



Capítulo 1. Logística general

Índice

1. Introducción.....	1
2. Diseño del estudio y aspectos éticos	1
3. Reclutamiento y cribado.....	2
4. Criterios de elegibilidad.....	3
5. Aleatorización y ciego	5
6. Manejo de datos.....	5
7. Referencias.....	6

1. Introducción

En este capítulo se describen procedimientos de la logística general del estudio: diseño, aspectos éticos, el reclutamiento y cribado, criterios de elegibilidad, aleatorización y manejo de datos en el proyecto Heart-Brain.

2. Diseño del estudio y aspectos éticos

El estudio Heart-Brain es un ensayo controlado aleatorizado (ECA) monocéntrico, de tres brazos y simple ciego, en el que se pretenden reclutar 90 adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC). Los participantes serán aleatorizados en tres grupos: (1) programa de ejercicio HIIT ($n = 30$), (2) programa de ejercicio HIIT combinado con entrenamiento de fuerza ($n = 30$) y (3) grupo control con cuidados habituales ($n = 30$). El grupo control recibirá la atención estándar para este tipo de pacientes en España, que incluye revisiones médicas periódicas y control de la medicación. Los dos grupos de ejercicio realizarán un programa supervisado de 12 semanas. Todas las variables de estudio se evaluarán al inicio y al finalizar la intervención de 12 semanas. Los comportamientos relacionados con el estilo de vida también se evaluarán a mitad de la fase de intervención (6 semanas).

Los participantes elegibles recibirán información por escrito sobre los objetivos y el diseño del estudio y proporcionarán consentimiento informado antes de participar (ver Capítulo 2). El protocolo del ensayo cumple los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Servicio Andaluz de Salud (CEIM/CEI Provincial de Granada; #1776-N-21, 21 de diciembre de 2021). El ECA está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT06214624; fecha de envío: 22 de diciembre de 2023) y el protocolo del estudio junto con el plan de análisis estadístico se subieron antes de la aleatorización de los últimos participantes (fecha de envío: 29 de enero de 2024).

Además, los participantes del proyecto están asegurados bajo una póliza de responsabilidad civil de la Universidad de Granada, que cubre servicios auxiliares, atención posterior al ensayo o compensación, si fuera necesario. No se proporcionan recompensas económicas por la participación.



3. Reclutamiento y cribado

Los participantes con EAC serán reclutados en dos hospitales públicos de Granada, España: el Hospital Universitario Virgen de las Nieves y el Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Planeamos incluir un mínimo de 90 pacientes de 50-75 años, de ambos sexos, con EAC estable (fase III) demostrada mediante angiografía coronaria invasiva o tomografía computarizada (TC), con al menos una estenosis coronaria $\geq 50\%$ de reducción luminal. La selección inicial se basará en la historia clínica del paciente (es decir, no realizaremos angiografía coronaria invasiva ni TC como parte de este estudio). La lista completa de criterios de elegibilidad se presenta en la siguiente sección.

Los pacientes elegibles serán evaluados por el equipo clínico y de investigación en tres pasos (Figura 1): (1) primer cribado por los clínicos del equipo de investigación (basado en la historia clínica); (2) cribado mediante una llamada telefónica realizada por el equipo de investigación; y (3) cribado durante las evaluaciones iniciales, que incluyen la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) y la ecocardiografía. Los participantes se reclutarán en oleadas de 10 a 20 personas a lo largo del año.

Todo el proceso de screening se registrará en la plataforma REDCAP, una aplicación web segura para crear y administrar bases de datos en línea. REDCAP proporciona procedimientos de exportación automatizados para descargas de datos a Excel y paquetes estadísticos comunes (SPSS, SAS, Stata, R). De acuerdo con el diagrama de flujo CONSORT (Schulz et al., 2010), anotaremos el número de pacientes evaluados por el equipo clínico y de investigación, el número de excluidos (indicando el motivo) durante la fase de inclusión y el número de participantes aleatorizados. Tras la aleatorización, se registrará el número de participantes asignados a los grupos de intervención y el número que recibió la intervención (indicando, en su caso, los motivos de falta de adherencia). Se informará del número de participantes perdidos durante el seguimiento (“drop-outs”) y de quienes interrumpieron la intervención (incluyendo motivos). Finalmente, se describirá el número de participantes incluidos en los análisis “intention-to-treat” y “per-protocol”, junto con los motivos de exclusión.



HEART-BRAIN TRIAL PARTICIPANTS FLOW

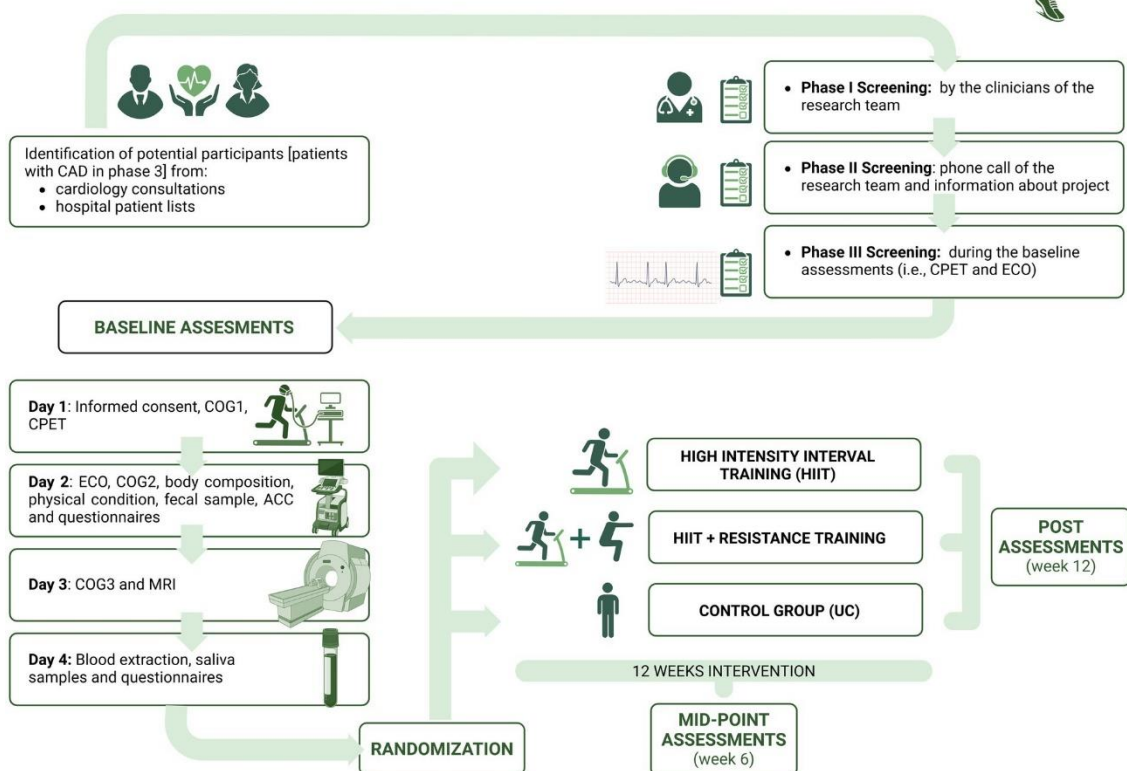


Figura 1. Representación visual del diseño del estudio en el ensayo Heart-Brain. ACC, acelerometría; CAD, enfermedad arterial coronaria; CPET, prueba de ejercicio cardiopulmonar; ECO, ecocardiografía; COG, pruebas de función cognitiva; MRI, resonancia magnética; UC, atención habitual. La evaluación post-intervención incluye resultados similares a los de la evaluación basal.

4. Criterios de elegibilidad

Los diferentes criterios para el proceso de selección y elegibilidad se enumeran a continuación:

Criterios de inclusión directa:

1. Hombres y mujeres entre 50-75 años (ambos inclusive). *Plan de contingencia: ampliar a 40-75 si hubiera dificultades para reclutar la muestra.*
2. Enfermedad arterial coronaria estable, fase III, demostrada por angiografía coronaria invasiva o TC con $\geq 50\%$ de reducción luminal en al menos una estenosis coronaria.
3. Capacidad para hablar y leer español con fluidez.
4. Residencia en Granada capital o alrededores (capacidad para acudir a evaluaciones y al programa de ejercicio).
5. Vida en la comunidad durante el estudio (e.g., domicilio independiente; no en centros asistidos).
6. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 45\%$, determinada por ecocardiografía.
7. Grado funcional I-II según la escala de la NYHA (New York Heart Association).
8. Ritmo sinusal.
9. Tratamiento médico óptimo estable (determinado por un cardiólogo).



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

10. Es físicamente inactivo, entendido como: 1) no cumplir las recomendaciones de la OMS ni en la parte aeróbica ni en la de fuerza, y 2) no participar en un programa de ejercicio planificado y estructurado al menos 3 días/semana en los últimos 3 meses. Deben cumplirse ambas condiciones, se verificará en una llamada de cribado. Nota: salir a caminar no se considerará motivo de exclusión.
11. Sin signos de deterioro cognitivo manifiesto según la Spanish Telephone Interview for Cognitive Status–modified (STICS-m), con puntuación ≥ 26 .

Criterios de exclusión directa:

1. Uso de dispositivos de ayuda para caminar.
2. Síndrome coronario agudo en el último año.
3. Bypass coronario o intervención percutánea en los últimos 6 meses.
4. Tratamiento por cáncer de cualquier tipo en los últimos 2 años.
5. Ingreso en UCI en los últimos 6 meses.
6. Diagnóstico psiquiátrico actual (visita a psiquiatría y prescripción farmacológica en el último año), incluyendo depresión mayor e historia de esquizofrenia, trastorno bipolar o alucinaciones.
7. Obesidad grado III (IMC > 40).
8. Diagnóstico neurológico o cerebrovascular (e.g., ictus).
9. Contraindicación médica para incluirse en un programa de ejercicio.
10. Diabetes con hiperglucemia no controlada.
11. Presión arterial en reposo $> 180/110$ mmHg.
12. Dolor torácico inducido por el ejercicio o cambios del segmento ST sugestivos de isquemia grave durante la prueba de esfuerzo.
13. Isquemia inducible grave.
14. Baja capacidad funcional en ergometría (< 5 METs).
15. Enfermedad obstructiva del tronco coronario izquierdo (enfermedad significativa con $> 50\%$ de obstrucción).
16. Angina inestable.
17. Arritmia cardíaca no controlada.
18. Implantes metálicos no compatibles con RM (p. ej., marcapasos o DAI), comunicado en el cribado telefónico.
19. Fibrilación auricular paroxística o persistente con episodios en los últimos 6 meses.
20. Hipertensión pulmonar moderada a grave.
21. Endocarditis, miocarditis o pericarditis agudas.
22. Valvulopatía moderada a grave (grado 3–4).
23. Embolia pulmonar aguda o trombosis venosa profunda.
24. Disección aórtica.
25. Bloqueo AV de alto grado o bloqueo completo de rama izquierda, o ECG basal alterado que dificulte la interpretación en la prueba de esfuerzo.
26. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
27. Retinopatía.
28. Neuropatía autonómica o periférica grave.
29. Enfermedad sistémica aguda o fiebre.
30. Insuficiencia renal aguda o crónica (TFGe < 30 mL/min).
31. Fibrosis pulmonar o enfermedad intersticial (insuficiencia respiratoria o EPOC grave confirmada por estudio neumológico).
32. Tratamiento reciente por abuso de alcohol o sustancias.



33. Claustrofobia.
34. Cirugía o intervención médica planificada durante el periodo del estudio.
35. Participación actual o planes de participar en otros estudios que puedan interferir con este estudio.
36. Embarazo actual o intención de quedarse embarazada durante el periodo del estudio.

5. Aleatorización y ciego

La aleatorización se realizará de forma continua y solo después de completar todas las evaluaciones basales, mediante el software REDCap (Harris et al., 2019). Los participantes se asignarán aleatoriamente en una proporción 1:1:1, estratificados por edad (<65 años o ≥65 años) y sexo (mujer u hombre). Para garantizar una ocultación adecuada de la asignación, este procedimiento lo llevará a cabo un investigador externo al proyecto.

Los participantes no pueden ser cegados debido a la naturaleza de las intervenciones, ya que inevitablemente conocerán su grupo asignado. No obstante, el investigador principal y los miembros del equipo de investigación que participen en las evaluaciones posintervención (y que no estén implicados en la supervisión de las sesiones de ejercicio) permanecerán cegados a la asignación de grupo. El desenmascaramiento (romper el ciego) solo se realizará en caso de un evento adverso inesperado que afecte a un participante y únicamente lo llevará a cabo el IP o un médico.

6. Manejo de datos

El ensayo Heart-Brain utilizará dos sistemas de almacenamiento de datos: (i) la plataforma REDCap, un software en línea para la gestión de bases de datos de investigación en ensayos clínicos y en investigación traslacional, que se empleará para el almacenamiento y la gestión de toda la información no relacionada con neuroimagen, garantizando su trazabilidad y seguridad (Harris et al., 2019), y (ii) el ordenador de sobremesa del proyecto, que contendrá los datos seudonimizados de los participantes recogidos en formularios en papel (que serán escaneados y almacenados), así como los datos de RM. Las copias físicas de los formularios y documentos se custodiarán de forma segura en un armario cerrado con llave en las instalaciones del iMUDS.

Al incorporarse al ensayo, a cada participante se le asignará un código único que se utilizará de manera consistente en todos los formularios e informes de recogida de datos (i.e., datos seudonimizados), con el fin de reducir el riesgo de exposición por accesos o divulgaciones no autorizadas. Además, la información que vincula el seudónimo con los datos identificables se conservará por separado y bajo condiciones que garanticen que no pueda atribuirse a una persona identificada o identificable. El investigador principal tendrá acceso al conjunto de datos final y facilitará un acceso razonable y responsable a los datos seudonimizados a otros investigadores. Los participantes consentirán el uso de sus datos seudonimizados para investigación secundaria, según lo establecido en el proceso de consentimiento informado (Capítulo 2).

Tras cada evaluación, todos los datos se someterán a exhaustivos controles de calidad para asegurar la exactitud de las evaluaciones y se archivarán siguiendo los protocolos estandarizados de almacenamiento de nuestro centro. Entre las medidas de control de calidad se incluyen la inspección visual de los datos de neuroimagen, la doble corrección de las pruebas cognitivas en papel y la verificación de validez e integridad de los datos en REDCap. Nuestro protocolo y el plan de análisis estadístico se subieron a ClinicalTrials.gov, preespecificando nuestros métodos para garantizar la fiabilidad de los resultados. El estudio se ajustará a los principios FAIR



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

(Localizables, Accesibles, Interoperables y Reutilizables), y los metadatos se pondrán a disposición pública. A cada registro publicado se le asignará un DOI. Se priorizarán la gobernanza, las consideraciones éticas y la supervisión compartida del ensayo, de acuerdo con las mejores prácticas actuales. Los resultados del estudio, sean positivos, negativos o inconclusos, se difundirán a través de revistas revisadas por pares, congresos nacionales e internacionales, y se compartirán mediante redes sociales y notas de prensa con participantes, cuidadores, médicos y la comunidad médica y científica en general.

El protocolo, el plan de análisis estadístico y el plan de gestión de datos se compartirán en acceso abierto. Los ficheros de datos, incluidos los datos individuales seudonimizados, se compartirán bajo acceso restringido y previa solicitud razonable por cuestiones de privacidad y de conformidad con el Reglamento de Protección de Datos de la UE. En principio, todos los datos individuales recogidos estarán disponibles para compartir bajo el principio “tan abiertos como sea posible, tan cerrados como sea necesario”. Los ficheros compartidos estarán seudonimizados, incluirán únicamente a los participantes que lo hayan consentido y solo podrán compartirse cuando los datos se utilicen con fines de investigación relacionados con el ejercicio y la salud cardiovascular y cerebral. Los datos individuales estarán disponibles 12 meses después de la publicación del artículo con resultados en la variable principal. El proceso específico de acceso a los datos se definirá más adelante; en resumen, los datos se pondrán a disposición previa solicitud razonable al IP. Las solicitudes deberán incluir el objetivo y finalidad de la investigación, las variables de interés y el plan de análisis antes de ser compartidos. Los datos se compartirán exclusivamente con fines de investigación y salud pública. Se constituirá un comité de acceso a datos para aprobar las solicitudes adecuadas.

7. Referencias

Schulz, K. F., Altman, D. G., and Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 8:18. doi: 10.1186/1741-7015-8-18

Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O'Neal, L., et al. (2019). The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* 95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208