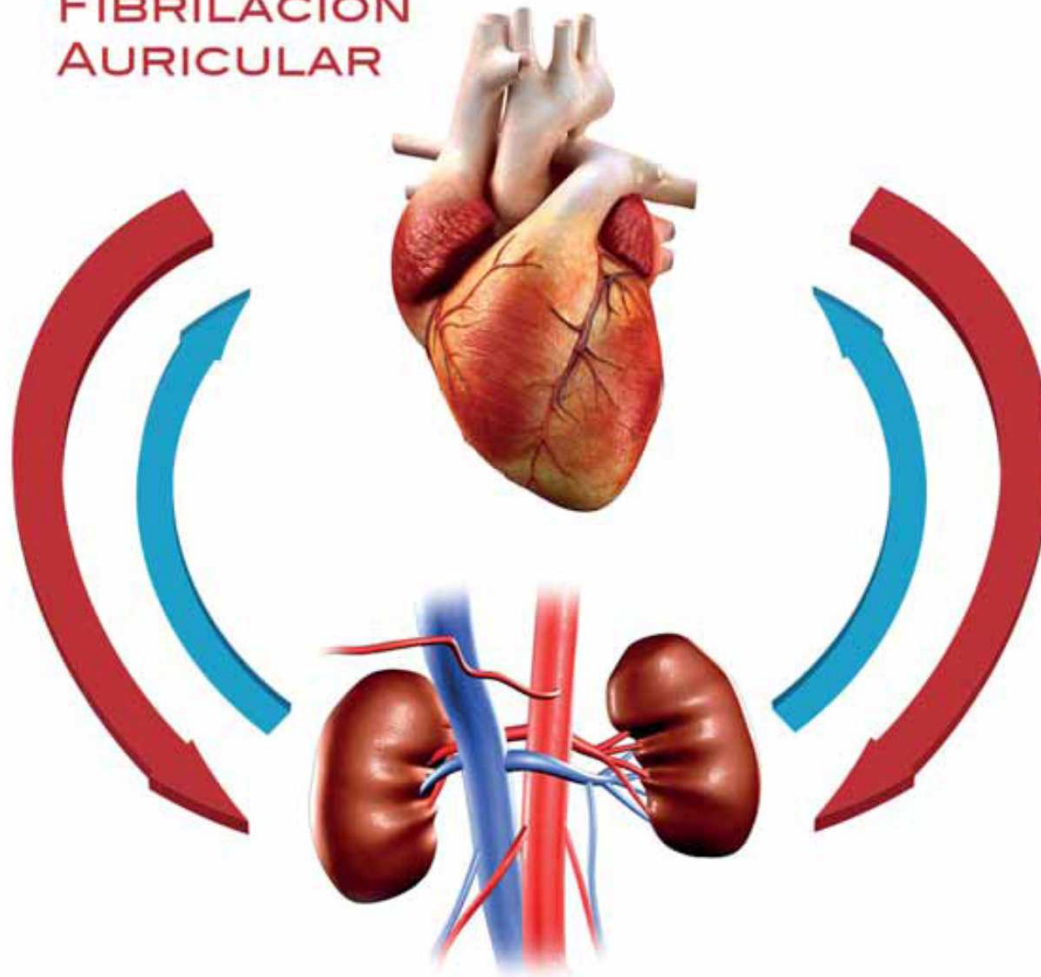


**XVI REUNIÓN DE
INSUFICIENCIA
CARDÍACA Y
FIBRILACIÓN
AURICULAR**

VIERNES 21 DE MARZO

ESTUDIOS ACTIVOS EN EL GRUPO Y TESIS DEFENDIDAS



CLOTOTIC

Dr. Joan Carles Trullàs Vila

Servicio de Medicina Interna

Hospital de Sant Jaume. Olot, Girona

ZARAGOZA

20 Y 21 DE MARZO DE 2014

AUDITORIO-PALACIO DE CONGRESOS DE ZARAGOZA

Estudio **CLOTOTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- Diseño del Estudio Clorotic
- Situación actual: Centros, CEICs
- CRD electrónico y Manual del Investigador
- Plan de Trabajo

Estudio **CLOTOTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- Diseño del Estudio Clorotic
- Situación actual: Centros, CEICs
- CRD electrónico y Manual del Investigador
- Plan de Trabajo

Fenómeno de Frenada - “Breaking phenomenon”

Tratamiento crónico con Diurético de Asa



Cambios estructurales en nefrona distal
Hipertrofia / hiperplasia céls epitelio TCD



Cambios funcionales en nefrona distal
Incremento en reabsorción de Na⁺ a nivel distal



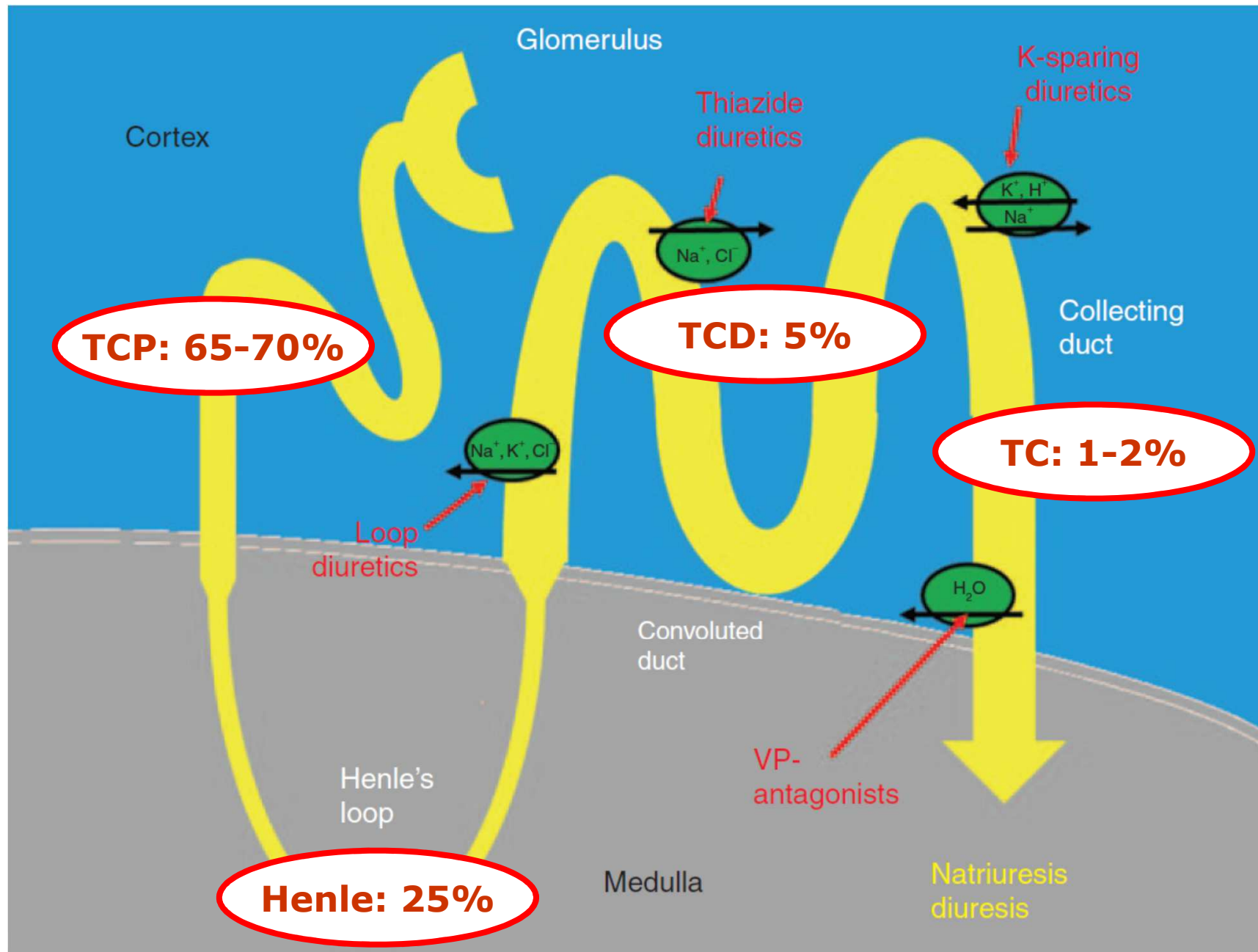
Curva Dosis / Respuesta a la derecha
Resistencia / Tolerancia a largo plazo al Diurético de Asa

Tratamiento Diurético Combinado en IC

- Añadir un Diurético Tiacídico al Diurético de Asa
 - Hipótesis:
 - Bloqueo de porciones distales de la nefrona para superar el “fenómeno de frenada”
 - Potencialmente útil cuando la resistencia a diuréticos es debida a hipertrofia de segmentos distales de la nefrona secundaria a tratamiento prolongado con diurético de asa

Existe mucha experiencia de uso pero
muy poca evidencia científica

Bloqueo secuencial de la reabsorción de Na^+



Tratamiento Diurético Combinado en IC

STATE-OF-THE-ART PAPERS

Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure

J Am Col Cardiol 2010

Jacob C. Jentzer, MD,* Tracy A. DeWald, RD, PHARM D, BCPS,*† Adrian F. Hernandez, MD*‡§
Durham, North Carolina

Table 2 Summary of Reviewed Studies in Heart Failure Patients

First Author (Ref. #), Year	Patients	Design	TD Dose	LD Dose	Benefits	Adverse Events
Robson et al. (18), 1964	1 CHF	Observational	HCTZ 100 mg IV	FSM 50-100 mg IV + 1-5 mg/min	None	Not reported
Dettli and Spring (17), 1966	18 mixed edematous	Observational	HCTZ 200 mg	FSM 30-240 mg/day	Improved diuresis, similar to 4× higher FSM dose	Hypochloremic alkalosis + hypokalemia
Olesen et al. (19), 1970	24 CHF	Randomized active-control	QEZ 50-100 mg/day	FSM 40-80 mg/day	Superior diuresis to doubled FSM dose in mild CHF only	Hypokalemia (−0.5 mEq/l) bigeminy
Olesen et al. (20), 1971a	12 CHF	Randomized active-control	QEZ 50 mg/day	FSM 40 mg/day	Doubled UNa, mean weight loss 0.5 kg/day	Not reported
Olesen et al. (21), 1971b	24 CHF	Randomized active-control	QEZ 50 mg/day BDFZ 5 mg/day	FSM 80 mg BID	Doubled UNa, weight loss −0.7-0.8 kg/day	Hypokalemia (−0.3 mEq/l)
Beck and Asscher (22), 1971	1 CHF	Observational	MTZ 5 mg/day	FSM 80 mg/day	Clearance of edema	Hypokalemia
Gunstone et al. (23), 1971	13 CHF	Observational	MTZ 2.5-10 mg/day	FSM 120-400 mg/day	≥2 kg weight loss over 4 days in >2/3 overall	Azotemia in most patients, hypokalemia
Asscher (24), 1974	4 CHF	Observational	MTZ 5 mg/day	FSM ≥500 mg/day	Mean weight loss 8.1 kg	Hypokalemia
Sigurd et al. (25), 1975	18 CHF	Randomized active-control	BDFZ 5 mg/day	BMT 2 mg BID	Doubled UNa, mean weight loss 0.8 kg/day	Hypokalemia (−0.45 mEq/l)
Epstein et al. (26), 1977	1 CHF	Observational	MTZ ≥5 mg/day	FSM 160 mg PO BID	Increased UNa even with severely reduced GFR	Hypokalemia
Ram and Reichgott (27), 1977	5 CHF + CKD	Observational	MTZ 5 mg/day	FSM 160-320 mg/day	Mean weight loss 4.4 kg	Hypokalemia (−0.3 mEq/l), creatinine ↑ 28%
Sigurd and Olesen (28), 1978	18 CHF	Randomized active-control	BDFZ 5 mg/day	BMT 2 mg BID	Tripled UNa, similar effect to aminophylline 200 mg BID	None
Furrer et al. (29), 1980	11 ADHF	Observational	MTZ ≥2.5 mg/day	FSM 40-370 mg/day	Mean 6.7 kg weight loss	Excessive/uncontrolled diuresis
Ghose and Gupta (30), 1981	3 CHF	Observational	MTZ 2.5-5 mg/day	Various	−0.3-0.6 kg/day weight loss	Not reported
Allen et al. (31), 1981	4 CHF	Observational	MTZ 5 mg/day	FSM 1-2 g/day	8-13L diuresis over 4-5 days	Hypokalemia
Bamford (32), 1981	1 CHF	Observational	MTZ 5 mg QOD	FSM 500 mg/day	13 kg weight loss	Not reported
Grosskopf et al. (33), 1986	10 ADHF	Randomized active-control	MTZ 5 mg/day	FSM 120 mg/day IV	Improved diuresis, weight loss −2.2 kg over 3 days	Hypokalemia (−0.4 mEq/l)
Gage et al. (34), 1986	14 CHF	Observational	MTZ 2.5 mg QOD up to 15 mg/week	FSM 160 mg/day	Mean 4.4 kg weight loss + edema clearance	Hypokalemia (−0.6 mEq/l), BUN ↑ ~33%
Aravot et al. (35), 1989	12 CHF	Observational	MTZ 2.5-5 mg 2×/week	FSM 160 mg/day	Eliminated need for IV diuresis	Not reported
Friendland and Ledingham (36), 1989	1 ADHF	Observational	MTZ 5-10 mg/day	FSM 240 mg/day IV	16 kg weight loss	Not reported
Kiyinci et al. (37), 1990	10 CHF	Observational	BDFZ 10 mg/day	FSM 200-400 mg/day IV	Mean weight loss 7.7 kg	Hypokalemia (<2.9 mEq/l) in 20%
Channer et al. (38), 1990	17 ADHF	Observational	MTZ 1.25-10 mg/day	FSM 250-500 mg/day PO	Responders (71%) had mean 8.3 kg weight loss + d/c home	Hypokalemia, creatinine ↑ 25%
Kröger et al. (39), 1991	10 ADHF	Observational	MTZ 2.5-5 mg/day	FSM 80-500 mg/day	Mean 8.9 kg weight loss	Hypokalemia
Dormans and Gerlag (40), 1993	8 CHF	Observational	HCTZ 25-100 mg/day	FSM 500-4000 mg/day	Doubled UNa, mean 1.3 kg/day weight loss	Creatinine ↑ 50%, ClCr ↓ 33%, hypokalemia
Channer et al. (41), 1994	40 ADHF	Randomized active-control	MTZ 10 mg/day BDFZ 10 mg/day	FSM 80 mg IV BID	5-6 kg mean weight loss, hospital d/c in 90%	Hypokalemia (<3.5 mEq/l) in 65%
Mouallem et al. (42), 1995	32 ADHF	Observational	CTZ 500 mg/day	FSM 160-320 mg/day	Mean 4.8 kg weight loss, clearance of edema	Hypokalemia (−0.4 mEq/l)
Dormans and Gerlag (43), 1996	20 ADHF	Observational	HCTZ 25-100 mg/day	FSM 250-4000 mg/day	Doubled UNa, mean weight loss 6.7 kg, d/c home in 70%	Hypokalemia (−0.8 mEq/l), persistent dehydration
Vanky et al. (44), 1997	20 post-CABG	Observational	HCTZ 50 mg/day + amiloride 5 mg/day	FSM 80 mg/day	Mean 2.3 kg weight loss after one dose	None
Rosenberg et al. (45), 2005	21 CHF	Observational	MTZ 2.5-5 mg/day	FSM mean 260 mg/day	Mean 2 kg weight loss + 10/8 mm Hg BP reduction	BUN ↑ 58%, hypokalemia (−0.8 mEq/l), creatinine ↑ 27%

Tratamiento Diurético Combinado en IC

STATE-OF-THE-ART PAPERS

Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure

J Am Col Cardiol 2010

Jacob C. Jentzer, MD,* Tracy A. DeWald, RD, PHARM D, BCPS,*† Adrian F. Hernandez, MD*‡§
Durham, North Carolina

- Unas **50 publicaciones**
- Experiencia limitada a **300 pacientes**
- Estudios pequeños
- Sin grupos control de comparación
- Escasos estudios randomizados no controlados con placebo

- Importante **aumento de diuresis y pérdida de peso**
- Permite superar resistencia de diurético de asa
- Incluso cuando existe insuficiencia renal avanzada!!!
- NO existe un tiacídico superior a otro
- Especial atención a efectos adversos: riñón y **electrolitos (K+)**
- Estrategia muy económica

Estudio **CLOROTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- **Diseño del Estudio Clorotic**
- Situación actual: Centros, CEICs
- CRD electrónico y Manual del Investigador
- Plan de Trabajo

Estudio **CLOTOTIC**

Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento diurético combinado (diurético de asa e hidroCLOTOTI**acida) comparado con diurético de asa y placebo en pacientes con **I**nsuficiencia **C**ardiaca descompensada.**

Nº de registro EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials): 2013-001852-36

Nº de registro ClinicalTrials: NCT01647932

Estudio CLOROTIC

Promotor:

Sociedad Española de Medicina Interna

Comité Coordinador:

Jesús Casado. Madrid

Francesc Formiga. Barcelona

Luís Manzano. Madrid

José Luís Morales. Lleida

Joan Carles Trullàs. Olot (Girona)

Estudio CLOROTIC

Hipótesis de trabajo

El tratamiento diurético combinado (furosemida e HCTZ) es más eficaz en cuanto a la **rapidez en la mejoría de síntomas congestivos** en pacientes con IC descompensada en tratamiento previo con diuréticos de asa.

Esta mejoría en los síntomas no comporta un aumento clínicamente significativo en los efectos secundarios ni incrementa la morbi-mortalidad.

Estudio **CLOTOTIC**

Objetivo principal

Demostrar que la estrategia de añadir un diurético tiacídico (HCTZ) al tratamiento con diurético de asa en pacientes con IC que ingresan por descompensación **es más eficaz en la mejoría de la disnea y la sobrecarga de volumen** respecto al tratamiento con diurético de asa solo.

Estudio CLOROTIC

Objetivos secundarios

- Conocer si existen pacientes cuyo **perfil clínico** se asocie a una mejor respuesta al tratamiento diurético combinado y **que permita predecir** aquellos pacientes que van a beneficiar de esta estrategia de tratamiento
- Evaluar los efectos del tratamiento diurético combinado sobre:
 - La **función renal**
 - Los **electrolitos en sangre** (Na⁺, K⁺, Mg⁺)
- Evaluar la **seguridad y la tolerabilidad** del tratamiento diurético combinado
- Evaluar la **mortalidad y los reingresos a los 90 días** de los pacientes que han recibido tratamiento diurético combinado

Estudio **CLOTOTIC**

Criterios de inclusión

- Edad $\geq$ 18 años de edad
- **Insuficiencia Cardíaca Crónica** previa (de cualquier etiología y de forma independiente al grado de disfunción ventricular) que ingresan por **descompensación**
- Los pacientes deben estar tomando diurético de asa por vía oral de forma crónica (como **mínimo un mes**)
- Las **dosis previas** de diurético de asa por vía oral deben ser **entre 80 y 160mg de furosemida** por vía oral o dosis equivalentes para los otros diuréticos de asa (20mg de torasemida y 1mg de bumetanida se consideran equivalentes a 40mg de furosemida)
- Los pacientes deberán otorgar su **consentimiento informado** por escrito y antes de que se realice ninguna de las evaluaciones relacionadas con el estudio

Estudio CLOROTIC

Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad a tiacidas
- Niveles plasmáticos de BNP < 100 pg/ml o de NT-proBNP < 300 pg/ml
- Estenosis aórtica severa
- Descompensación edematosa de etiología distinta a la IC

- HipoK⁺ $\leq$ a 2.5 mEq/L
- Hiponatremia: cualquier valor sintomático o Na⁺ $\leq$ 125mEq/L

- Síndrome coronario agudo en el momento del ingreso
- Shock cardiogénico en el momento del ingreso
- Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos / Unidad Coronaria
- Tratamiento con drogas vasoactivas (DA, DBT, NA) previo a la randomización
- Terapias de sustitución renal: hemodiálisis, hemodiafiltración, ultrafiltración, etc.

- Expectativa de vida inferior a 6 meses
- Insuficiencia cardíaca en fase terminal
- Tratamiento con HCTZ u otro diurético tiacídico durante el mes previo al ingreso
- Tratamiento con antialdosterónicos iniciados en los 30 días previos al ingreso

- Otros (detallados en el protocolo)

Estudio **CLOTOTIC**

Variables de eficacia y Variables de seguridad

Objetivos	Variables
Objetivo principal	
Síntomas congestivos	<u>Variables de eficacia primarias:</u> Pérdida de peso Cambios en las Escalas de disnea <u>Variables de eficacia secundarias:</u> Diuresis en 24 horas Clase funcional de la NYHA
Objetivo de seguridad	
Alteraciones en la función renal	Cambios en el filtrado glomerular y la creatinina
Alteraciones de los electrolitos	Cambios en los electrolitos (Na y K) en sangre y en orina

Estudio CLOROTIC

Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se han utilizado las dos variables principales o co-primarias, la **pérdida de peso** y la **disnea** mediante escalas de disnea.

Un tamaño total de 400 pacientes se repartirá equitativamente a dos grupos de 200 pacientes cada uno. Se garantizará que se disponga de una diferencia de **peso** a las 72 horas entre el grupo de HCTZ y el grupo de placebo.

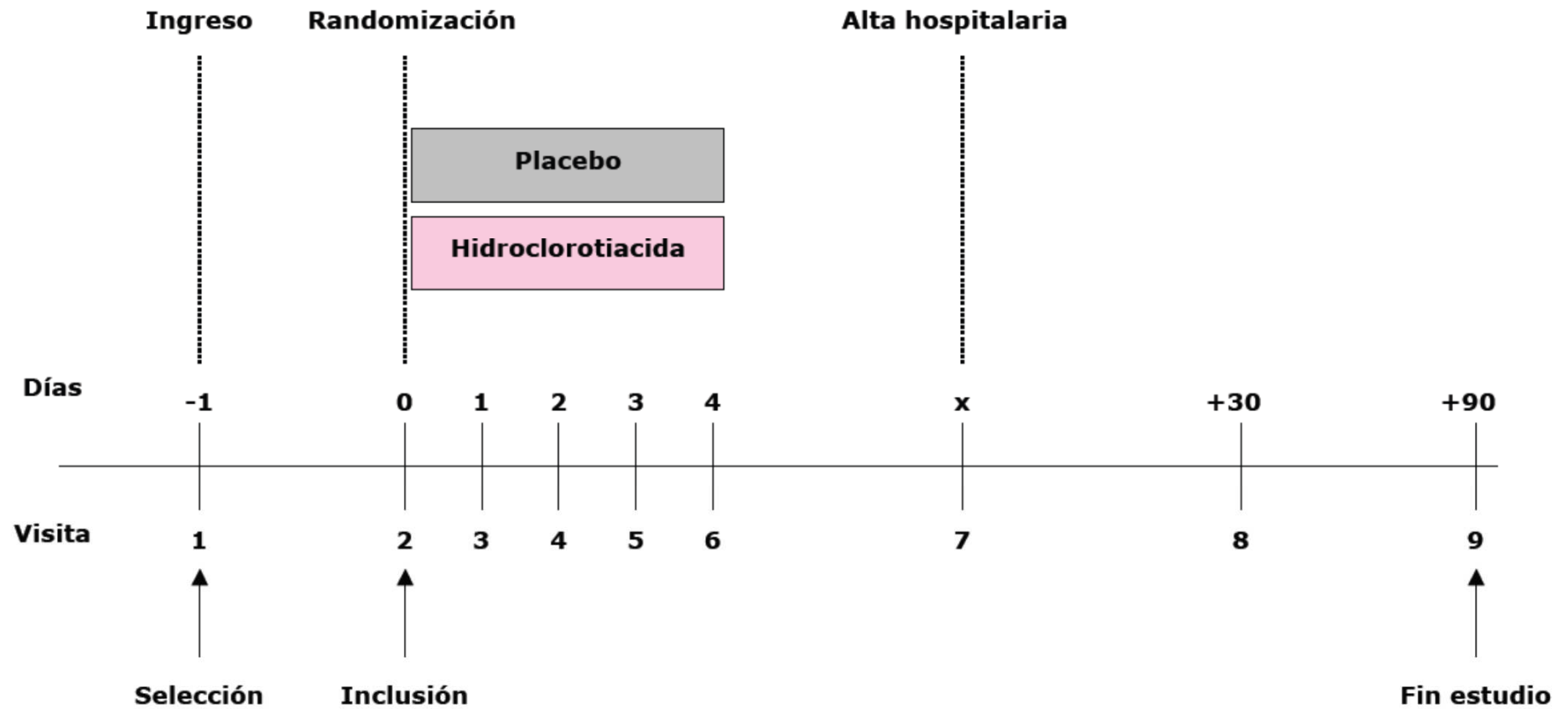
Un tamaño total de 400 pacientes se repartirá equitativamente a dos grupos de 200 pacientes cada uno. Se garantizará que se disponga de una diferencia de puntuación a las 72 horas (8.9), respecto a la basal entre el grupo de HCTZ y el grupo de placebo, con un nivel alfa de 0.05.

Se estima que todos los centros participantes deberán incluir un mínimo de **16 pacientes** para alcanzar el tamaño muestral deseado.

Objetivo:
"N" mínima de
400 pacientes

Estudio **CLOTOTIC**

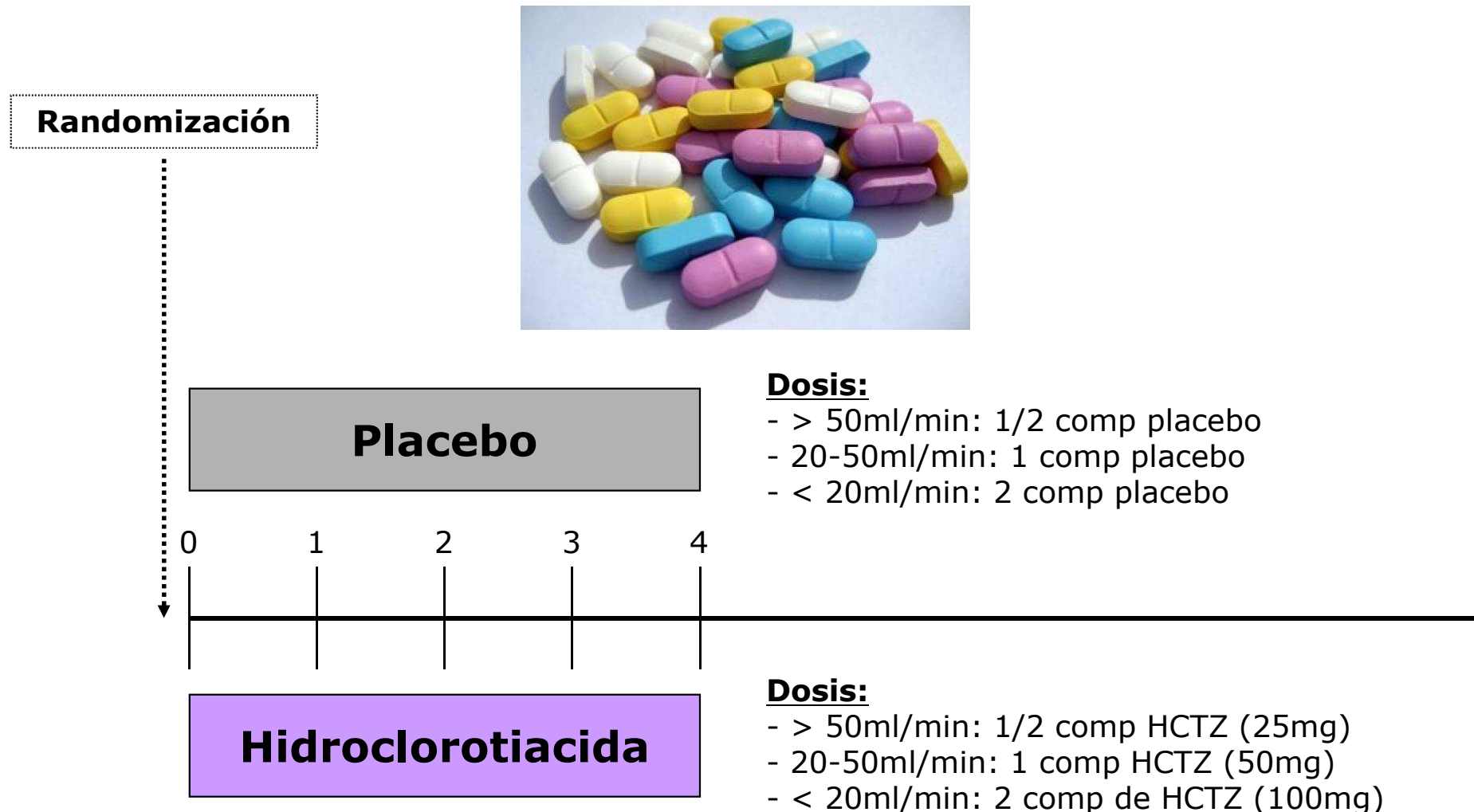
Diseño



Estudio **CLOTIC**

Aleatorización

Listas numeradas para la randomización y asignación de la medicación



Estudio **CLOTOTIC**

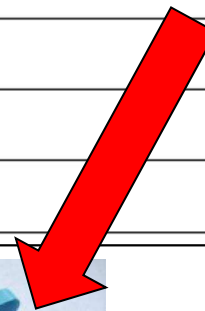
Aleatorización

Listas numeradas para la randomización y asignación de la medicación

Treatment Allocation

Study Site: **A**

Sequence of patient presentation	Patient Initials	Date DD-MM-YY	Treatment Group	Treatment	Assigned by (Initials)
1			T01	AA	
2			T02	BB	
3			T02	BB	
4			T01	AA	
5			T02	BB	



Hidroclorotiacida



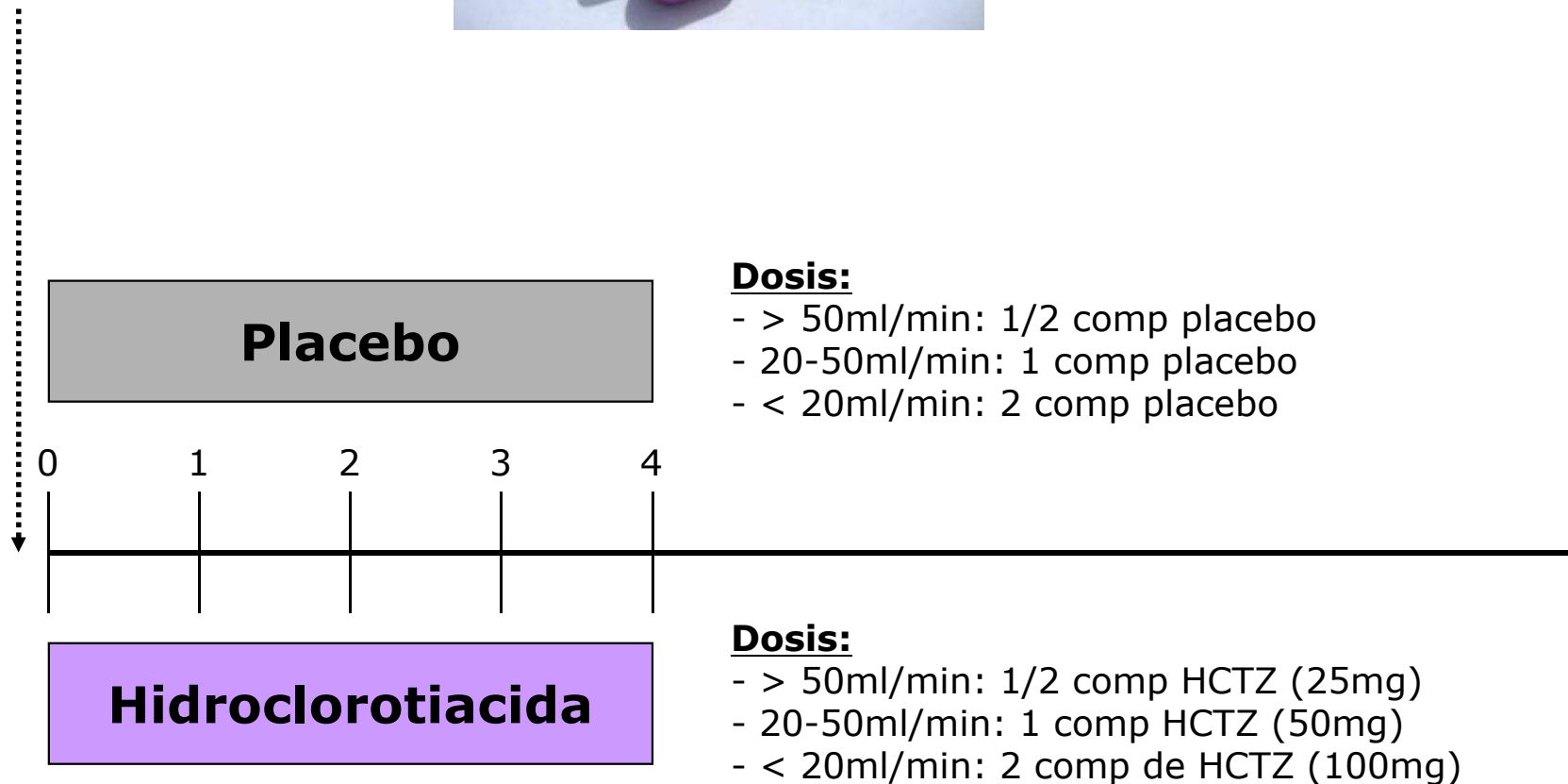
Placebo

Estudio **CLOTIC**

Diseño



Randomización



Ajuste de dosis de HCTZ en Insuficiencia Renal

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

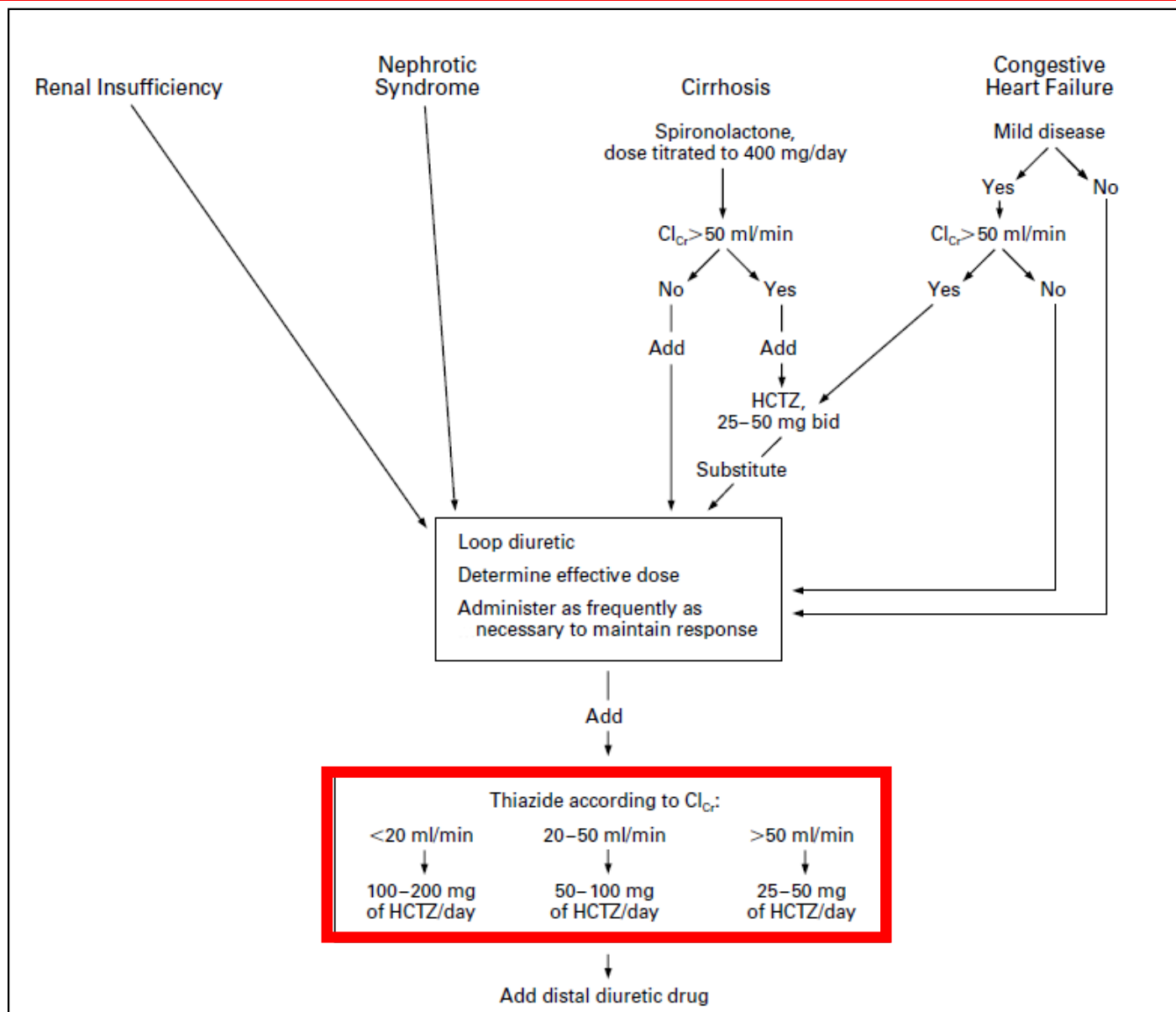
Hidroclorotiazida Chiesi 50 mg Comprimidos EFG.

Pacientes con disfunción renal:

Aclaramiento de creatina > 30 ml/min: no se necesita reajuste de la dosis.

Aclaramiento de creatina < 30 ml/min: la hidroclorotiazida no es efectiva en estos pacientes.

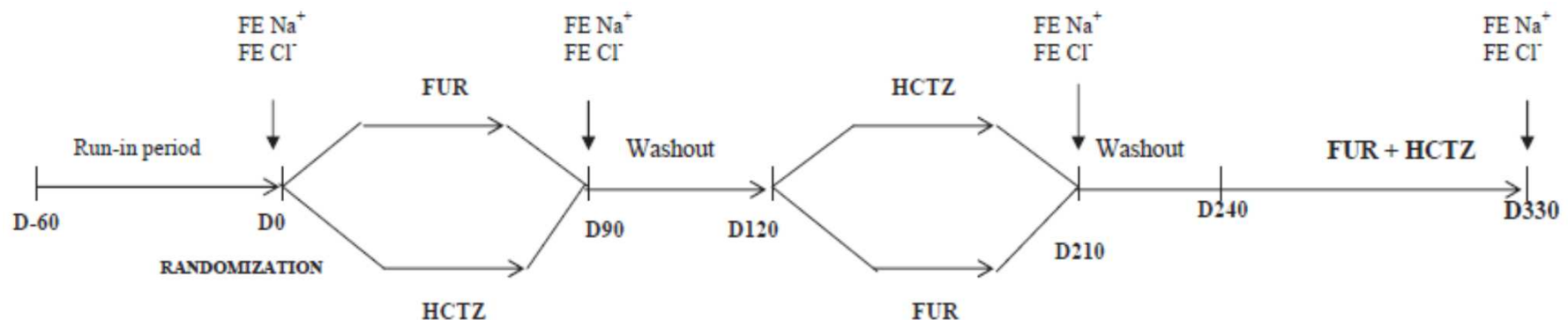
Ajuste de dosis de HCTZ en Insuficiencia Renal



A Pilot Study Comparing Furosemide and Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease

Bertrand Dussol, MD, PhD;^{1,2,3} Julie Moussi-Frances, MD;² Sophie Morange, MD;³ Claude Somma-Delpero, MD, PhD;^{1,4}
Olivier Mundler, MD;^{1,4} Yvon Berland, MD^{1,2,3}

From the Aix-Marseille Université, Marseille, France;¹ Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Centre de Néphrologie et de Transplantation rénale, Marseille, France;² Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Centre d'Investigation Clinique, Marseille, France;³ and Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, Service de Médecine Nucléaire, Marseille, France⁴



La combinación de furosemida e HCTZ incrementó de forma estadísticamente significativa la EF de Na^+ y Cl^-

La asociación de los dos diuréticos fue más eficiente en reducir la PA que los diuréticos por separado

Estudio CLOROTIC

Apéndice 11: Tratamiento concomitante con diurético de asa

- Todos los pacientes recibirán tratamiento con furosemida intravenosa durante las primeras 48 horas.
- Se empleará inicialmente **la misma dosis** de furosemida que el paciente recibía por vía oral.
- La dosis total se dividirá en dos dosis que se administraran cada 12 horas. **Tabla 1.**

Tabla 1

Dosis previa (VO)	Dosis a recibir (IV)	Distribución	
80 mg	80 mg	40 mg / 12 h	2 amp / 12 h
120 mg	120 mg	60 mg / 12 h	3 amp / 12 h
160 mg	160 mg	80 mg / 12 h	4 amp / 12 h
200 mg	200 mg	100 mg / 12 h	5 amp / 12 h

- **A las 48 horas:** el investigador podrá modificar el tratamiento en función de la respuesta clínica:
 - **Mejoría clínica:** reducción de un 25% de la dosis previa. **Tabla 2**

Dosis previa (IV)	Dosis a recibir (IV)	Distribución	
80 mg	60 mg	30 mg / 12 h	1,5 amp / 12 h
120 mg	90 mg	45 mg / 12 h	2 amp / 12 h
160 mg	120 mg	60 mg / 12 h	3 amp / 12 h
200 mg	150 mg	75 mg / 12 h	4 amp / 12 h

- **Empeoramiento clínico:** incremento de un 25% de la dosis previa. **Tabla 3**

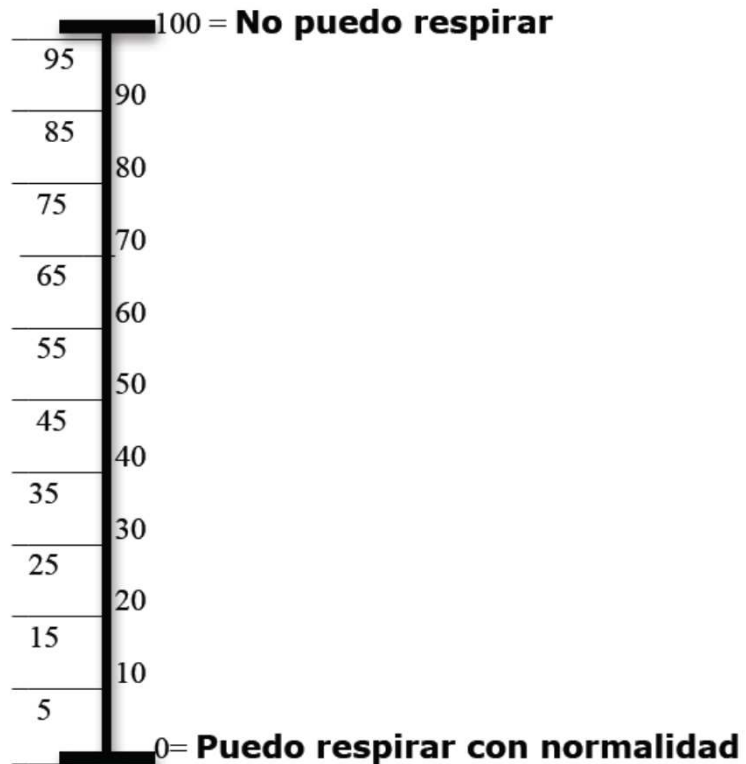
Dosis previa (IV)	Dosis a recibir (IV)	Distribución	
80 mg	100 mg	50 mg / 12 h	2,5 amp / 12 h
120 mg	150 mg	75 mg / 12 h	4 amp / 12 h
160 mg	200 mg	100 mg / 12 h	5 amp / 12 h
200 mg	250 mg	125 mg / 12 h	6 amp / 12 h

Programa de evaluaciones y visitas

Visita	1	2	3, 4 y 5	6	7	8	9
Día	-2 -1	0	1, 2 y 3	4	X	+30	+90
Consentimiento informado	X						
Criterios inclusión / exclusión	X	X					
Datos demográficos	X						
Historia clínica	X						
Medicaciones previas	X						
Exploración física	X			X	X		
Altura	X						
Perímetro de cintura	X			X			
Peso	X	X	X	X	X		
Constantes vitales (PA y pulso)	X	X	X	X	X		
Volumen de diuresis en 24 horas			X	X			
Signos / síntomas de IC	X	X	X	X	X		
Escala de disnea	X	X	X	X	X		
ECG	X			X			
Rx tórax	X						
Ecocardiograma ¹	X						
Análisis de laboratorio ²	X	X	Solo visita 4	X	X		
Iones en orina ³	X	X		X	X		
BNP ó NT-proBNP en plasma ²		X					
Nivel de digoxina en suero / INR		X		X			
Prueba de embarazo en suero	X						
Acontecimientos adversos		X	X	X	X		
Medicaciones concomitantes		X	X	X	X		
Registro de selección	X						
Aleatorización		X					
Dispensar medicación estudio		X	X	X			
Reingresos						X	X
Exitus						X	X
Rellenar el CRD	X	X	X	X	X	X	X
Fin del estudio							X

Escalas de Disnea

Escala VAS Visual Analogic Scale



Escala Likert 7

+3	Mucho mejor
+2	Bastante mejor
+1	Un poco mejor
0	Sin cambios
-1	Un poco peor
-2	Bastante peor
-3	Mucho peor

Estudio **CLOTOTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- Diseño del Estudio Clorotic
- **Situación actual: Centros, CEICs**
- CRD electrónico y Manual del Investigador
- Plan de Trabajo

25 Centros - IP

H. Sant Jaume de Olot (Girona) - JC Trullàs

H. Arnau de Vilanova (Lleida) - JL Morales

H. Parc Taulí (Sabadell) - Rosa Jordana

H. Germans Trias i Pujol (Badalona) - Cristina Pacho

H. Municipal (Badalona) - Jordi Grau

H. de Bellvitge (Hospitalet del Llobregat) - David Chivite

H. Trueta (Girona) - Arola Armengou

H. de Mollet (Mollet, Barcelona) - Miguel Ángel Plasín

H. Vall d'Hebrón (Barcelona) - Carmen Pérez

H. Son Espases (Palma de Mallorca) - Jordi Forteza-Rey

H. de Getafe (Getafe, Madrid) - Jesús Casado

H. Ramón y Cajal (Madrid) - Luís Manzano

H. La Princesa (Madrid) - Paloma Gil

H. Universitario de Valencia (Valencia) - José Pérez Silvestre

H. Universitario de Gran Canaria (Las Palmas) - Alicia Conde

H. Nuestra Sra. La Candelaria (Tenerife) - Melitón Dávila

H. General de La Palma (Breña Alta) - Daniel Mimbrera

H. Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) - Marta Sánchez

H. Río Ortega (Valladolid) - Luís Inglada

H. Universitario de León (León) - Alberto Muela

H. de Soria (Soria) - Margarita Carrera

H. General de Segovia (Segovia) - Javier Moreno

H. Universitario de Burgos (Burgos) - Carlos Dueñas

H. Clínico de Salamanca (Salamanca) - Lourdes Mateos

H. Nuestra Sra. Del Prado (Talavera, Toledo) - Almudena Herrero

Centros Pendientes

H. Reina Sofia (Córdoba) - M Montero

H. Virgen de la Macarena (Sevilla) - O Aramburu

H. Juan Ramón Jiménez (Huelva) - Immaculada Paez

H. del a Serrania (Ronda, Málaga) - Alberto Ruiz

H. de la Axarquía (Vélez, Málaga) - José Manuel Pérez

H. Virgen de la Victoria (Málaga) - Fco Javier Sánchez

H. de Torrecárdenas (Almería) - Luís Felipe Diez

H. de Mollet (Mollet, Barcelona) - Miguel Ángel Plasín

H. Lucus Augusti (Lugo) - José Manuel Cerqueiro

H. do Meixoeiro (Vigo) - Roberto Pérez

H. Universitario de Vigo (Vigo) - Avelino Rodríguez

H. Royo Villanova (Zaragoza) - Jesús Díez

H. Central de Asturias (Oviedo) - Álvaro González

H. Reina Sofia de Tudela (Tudela, Navarra) - María Vicenta Bonilla

H. Nuestra Sra. De Sónsoles (Ávila) - Humberto Fco Mendoza

CEICS

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Juan Antonio Schoenenberger Arnau, presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Sociedad Española de Medicina Interna** para que se realice el ensayo clínico de código de protocolo **CLOROTIC**, EudraCT: **2013-001852-36** titulado: **"Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento diurético combinado (diurético de asa e hidroclorotiacida) comparado con diurético de asa y placebo en pacientes con insuficiencia Cardíaca descompensada"**

- Protocolo, versión 2.0 de 8 de noviembre de 2013
- Hoja de información al paciente y consentimiento informado, versión 2.0 de 8 de noviembre de 2013

y considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El seguro previsto es adecuado
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC emite **Dictamen favorable** para el protocolo y los documentos citados para los centros siguientes:

Hospital Sant Jaume	Dr. Joan Carles Trullàs
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida	Dr. Jose Luis Morales
Hospital Universitari Parc Taulí	Dra. Rosa Jordana
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Dr. Agustín Urrutia
Hospital Municipal de Badalona	Dr. Jordi Grau
Hospital Universitari de Bellvitge	Dr. David Chivite
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Dra. Arola Armengou
Hospital de Mollet	Dr. Miguel Angel Plasin
Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón	Dra. Carmen Pérez
Hospital Universitari Son Espases	Dr. Jordi Forteza-Rey
Hospital de Getafe	Dr. Jesús Casado
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Dr. Luis Manzano
Hospital Universitario La Princesa	Dra. Paloma Gil
Hospital General Universitario de Valencia	Dr. José Pérez Silvestre

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	Dra. Alicia Conde
Hospital Nuestra Señora La Candelaria	Dr. Melitón Fco Dávila Ramos
Hospital General de La Palma	Dr. Daniel Mimbrena Montes
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Dra. Marta Sánchez Marteles
Hospital Río Ortega	Dr. Luis Inglada
Hospital de Soria	Dra. Margarita Carrera Izquierdo
Hospital General de Segovia	Dr. Javier Moreno Palomares
Hospital Universitario de Burgos	Dr. Carlos Dueñas
Hospital Clínico de Salamanca	Dra. Lourdes Mateos
Hospital Nuestra Señora del Prado	Dra. Almudena Herrero

Lo que firmo en Lleida a **9 de diciembre de 2013**



Fdo. Joan Antoni Schoenenberger
Presidente del CEIC

AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

Sociedad Española de Medicina Interna
Pintor Ribera, 3
28016 Madrid (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO N° EUDRACT 2013-001852-36

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento diurético combinado (diurético de asa e hidroCLOROTiácida) comparado con diurético de asa y placebo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca descompensada.**, N° EudraCT: 2013-001852-36.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 02/01/2014

Localizador: SKV9PV2AAB



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2013-001852-36.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dª. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 02/01/2014

Localizador: SKV9PV2AAB

Estudio **CLOROTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- Diseño del Estudio Clorotic
- Situación actual: Centros, CEICs
- **CRD electrónico y Manual del Investigador**
- Plan de Trabajo

CRD electrónico



Ensayo clínico
Clorotic

USUARIO

CONTRASEÑA

ACCEDER

Recordar contraseña | Darse de alta

<https://www.internistas.eu/clorotic>

CRD electrónico

Ensayo clínico
Clorotic

-  **Lugonet**
Lugo
-  **Nuevo paciente**
-  **Añadir datos a paciente ya i**
-  **Asistencia técnica informát**
-  **Salir**

ALTA NUEVO PACIENTE

Introduzca las iniciales del nuevo paciente

CREAR PACIENTE NUEVO

CLOROTIC, Ensayo Clínico

Estudio auspiciado por la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)

CIF G82496209. Domicilio en c/ Pintor Ribera, 3 - 28016 Madrid

CRD electrónico

Ensayo clínico
Clorotic

-  **Lugonet**
Lugo
-  **Nuevo paciente**
-  **Añadir datos a paciente ya incl**
-  **Asistencia técnica informática**
-  **Salir**

Inserciones de datos realizadas

Ident. Paciente	Iniciales	Fecha alta	Última modificación	
02002	RRR	06/06/2013 11:09:28	22/06/2013 10:31:06	
02003	JCM	09/06/2013 11:15:53	20/06/2013 11:14:45	
02004	ASD	18/06/2013 10:23:41	18/06/2013 10:23:41	
02005	IRR	19/06/2013 11:48:01	26/06/2013 9:45:52	
02006	JCC	08/07/2013 12:59:22	09/07/2013 14:40:07	
02007	RCC	12/07/2013 13:28:47	12/07/2013 13:34:23	
02008	ACF	12/07/2013 13:35:21	12/07/2013 14:02:14	
02009	ALC	12/07/2013 14:16:04	23/07/2013 11:56:29	
02010	MMM	17/07/2013 12:20:25	23/07/2013 10:04:00	
02011	PRS	16/08/2013 14:15:18	16/08/2013 15:40:51	
02012	MCC	19/08/2013 19:45:49	21/08/2013 11:22:20	
02013	CCL	23/08/2013 9:00:48	23/08/2013 9:21:59	
02014	CCL	23/09/2013 10:10:35	23/09/2013 10:10:35	
02015	DSE	23/09/2013 12:24:45	23/09/2013 12:27:59	
02016	AUD	23/09/2013 13:51:08	23/09/2013 13:54:10	
02017	ASA	23/09/2013 16:42:46	23/09/2013 16:42:46	

CRD electrónico

Ensayo clínico
Clorotic



Lugonet

Lugo



Nuevo paciente



Añadir datos a paciente ya incl



Asistencia técnica informática



Salir

CODIGO DE PACIENTE: 02003 - INICIALES PACIENTE: JCM

Seleccione la visita:

- ✗ Falta Número de Aleatorización.
- ✗ Falta Número de Frasco de Medicación.

VISITA	FECHA REALIZACIÓN	ESTADO
Visita 1		✗
Visita 2		✗
Visita 3		✗
Visita 4		✗
Visita 5		✗
Visita 6		✗
Visita 7		✗
Visita 8		✗
Visita 9		✗
ECOCARDIOGRAMA		✗
RESUMEN DE MEDICACION PRESCRITA EN EL INGRESO ACTUAL		✓

CLOROTIC. Ensayo Clínico

Estudio auspiciado por la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)
CIF G82496209. Domicilio en c/ Pintor Ribera, 3 - 28016 Madrid

Manual del Investigador

ÍNDICE

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Estudio CLOROTIC

Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento diurético combinado (diurético de asa e hidroCLOROTiacida) comparado con diurético de asa y placebo en pacientes con Insuficiencia Cardiaca descompensada

1. INTRODUCCIÓN.....	pág. 3
2. NORMAS GENERALES.....	pág. 3
2.1. Pacientes.....	pág. 3
2.2. Número de centro y de paciente.....	pág. 3
2.3. Consentimiento Informado.....	pág. 3
2.4. Fármaco del estudio.....	pág. 4
2.5. Aleatorización.....	pág. 4
2.6. Esquema general de visitas del estudio.....	pág. 5
2.7. Fin de seguimiento.....	pág. 6
2.8. Acontecimientos adversos.....	pág. 6
2.9. Apertura urgente del ciego.....	pág. 7
2.10. Finalización del estudio.....	pág. 7
3. VISITAS DEL ESTUDIO.....	pág. 8
3.1. Visita 1.....	pág. 8
3.2. Visita 2.....	pág. 11
3.3. Visita 3.....	pág. 13
3.4. Visita 4.....	pág. 14
3.5. Visita 5.....	pág. 14
3.6. Visita 6.....	pág. 15
3.7. Visita 7.....	pág. 16
3.8. Visita 8.....	pág. 17
3.9. Visita 9.....	pág. 17
4. INTRODUCCION DE DATOS EN EL CRD.....	pág. 18

Estudio **CLOTOTIC**

Monitorización

Un equipo de monitorización de datos evaluará y documentará de manera periódica el cumplimiento del protocolo por parte de los centros participantes

CRO del Institut de Recerca de Lleida (IRB)

Este equipo actuará de manera independiente del promotor, estará formado por especialistas externos no involucrados en el desarrollo del estudio y siguiendo unas normas de funcionamiento predefinidas adecuadas al código de buenas prácticas en investigación clínica

Estudio **CLOROTIC**

- Tratamiento Diurético Combinado en IC
- Diseño del Estudio Clorotic
- Situación actual: Centros, CEICs
- CRD electrónico y Manual del Investigador
- **Plan de Trabajo**

Estudio **CLOTOTIC**

Plan de trabajo (aproximado)

Inicio del estudio: 1 de mayo-junio 2014

Periodo de inclusión de pacientes (9 meses): hasta 31 enero 2015

Fin del estudio (visita 9 finalizada): hasta 31 de abril 2015

Análisis estadístico y primeros resultados: junio-julio 2015

Agradecimientos

SEMI / FEMI

Grupo de trabajo de IC

Comité coordinador del estudio: José Luís, Jesús, Francesc y Luís

Centros participantes

Los CEIC que han perdonado las tasas

IRB de Lleida (Francesc Ibáñez)

Lugonet

Estadística (Adriana Freitas)

Servicio de Farmacia Hospital de Olot

Y los que vendrán.....