los datos de inscripción y de resultados del paciente se anotan y se transmiten al centro de coordinación del ensayo (TCC) puntualmente;
- asegurarse de que el Archivo de estudio del investigador está actualizado y completo;

- asegurarse de que se informa con prontitud al TCC de todos los episodios adversos;
- responsabilidad por los tratamientos del ensayo en su centro;
- asegurarse de que el ensayo se lleva a cabo de conformidad con las Buenas prácticas clínicas (ICH GCP) y cumple todas las exigencias reguladoras nacionales y locales;
- permitir acceso a los datos originales para monitorización, auditoría e inspección;
- ser responsable de archivar todos los documentos originales del ensayo, incluyendo formularios de datos, durante cinco años tras la finalización del ensayo.

3.7 RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE GESTIÓN DEL ENSAYO Y DEL CENTRO DE COORDINACIÓN DEL ENSAYO

El Grupo de gestión del ensayo (TMG) constará de los miembros del comité de protocolo (Apartado 3.3) además de un director del ensayo, un gestor de los datos y un administrador del ensayo.

El TCC actuará en nombre del Patrocinador y será responsable ante el TMG de asegurarse de que se llevan a cabo todas las responsabilidades del Patrocinador. Las responsabilidades incluyen (sin limitarse a):

- informar al Comité de dirección del Ensayo;
- mantenimiento del Archivo maestro del ensayo;
- identificar los centros del ensayo;
- confirmar que todas las autorizaciones están en orden antes de liberar de tratamiento del ensayo y el inicio del ensayo en un centro;
- proporcionar formación sobre el ensayo;
- proporcionar materiales de estudio;
- centro de gestión de datos;
- servicio 24 horas de consejo y desenmascaramiento;
- dar información regular a los colaboradores sobre el progreso del estudio;
- responder a todas las preguntas (por ej. de los colaboradores) sobre el ensayo;
- garantizar la seguridad y calidad de los datos y observar las leyes de protección de datos;
- informar de la seguridad;
- asegurarse de que el ensayo se lleva a cabo de conformidad con las Buenas prácticas clínicas ICH GCP;
- análisis estadístico;
- publicación de los resultados del ensayo.

3.8 CONTACTAR AL TCC EN CASO DE EMERGENCIA

Para consultas urgentes, informar de episodios adversos y consultas sobre desenmascaramiento, los investigadores pueden ponerse en contacto con el servicio 24 horas que ofrece el TCC. Se da un número central de teléfono en el Archivo de estudio del investigador, así como en los pósteres.

3.9 PUBLICACIÓN Y DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

El protocolo y los resultados del ensayo se publicarán en revistas revisadas por profesionales. Todas las publicaciones seguirán los criterios CONSORT.⁴² Los enlaces a la publicación se proporcionarán en todos los registros del ensayo aplicables. La divulgación de los resultados a pacientes tendrá lugar a través de los medios, el centro web del ensayo (haltit.lshtm.ac.uk), y organizaciones pertinentes de pacientes. Los investigadores colaboradores tendrán un papel fundamental en la divulgación de los resultados a colegas y pacientes.

El éxito del ensayo depende completamente de la colaboración de enfermeros y médicos de los hospitales participantes y aquellos que tienen una responsabilidad clave en el ensayo. Por lo tanto, el crédito del estudio se asignará al/a los colaborador(es) clave del centro participante y es crucial que los que tienen el crédito por el trabajo, lo hayan llevado a cabo realmente. En primer lugar se informará de los resultados del ensayo a los colaboradores del ensayo.

3.10 APOYO FINANCIERO

El ensayo HALT-IT está financiado por el programa de Valoración de la tecnología de la salud NIHR (Health Technology Assessment programme). La financiación para este ensayo cubre los materiales del ensayo, las reuniones y los costes organizativos centrales. El

diseño y la dirección del estudio son totalmente independientes de los fabricantes de ácido tranexámico, que no es un producto nuevo.

Los ensayos grandes con estos medicamentos, que implican a muchos hospitales, son importantes para los futuros pacientes, pero solo son viables si los que colaboran en ellos lo hacen desinteresadamente (excepto la compensación de los costes locales menores que puedan surgir). El acuerdo para compensar los costes locales se hará de antemano.



4. ABREVIATURAS UTILIZADAS

EA	Episodio adverso
RA	Reacción adversa
CONSORT	Estándares consolidados para informes de ensayos
CRF	Formulario de informe de los casos
DMC	Comité de monitorización de datos
GCP	Buenas prácticas clínicas
GMP	Buenas prácticas de fabricación
GI	Gastrointestinal
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
ICH GCP	Conferencia internacional sobre armonización de las Buenas prácticas clínicas
ICMJE	Comité internacional de editores de revistas médicas
kg	kilogramo
LMIC	País de renta baja o media
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine
mg	miligramo
mL	mililitro
PeR	Representante Personal
PrR	Representante Profesional
PSF	Archivo de especificación de producto
QP	Persona cualificada
EAG	Episodio adverso grave
RAG	Reacción adversa grave
RAGIS	Reacción adversa grave inesperada sospechada
TCC	Centro de coordinación del ensayo
TMG	Grupo de gestión del ensayo
TSC	Comité de dirección del ensayo
TXA	Ácido tranexámico
UK	Reino Unido
OMS	Organización Mundial de la Salud



5. REFERENCIAS

1. Button L, Roberts S, Evans P, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011. 33(1): p. 64-76.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*, 2011. 60(10): p. 1327-35.
3. Williams JG, Roberts SE, Ali MF, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut*, 2007. 56 Suppl 1: p. 1-113.
4. van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*, 2003. 86(2-3): p. 125-39.
5. British Society of Gastroenterology UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood (http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf). 2007.
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *The American journal of gastroenterology*, 2004. 99(7): p. 1238-1246.
7. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*, 2004. 40(3): p. 652-659.
8. D'Amico G and De Franchis R Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003. 38(3): p. 599-612.
9. Lau J, Sung J, Lee K, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(5): p. 310-316.
10. Jairath V and Barkun A Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2012. 61(9): p. 1246-1249.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*, 1995. 311(6999): p. 222-6.
12. Barnert J and Messmann H Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2009. 6(11): p. 637-46.
13. Farrell JJ and Friedman LS Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 21(11): p. 1281-98.
14. Longstreth GF Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 1997. 92(3): p. 419-24.
15. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012. 344: p. e3054.
16. The CRASH-2 Collaborators Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9734): p. 23-32.
17. The CRASH-2 Collaborators The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. 377(9771): p. 1096-101, 1101 e1-2.
18. Guerriero C, Cairns J, Perel P, et al. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e18987.
19. WHO, *Summary of the report of the 18th meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. 2011: Geneva.
20. Gluud LL, Klingenberg SL, and Langholz E Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. 1: p. CD006640.
21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 2010. 152(2): p. 101-13.
22. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2011. 60(9): p. 1170-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Management of acute upper gastrointestinal bleeding (Clinical guideline 141) <http://guidance.nice.org.uk/CG141>, 2012.
24. Ketley D and Woods KL Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993. 342(8876): p. 891-4.
25. Prentice CR Basis of antifibrinolytic therapy. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)*, 1980. 14: p. 35-40.
26. al-Mohana JM, Lowe GD, Murray GD, et al. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *Lancet*, 1993. 341(8844): p. 518-21.

27. Poller L and Thomson J Evidence for a relationship between fibrinolysis and haematemesis. *British Journal of Haematology*, 1973. 24: p. 664.
28. Dunn CJ and Goa KL Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*, 1999. 57(6): p. 1005-32.
29. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2012. 93(1): p. 148-54.
30. Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2012. 59(1): p. 6-13.
31. Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. 110(2): p. 350-3.
32. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011. 39(5): p. e114-e121.
33. Peto R and Baigent C Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ*, 1998. 317(7167): p. 1170-1.
34. Straube S, Tramer MR, Moore RA, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterology*, 2009. 9: p. 41.
35. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron (accessed 21/05/12).
36. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. 3: p. CD001886.
37. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*, 1995. 82(2): p. 383-92.
38. Wallace M and Shelkey M Monitoring functional status in hospitalized older adults. *The American Journal of Nursing*, 2008. 108(4): p. 64-71; quiz 71-2.
39. DAMOCLES study group A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: Helping them to do their job well. *Lancet*, 2005. 365(9460): p. 711-722.
40. Haybittle JL Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *British Journal of Radiology*, 1971. 44(526): p. 793-7.
41. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British Journal of Cancer*, 1977. 35(1): p. 1-39.
42. Moher D, Schulz KF, and Altman DG The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001. 357(9263): p. 1191-4.



6. Anexos

Anexo 1: Formulario de inscripción

Anexo 2: Formulario de resultados

Anexo 3: Documentos específicos para los países/centros

- a) Breve folleto informativo para pacientes y familiares
- b) Resumen del procedimiento de consentimiento
- c) Hoja informativa para pacientes y representantes
- d) Formulario de consentimiento informado

Anexo 4: Composición del Comité de monitorización de datos y del Comité de dirección del ensayo

Anexo 5: Lógica específica del país para el estudio y otra información de protocolo importante