



Ácido tranexámico para el tratamiento de un trauma craneano significativo: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

Número del Protocolo: ISRCTN15088122

ESPAÑA

	NÚMERO	FECHA
VERSIÓN FINAL	1.0	1.º de octubre de 2011
MODIFICACIONES (si las hubiera)	2.0	6 de septiembre de 2016
MODIFICACIONES	2.1	1 de agosto de 2017
MODIFICACIONES	2.2	2 de febrero de 2018

RESUMEN

TÍTULO COMPLETO DEL ENSAYO:	Ácido tranexámico para el tratamiento de un trauma craneano significativo: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo		
TÍTULO RESUMIDO:	Aleatorización clínica de un antifibrinolítico en un trauma craneano significativo		
ACRÓNIMO DEL ENSAYO:	CRASH-3		
NÚMERO DEL PROTOCOLO:	ISRCTN15088122		
NÚMERO EUDRACT:	2011-003669-14	ID GUB. PARA ENSAYOS CLÍNICOS:	NCT01402882
ANTECEDENTES: a nivel mundial, más de 10 millones de personas mueren o son hospitalizadas cada año debido a un trauma craneano (TC). Aproximadamente un 90% de las muertes por TC ocurren en países de ingresos bajos y medios. El TC afecta principalmente a adultos jóvenes y muchos sufren una discapacidad a largo plazo o permanente. La carga social y económica del TC es considerable. El ácido tranexámico (ATX) suele darse a pacientes quirúrgicos para reducir el sangrado y la necesidad de una transfusión de sangre de sangre. Se ha demostrado que el ATX reduce la cantidad de pacientes que reciben una transfusión de sangre en aproximadamente un tercio, reduce el volumen de la sangre transfundida en aproximadamente una unidad, y reduce a la mitad la necesidad de realizar más operaciones para controlar el sangrado en pacientes quirúrgicos electivos. El ensayo CRASH-2 mostró que la administración de ATX reduce significativamente las muertes debidas a sangrado (RR=0,85; 95% IC 0,76–0,96; p=0,008) y la mortalidad por cualquier causa (RR=0,91; 95% IC 0,85–0,97; p=0,0035) en pacientes de traumatología con un sangrado craneal significativo, sin ningún aumento de eventos vasculares oclusivos. Un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados de ATX en TC mostró una reducción significativa del aumento de la hemorragia (RR=0,72; 95% IC 0,55–0,94) y la mortalidad (RR=0,63; 95% CI 0,40–0,99) con ATX. Aunque los resultados de estos ensayos son prometedores, los resultados son imprecisos y no existen datos sobre el efecto del antifibrinolítico ATX en la discapacidad.			
OBJETIVO: el estudio CRASH-3 ofrecerá una evidencia confiable del efecto del ácido tranexámico sobre la mortalidad y la discapacidad en pacientes con trauma craneano. También se valorará el efecto del antifibrinolítico ATX sobre el riesgo de eventos vasculares oclusivos y convulsiones.			
RESULTADOS: RESULTADO PRINCIPAL: el resultado principal es la muerte en el hospital dentro de un plazo de 28 días desde el trauma entre los pacientes aleatorizados dentro de las 3 horas de la lesión (también se registrará la mortalidad por causas específicas). RESULTADOS SECUNDARIOS: (a) Eventos vasculares oclusivos (infarto de miocardio, embolismo pulmonar, evidencia clínica de trombosis venosa profunda) (b) Accidente cerebrovascular (c) Discapacidad valorada usando la Escala de calificación de discapacidad y las medidas de Resultados orientados al paciente (d) Convulsiones (e) Intervención neuroquirúrgica (f) Días en cuidados intensivos (g) Otros eventos adversos			

DISEÑO DEL ENSAYO: un ensayo pragmático, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 13.000 pacientes con trauma craneano			
DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN: Adultos con trauma craneano • que se hayan lesionado no más de ocho horas antes (en lo que queda del ensayo el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión haya ocurrido como máximo 3 horas antes) • con cualquier sangrado intracraneano en una tomografía computarizada o que tengan una ECG de 12 o menos y • que no tengan un sangrado extracraneano significativo (que necesite una transfusión de sangrede sangre inmediata) El criterio fundamental de elegibilidad es la “incertidumbre” del médico responsable acerca de si usar o no usar ácido tranexámico en un paciente en particular con un trauma craneano.			
PRODUCTO DEL ENSAYO, TERAPIA DE REFERENCIA, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: se administrará lo antes posible después de la aleatorización una dosis de carga de ácido tranexámico (1 gramo por inyección intravenosa) o placebo (cloruro de sodio al 0,9%). Cuando la dosis de carga se haya terminado, se administrará una dosis de mantenimiento de ácido tranexámico (1 gramo por inyección intravenosa) o placebo (cloruro de sodio al 0,9%).			
ENTORNO: este ensayo será coordinado desde la London School of Hygiene & Tropical Medicine (Universidad de Londres, Reino Unido) y se llevará a cabo internacionalmente, en hospitales de países con ingresos bajos, medios y altos.			
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y PARTICIPACIÓN: la dosis de carga se administrará lo antes posible después de la aleatorización y la dosis de mantenimiento se administrará inmediatamente después de la dosis de carga durante 8 horas.			
CRITERIOS DE EVALUACIÓN: todos los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los tratamientos se analizarán juntos, independientemente de si completaron o recibieron dicho tratamiento o no, sobre la base de una intención de tratamiento.			
FASE CLÍNICA	3		
INICIO PREVISTO DEL ENSAYO	1.º de diciembre de 2011		
FECHA PREVISTA DE LA INSCRIPCIÓN DEL ÚLTIMO PACIENTE	31 de enero de 2019	FECHA PREVISTA DEL ÚLTIMO RESULTADO	28 de febrero de 2019

RESUMEN DE CAMBIOS ENTRE LAS VERSIONES 1.0 Y 2.0

ELEGIBILIDAD:

Aunque no hay cambios en los criterios originales de elegibilidad, durante el resto del ensayo el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión haya ocurrido hasta 3 horas antes.

RESULTADO PRINCIPAL:

El resultado principal incluirá a pacientes aleatorizados cuya lesión haya ocurrido hasta 3 horas antes. El resultado principal es la muerte en el hospital dentro de los 28 días de ocurrida la lesión entre los pacientes aleatorizados cuya lesión haya ocurrido hasta 3 horas antes (también se registrará la mortalidad por causa específica).

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El estudio aleatorizado de 10.000 pacientes con trauma craneano (TC) cuya lesión haya ocurrido hasta 3 horas antes tendría un 90% de capacidad (bilateral $\alpha=1\%$) de detectar un 15 % de reducción relativa (de 20 % a 17 %) en la mortalidad por todas las causas. Ya se ha reclutado casi tres mil pacientes cuya lesión ha ocurrido más de 3 horas antes, por lo que el tamaño de la muestra sería de aproximadamente 13.000 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se espera que el ácido tranexámico (ATX) sea más efectivo cuando se administra justo después de la cirugía, cuando son más altos los niveles del activador del plasminógeno tisular, y menos efectivo cuando se administra varias horas después de la cirugía, cuando se puede incrementar el riesgo de CID trombótica. Examinaremos esta hipótesis mediante el análisis de un subgrupo sobre el efecto del ATX según el intervalo entre la lesión y el tratamiento con ATX (≤ 1 , > 1 a ≤ 3 , > 3 h). La medida de resultado para el análisis de este subgrupo será la muerte por trauma craneano.

FUNDAMENTOS PARA EL CAMBIO:

La investigación reciente destaca la importancia del tratamiento durante las primeras horas de la lesión:

Desde el inicio del ensayo CRASH-3, la nueva investigación sugiere que el ATX tiende a ser más efectivo a las pocas horas después de la lesión y menos efectivo cuando se lo administra con posterioridad. El trauma activa la liberación temprana del activador del plasminógeno tisular (APT), la enzima que convierte el plasminógeno en la enzima fibrinolítica plasmina, lo que genera un aumento en la descomposición de coágulos y sangrado.^{1, 2} Los niveles de APT alcanzan el máximo aproximadamente 30 minutos después de la lesión y la plasmina, a la hora.² Al inhibir la fibrinólisis temprana, el ATX impide el sangrado coagulopático.³ Sin embargo, los efectos parece ser de corta duración. Aproximadamente 2 horas después de la lesión, aumentan los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (IAP-1) y llegan al máximo a las 3 horas. El IAP-1 inhibe la fibrinólisis, lo que tiene como resultado una “descomposición fibrinolítica”, que podría explicar por qué los beneficios del ATX en los pacientes politraumatizados parecen limitarse a las primeras tres horas.⁵ Debido a que la investigación reciente demuestra que la coagulopatía posterior al trauma craneano es similar a la del politraumatismo, debería esperarse un efecto dependiente del tiempo similar después del trauma craneano.^{6,7} Para asegurar que el ensayo CRASH-3 es lo suficientemente amplio como para confirmar o refutar con certeza el beneficio del tratamiento temprano (<3 horas), se ha aumentado la muestra de 10.000 a 13.000 pacientes a fin de inscribir a 10.000 pacientes cuya lesión haya ocurrido 3 horas antes. Asimismo, se ha enmendado el resultado principal a muertes entre los pacientes tratados 3 horas después de la lesión. Si los mecanismos fisiopatológicos que afecta el ATX son más relevantes en las primeras horas posteriores a la lesión, el efecto del ATX en este período inicial es de suma importancia. No obstante, el sangrado intracraneal puede persistir hasta 24 horas después de la lesión y por ello evaluar los efectos del ATX durante y después de esas tres horas sigue siendo un importante objetivo científico que se tratará en los análisis de subgrupos preplaneados.

Referencias:

1. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Gamboni F, Chandler JG, Mitra S, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. *Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for*

hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients (La secreción profusa de APT, no la degradación del IAP-1, es responsable de la hiperfibrinólisis en pacientes con lesiones traumáticas graves) *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 80:16-25.

2. Wu X, Darlington DN, Cap AP. *Procoagulant and Fibrinolytic Activity after Polytrauma in Rat*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; doi: 10.1152/ajpregu.00401.2015. Epub 2015 Dic 2.

3. Roberts, I.; Prieto-Merino, D. y Manno, D. *Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial* (Mecanismo de acción del ácido tranexámico en los pacientes de trauma con sangrado: análisis exploratorio de los datos del ensayo CRASH-2). *Critical Care* 2014, **18**:685 doi:10.1186/s13054-014-0685-8

4. Moore, E.; Moore, H.; González, E.; Chapman, M.; Hansen, K; Sauaia, A.; Silliman, C.; Banerjee, A. *Postinjury fibrinolysis shutdown: Rationale for selective tranexamic acid* (Descomposición por fibrinólisis post-lesión: fundamentos del ácido tranexámico selectivo). *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78, Suplemento 1 S65-69.

5. Colabores de CRASH-2; Roberts, I.; Shakur, H.; Afolabi, A.; Brohi, K.; Coats, T. *et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial* (La importancia del tratamiento temprano con ácido tranexámico en los pacientes de trauma con sangrado: análisis exploratorio del ensayo controlado aleatorizado CRASH-2). *Lancet*. 2011;377(9771):1096-101, 101 e1-2. Epub 2011/03/29.

6. Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, Rosenfeld JV, Cameron PA. *Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis* (Coagulopatía traumática aguda en el ámbito del trauma craneano aislado: revisión y metaanálisis sistemático). *Injury*. 2014 May;45(5):819-24. doi: 10.1016/j.injury.2014.01.011. Epub 2014 Ene 19.

7. Abdelmalik PA, Boorman DW, Tracy J, Jallo J, Rincon F. *Acute Traumatic Coagulopathy Accompanying Isolated Traumatic Brain Injury is Associated with Worse Long-Term Functional and Cognitive Outcomes* (La coagulopatía traumática aguda del trauma craneano aislado se asocia con peores resultados funcionales y cognitivos a largo plazo.) *Neurocrit Care*. 2015 Ago. 21. [Publicación electrónica previa a la impresión]

CAMBIOS NO SUSTANCIALES:

Se ha actualizado la membresía de la Comisión Conductora del ensayo: el Dr. Manjul Joshipura ha abandonado la Organización Mundial de la Salud y renunció a la Comisión de Servicio Técnico. No será reemplazado.

Financiación: lo siguiente se ha agregado al protocolo en la Sección 3.11, el Departamento de Desarrollo Internacional del Reino Unido/Consejo de Investigación Médica/Wellcome Trust a través del Programa de Ensayos para Salud Global Conjunto financiarán totalmente el ensayo principal mediante una subvención en los países de ingresos bajos a medios y el Instituto Nacional de Investigación Sanitaria, a través del programa de Evaluación Tecnológica de la Salud, en el Reino Unido. La LSHTM financiará el reclutamiento en la Unión Europea y América del Norte.

ÍNDICE

Resumen	1
Índice	5
1 Introducción	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2 Diseño del Estudio	8
2.1 Visión General	8
2.2 Configuración	10
2.3 Número de pacientes necesario	10
2.4 Reclutamiento de investigadores colaboradores	11
2.5 Elegibilidad	11
2.6 Consideraciones éticas, entrega de información y consentimiento informado por escrito.....	11
2.7 Aleatorización	13
2.8 Tratamiento del estudio.....	13
Selección de la dosis.....	13
Fabricación del fármaco, bloqueo de datos y suministro del tratamiento.....	14
Administración del tratamiento.....	14
2.9 Otros tratamientos para TC	15
2.10 Eventos Adversos (EA)	15
2.11 Desbloqueo de datos	16
2.12 Medida del desenlace	16
2.13 Recogida de datos y gestión	17
2.14 Monitoreo	18
2.15 Final del ensayo para los participantes.....	19
2.16 Análisis	19
3 Organización del ensayo y responsabilidades	20
3.1 Grupo de patrocinio y gestión del ensayo	20
3.2 Indemnidad	20
3.3 Comité de Protocolo	20
3.4 Comité de Monitoreo de Datos (CMD) Independiente	21
3.5 Comité de Dirección del Estudio	22
3.6 Comités Asesores	23
3.7 Responsabilidades de los colaboradores	23
3.8 Responsabilidades del Grupo de Gestión (GGE) / Centro Coordinador del Estudio (CCE)	24
3.9 Contactar con el CCE durante una emergencia	24
3.10 Publicación y diseminación de los resultados.....	24
3.11 Apoyo financiero	25
4 Abreviaciones.....	26
5 Referencias.....	27
6 Anexos	29
Anexo 1 – Formulario de Ingreso	29
Anexo 2 – Formulario de Evolucion.....	32
Anexo 3a – Breve información para la familia.....	34
Anexo 3b – Visión general del procedimiento de consentimiento	35
Anexo 3c – Hoja de informacion para el paciente y su representante	36
Anexo 3d – El consentimiento informado para el paciente y su representante.....	39
Anexo 4 – Lógica específica para el país y otra información relevante del protocolo	40

1 INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, más de 10 millones de personas mueren o son hospitalizadas debido a un trauma craneano (TC) cada año.¹ Aproximadamente 90% de las muertes por TC ocurren en países con ingresos bajos y medios.² El TC suele afectar predominantemente a adultos jóvenes y muchos pacientes sufren una discapacidad a largo plazo o permanente. La carga social y económica del TC es considerable. Con un uso de vehículos motorizados en rápido aumento, se predice que la incidencia del TC aumente en países de ingresos bajos y medios.³ Un tratamiento efectivo, ampliamente practicable y asequible para el TC podría salvar miles de vidas y reducir sustancialmente la carga de la discapacidad. En el Anexo 4 de este protocolo hay un resumen de la evidencia correspondiente para justificar la lógica de este estudio en cada país.

El agente antifibrinolítico ácido tranexámico (ATX) suele darse a pacientes quirúrgicos para reducir el sangrado y la necesidad de una transfusión de sangre. Una revisión sistemática de ensayos clínico aleatorizados de ATX en pacientes quirúrgicos electivos muestra que el antifibrinolítico ATX reduce la cantidad de pacientes que reciben una transfusión de sangre en aproximadamente un tercio, reduce el volumen de sangre transfundida en aproximadamente una unidad y reduce a la mitad la necesidad de más cirugía para controlar el sangrado.⁴ Todas estas diferencias son estadísticamente muy significativas. Además, no existe evidencia de ningún mayor riesgo de eventos vasculares oclusivos con el TXA.⁴

Más recientemente, se ha demostrado que el antifibrinolítico ATX reduce la mortalidad en pacientes de traumatología con un sangrado extracraneano significativo. El ensayo CRASH-2, que contó con 20.211 pacientes con trauma y sangrado de hospitales en 40 países mostró que la administración de ATX en un plazo de 8 horas desde la lesión reduce significativamente las muertes debidas a sangrado (RR=0,85; 95% IC 0,76–0,96; p=0,008) y la mortalidad por cualquier causa (RR=0,91; 95% CI 0,85–0,97; p=0,0035) en comparación con placebo, sin un aumento aparente de eventos vasculares oclusivos.⁵ Entre los pacientes tratados muy pronto después de la lesión, la reducción de la mortalidad con ATX es incluso superior.⁶ Un análisis de la efectividad del costo ha demostrado que la administración de ATX a pacientes con trauma y sangrado es muy rentable en ámbitos de ingresos bajos, medios y altos.⁷ Como consecuencia de los resultados del ensayo CRASH-2, el antifibrinolítico ATX ha sido incorporado en protocolos de tratamiento de trauma a nivel mundial y ha sido incluido en la Lista de medicinas esenciales de la OMS.

El conocimiento de que el antifibrinolítico ATX reduce la pérdida de sangre en cirugía y reduce la mortalidad en casos de sangrado por trauma plantea la posibilidad de que también pudiera ser efectivo en TC. Una hemorragia intracraneana es común después de un TC y está asociada con una mayor mortalidad y discapacidad. En el ensayo MRC CRASH-1, que incluyó 10.008 pacientes de TC, 73% de los pacientes con un TC moderado o grave mostraron hemorragia intracraneana en una tomografía computarizada.⁸ El tamaño de la hemorragia está altamente vinculado con el resultado. Los pacientes con una gran hemorragia intracraneana, independientemente de su ubicación, tienen una mortalidad sustancialmente superior que los pacientes con una hemorragia pequeña.⁹ En muchos pacientes con TC, el sangrado intracraneano continúa después de la admisión en el hospital.^{10,11} Entre los pacientes con TC moderado o grave que muestran sangrado intracraneano en una tomografía computarizada tomada poco después de su admisión en el hospital, el sangrado intracraneano progresa en un 84% de los pacientes.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TC muestran evidencia en el laboratorio de coagulación anormal en el momento de la admisión en el hospital.¹² Estos pacientes tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneana y una mayor mortalidad. Una mayor fibrinólisis, según lo indicado por altos niveles de productos

de degradación del fibrinógeno, es común en el TC y es un fuerte indicador independiente de una hemorragia intracraneana progresiva.¹³ Estas observaciones plantean la posibilidad de que el antifibrinolítico ATX pueda reducir la hemorragia intracraneana y mejorar los resultados del paciente en pacientes con TC.

Además, se ha demostrado que se desarrolla un daño progresivo de los tejidos y edema en las regiones que rodean las lesiones por sangrado intracraneano y esto está asociado con un peor resultado.¹⁴ Se ha demostrado que el activador tisular del plasminógeno (ATP) es un factor importante en este proceso de edema perilesional.¹⁵⁻¹⁷ Al bloquear la conversión del plasminógeno en plasmina, el antifibrinolítico ATX contrarresta el efecto del ATP y, por consiguiente, es posible que el antifibrinolítico ATX también pudiera ser beneficioso en hemorragia intracerebral traumática al disminuir el edema perilesional mediante un efecto neuroprotector específico.

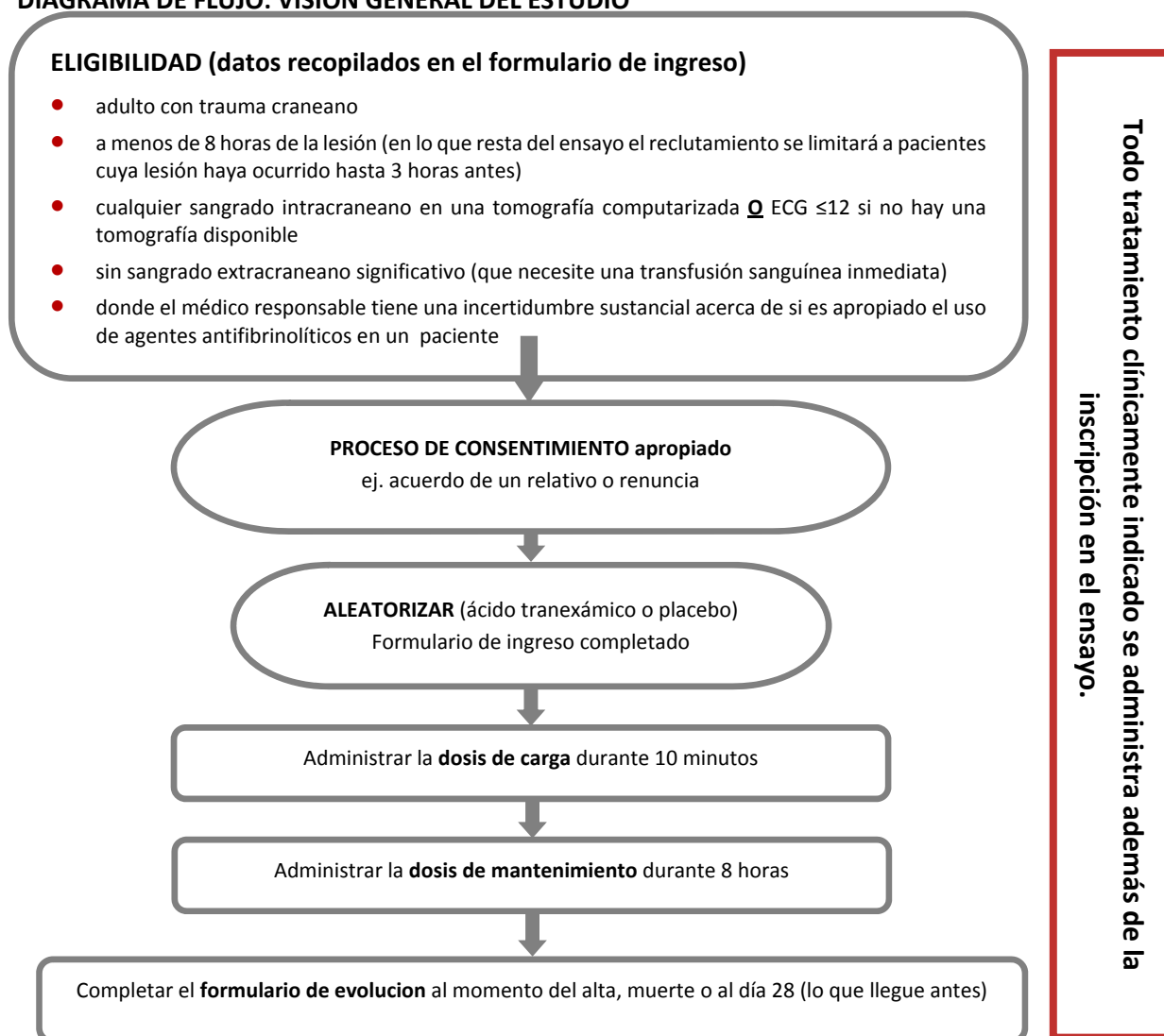
Dos estudios han evaluado el efecto del antifibrinolítico ATX en pacientes con trauma craneano. El estudio sobre el sangrado intracraneano CRASH-2 fue un ensayo aleatorizado anidado llevado a cabo con 270 pacientes de trauma que mostraban evidencia de TC en una tomografía computarizada prealeatorización. Se realizó una segunda tomografía 24-48 horas después de la aleatorización. Hubo una reducción en el aumento de la hemorragia intracraneana (RR=0,80; 95% IC 0,59-1,09), menos lesiones isquémicas y una menor mortalidad por cualquier causa (RR=0,60; 95% IC 0,32–1,11) en los pacientes asignados al grupo que recibió ATX, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.¹⁸ Un segundo ensayo aleatorizado llevado a cabo en 240 pacientes con TC aislado también detectó una reducción del aumento de la hemorragia (RR=0,56; 95% IC 0,32-0,97) y de la mortalidad (RR=0,67; 95% IC 0,34–1,32) con ATX pero este ensayo no recogió datos sobre lesiones isquémicas.¹⁹ El meta-análisis de ambos ensayos muestra una reducción significativa en el aumento de la hemorragia (RR=0,72; 95% IC 0,55-0,94) y de la mortalidad (RR=0,63; 95% IC 0,40–0,99) con ATX.

Aunque los resultados de estos ensayos son prometedores, los resultados son imprecisos y no existen datos sobre el efecto del antifibrinolítico ATX en la discapacidad. Además, como los pacientes en el ensayo de sangrado intracraneano CRASH-2 también tenían un sangrado extracraneano significativo, el extremo al que los resultados se pueden generalizar a pacientes con TC aislado queda abierto a discusión. El ensayo CRASH-3 ofrecerá una evidencia confiable del efecto del antifibrinolítico ATX sobre la mortalidad y la discapacidad en pacientes con TC. También se valorará el efecto del antifibrinolítico ATX sobre el riesgo de eventos vasculares oclusivos y convulsiones. Si se demuestra que un tratamiento tan sencillo y ampliamente practicable mejora los resultados en pacientes con TC, se podría utilizar en países con ingresos altos, medios y bajos, salvar muchos miles de vidas y reducir la carga de la discapacidad.

2 DISEÑO DEL ENSAYO

2.1 VISIÓN GENERAL

DIAGRAMA DE FLUJO: VISIÓN GENERAL DEL ESTUDIO



El estudio CRASH-3 es un ensayo clínico internacional, multicéntrico, pragmático, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para cuantificar los efectos de la administración temprana dentro de 8 horas desde la lesión (en lo que resta del ensayo, el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión se haya producido hasta 3 horas antes) de ácido tranexámico (ATX) sobre la mortalidad y discapacidad en pacientes con TC. Un total de 13.000 pacientes adultos con TC que cumplan los criterios de elegibilidad se aleatorizarán para recibir ATX o placebo.

Diseño pragmático y el principio de incertidumbre: el diseño pragmático nos permitirá averiguar lo efectivo que es el tratamiento en realidad en la práctica rutinaria del día a día. Éticamente, este ensayo controlado aleatorizado solo se puede llevar a cabo si existe una incertidumbre científica colectiva acerca de cuál de las intervenciones comparadas es la que tiene más posibilidades de beneficiar a los pacientes.^{20,21} No obstante, para que un médico individual pueda recomendar la inscripción de un paciente en un ensayo, debe tener una incertidumbre sustancial acerca de la conveniencia del tratamiento del ensayo para ese paciente en particular. Los criterios de elegibilidad del ensayo CRASH-3 se basan en este principio de incertidumbre. Este enfoque para valorar la elegibilidad para el ensayo está bien establecido.²²

Un paciente solo puede inscribirse siempre y cuando el médico responsable tenga una incertidumbre sustancial acerca de cuál de los tratamientos del ensayo sería el más apropiado para ese paciente en particular. Un paciente no debería inscribirse si el médico responsable o el paciente (o su representante) por cualquier razón médica o no médica tienen una certeza razonable de que uno de los tratamientos al que se le pudiera asignar sería inadecuado para esta persona en particular (en comparación con ningún tratamiento o algún otro tratamiento que pudiera ser ofrecido al paciente dentro o fuera del ensayo). Usar el principio de incertidumbre debería permitir que el proceso de este ensayo se acercara más a lo que es apropiado en la práctica médica normal.

Pacientes elegibles: los adultos con TC que haya ocurrido hace menos de 8 horas (en lo que resta del ensayo, el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión se haya producido hasta 3 horas antes), con cualquier sangrado intracraneano en una tomografía computarizada O, si no es posible realizar una tomografía computarizada, que tengan una ECG de 12 o menos y ningún sangrado extracraneano significativo (es decir, que no necesiten una transfusión de sangre inmediata) son elegibles, si el médico responsable tiene una incertidumbre sustancial acerca de la conveniencia de ATX para ellos. El criterio fundamental de elegibilidad es la “incertidumbre” del médico responsable acerca de si usar o no usar ATX en un paciente en particular con TC. Este enfoque pragmático nos permitirá ver si la intervención mejora los resultados de los pacientes bajo condiciones de la vida real.

Aunque teóricamente se puede esperar un cierto aumento del riesgo de eventos vasculares oclusivos (trombosis arterial o venosa) con ATX, los ensayos clínicos en pacientes de trauma no han mostrado ningún aumento.⁴⁻⁶ En el ensayo CRASH-2, en el cual 20.211 pacientes de trauma fueron asignados en un plazo de 8 horas desde que ocurriera la lesión a ATX (dosis de carga de 1 g durante 10 minutos seguida por una infusión de 1 g durante 8 h) o placebo, hubo menos eventos vasculares oclusivos en pacientes asignados a ATX [168 (1,7%) con ATX frente a 201 (2,1%) con placebo; RR=0,84; 95% IC 0,68–1,02].

Como el antifibrinolítico ATX se elimina por excreción renal existe un riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, como en el ensayo CRASH-3 el antifibrinolítico ATX se aplica durante poco tiempo (una dosis de carga seguida por una infusión durante 8 horas) el riesgo de acumulación debería ser mínimo.

Aunque altas dosis de ATX se han asociado con convulsiones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, no ha habido informes de eventos adversos graves inesperados relacionados con convulsiones en los 20.211 pacientes de trauma aleatorizados en el ensayo CRASH-2, la mitad de los cuales recibieron la dosis de ATX que se está utilizando en el ensayo CRASH-3.²³

Aunque no existen contraindicaciones absolutas acerca de la administración de ATX en pacientes con trauma craneano, los pacientes con TC solo deberían inscribirse si su médico tiene una "incertidumbre" razonable acerca de si usar o no ATX para ese paciente particular. El resumen de las características del producto para ATX y un Folleto para el investigador se proporcionarán a los investigadores para garantizar que tengan la información necesaria y puedan valorar las desventajas y las ventajas para cada paciente.

Aleatorización: los pacientes recibirán todo el tratamiento usual para un trauma craneano. Los pacientes elegibles para ser incluidos deberían ser aleatorizados y el tratamiento del estudio debería iniciarse lo antes posible. El **Formulario de entrada** (Anexo 1) se usará para valorar la elegibilidad y recoger información de línea de base. A continuación se debería escoger el paquete de tratamiento con el siguiente número consecutivo, sacado de una caja de ocho paquetes. Una vez que un paciente haya sido aleatorizado, es necesario recopilar los datos del resultado incluso si el tratamiento del ensayo se interrumpe o no llega a administrarse.

Seguimiento: no se requieren ensayos adicionales para el estudio pero se debería completar un **Formulario de resultado** (Anexo 2) 28 días después de la aleatorización o en el momento de la muerte o el alta del hospital si cualquiera de estos eventos ocurre antes. La discapacidad a corto plazo será valorada en el Formulario de resultado usando la Escala de calificación de discapacidad (ECD). Esta escala mide el nivel de discapacidad en seis categorías de diagnóstico en cuanto a (1) abertura de los ojos, (2) mejor respuesta verbal, (3) mejor respuesta motriz, (4) capacidad de alimentarse, asearse e ir al baño sin ayuda, (5) nivel de funcionamiento cognitivo y (6) aptitudes para tener un empleo, y se puede usar durante toda la recuperación. La puntuación máxima que un paciente puede obtener es 29, que representa un estado vegetativo extremo. Una persona sin discapacidad obtendría una puntuación de cero.²⁴

También valoraremos resultados específicos orientados al paciente que hayan sido identificados por los pacientes y sus familias como importantes. Fueron identificados a partir de la documentación y a continuación fueron tenidos en consideración y acordados por representantes del paciente de RoadPeace, una organización benéfica nacional del Reino Unido para quienes resultaron lesionados o murieron en accidentes en carretera.

Estudio por tomografía computarizada: ciertos hospitales serán invitados a participar en un estudio por tomografía computarizada que examinará el efecto del antifibrinolítico ATX en la patología intracraneana de pacientes con TC. Los detalles completos del estudio por tomografía computarizada se revelarán en un protocolo separado de estudio por tomografía computarizada. A modo de resumen, se realizarán tomografías computarizadas antes de la aleatorización y hasta 72 horas más tarde. Estas tomografías se cargarán para que realice la lectura centralizada un radiólogo que no conocerá ni la asignación de tratamiento ni las conclusiones clínicas. Se recopilarán datos sobre el tamaño de hemorragias intraparenquimales, contusiones hemorrágicas, hematomas subdurales y epidurales, hemorragia subaracnoidea, lesiones isquémicas y efecto de masa usando escalas de calificación validadas en función de trabajo anterior. El estudio por tomografía computarizada evaluará el efecto del antifibrinolítico ATX en el crecimiento total de la hemorragia (definido como la diferencia en el volumen combinado [ml] de todas las lesiones hemorrágicas intracraneanas entre la primera y la segunda tomografía). Los resultados incluirán i) crecimiento significativo de la hemorragia (definido como un aumento en un 25% o más de la hemorragia total en relación con su volumen inicial); ii) nueva hemorragia intracraneana (aparente en la segunda tomografía pero no en la primera); iii) efecto de masa y iv) nuevas lesiones cerebrales isquémicas (aparentes en la segunda tomografía pero no en la primera).

2.2 CONFIGURACIÓN

Se reclutarán pacientes de hospitales en países de ingresos altos, medios y bajos. No hay límite en el número máximo de pacientes que se pueden reclutar en cada centro.

2.3 NÚMERO DE PACIENTES NECESARIO

Dos factores principales determinan el número de pacientes necesario en un ensayo: la frecuencia estimada de evento y el tamaño del efecto del tratamiento. El punto final primario para CRASH-3 es la muerte en el hospital en un plazo de 28 días.

Frecuencia estimada de evento: en el ensayo CRASH-1, entre pacientes con TC moderado o severo (ECG de 12 o menos), el riesgo de muerte en el grupo de control fue de aproximadamente un 20%.

Tamaño de la muestra y tamaño del efecto del tratamiento que debería ser detectable: un estudio con 10.000 pacientes con TC aleatorizados cuya lesión se haya producido hasta 3 horas antes tendría un poder de

aproximadamente un 90% (alfa bilateral=1%) para detectar una reducción relativa del 15% (del 20% al 17%) en la mortalidad por cualquier causa. Se ha reclutado alrededor de tres mil pacientes cuya lesión se produjo hace más de 3 horas, por lo tanto el tamaño de la muestra total sería de aproximadamente 13.000 pacientes. Con 10.000 pacientes, el estudio también tendría un poder de más del 90% para detectar una diferencia en una puntuación media de la Escala de calificación de discapacidad de 1,0 (asumiendo una DS de la ECD de 9,0). La experiencia con los ensayos CRASH-1 y CRASH-2 sugiere que las tasas anticipadas de ausencia de seguimiento (menos del 1%) no tendrían un impacto importante sobre el poder del estudio.

2.4 RECLUTAMIENTO DE INVESTIGADORES COLABORADORES

El ensayo reclutará a hospitales de muchos países de todo el mundo y continuaremos añadiendo hospitales durante el ensayo hasta que se haya alcanzado el tamaño de la muestra. Se valorará la idoneidad de los hospitales e investigadores colaboradores en términos del servicio de traumatología que proporcionan y su capacidad de llevar a cabo el ensayo. Antes de que el ensayo pueda empezar en cualquier centro, el Investigador principal local debe acordar adherirse a Pautas de buenas prácticas clínicas y a todas las regulaciones nacionales pertinentes. Además, se deben obtener todas las aprobaciones regulatorias y éticas pertinentes antes de que el ensayo empiece en un centro.

2.5 ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión: los adultos con trauma craneano que hayan sufrido la lesión hace menos de 8 horas (en lo que resta del ensayo, el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión se haya producido hasta 3 horas antes) y que muestren cualquier sangrado intracraneano en una tomografía computarizada o, si no es posible realizar una tomografía computarizada, que tengan un ECG de 12 o menos, podrán ser incluidos si el médico responsable tiene una incertidumbre sustancial acerca de si usar o no usar ATX en ese paciente en particular, y si se han llevado a cabo los procedimientos de consentimiento apropiados. Se excluirán los pacientes con un sangrado extracraneano significativo (que posiblemente necesite una transfusión de sangre inmediata) puesto que existe evidencia de que el antifibrinolítico ATX mejora el resultado en estos pacientes.⁵ El resumen de las características del antifibrinolítico ATX y un Folleto para el investigador se proporcionarán a los investigadores para asegurarse de que tienen la información necesaria para evaluar los riesgos y los beneficios en cada paciente.

2.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS, ENTREGA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Consideraciones éticas: la Escala de Coma de Glasgow (ECG) es un método para valorar el nivel de conciencia de pacientes con TC. Los pacientes con una puntuación ECG de 15 normalmente se consideran plenamente conscientes, mientras que con una puntuación ECG de 12 o menos no están plenamente conscientes y no serían mentalmente capaces de otorgar consentimiento informado para la participación en un ensayo clínico. El sangrado intracraneano es una señal clínica que indica un trauma craneano significativo y los pacientes con este diagnóstico no serían física o mentalmente capaces de otorgar consentimiento informado para la participación en un ensayo clínico. Por consiguiente, dado que los pacientes son elegibles para ser incluidos en el ensayo CRASH-3 si han sufrido un trauma craneano y muestran sangrado intracraneano en una tomografía computarizada o una ECG de 12 o menos, por defecto, serán física o mentalmente incapaces de otorgar consentimiento.

El trauma craneano es una condición de emergencia que requiere tratamiento urgente. Como el sangrado intracraneano ocurre poco después de la lesión, cualquier tratamiento necesita administrarse lo antes posible. Existe evidencia de ensayos en sangrado traumático extracraneano que el ATC es más efectivo si se administra pronto.²⁵ La necesidad de tratamiento urgente en el ensayo CRASH-3 significa que la implementación de la investigación no se puede retrasar y que sería inapropiado retrasar el tratamiento hasta haber podido obtener un consentimiento informado completo por parte de un familiar u otro representante legal. Los pacientes que no sean capaces de otorgar consentimiento en situaciones de emergencia son una excepción establecida a la regla general de consentimiento informado en ensayos clínicos. Esto queda claramente reconocido en la Declaración de Helsinki.

“La investigación que involucre a sujetos que sean física o mentalmente incapaces de otorgar consentimiento, por ejemplo, pacientes inconscientes, solo puede ser realizada si la condición física o mental que previene el otorgamiento de consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En tales circunstancias el médico debería solicitar consentimiento informado al representante legalmente autorizado. Si no hay disponible tal representante y la investigación no se puede retrasar, el estudio puede proceder sin consentimiento informado siempre que las razones específicas para involucrar sujetos con una condición que les vuelva incapaces de otorgar consentimiento informado hayan sido indicadas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigaciones. El consentimiento para continuar en la investigación debería obtenerse lo antes posible del sujeto o de un representante legalmente autorizado”.

Declaración de Helsinki 2008 de la WMA – Principios éticos para investigaciones médicas que involucren sujetos humanos

El siguiente procedimiento, el cual está conforme con la Declaración de Helsinki, se usará para dar información y obtener consentimiento para el ensayo CRASH-3.

Antes de dar información: si hay familiares presentes, teniendo en cuenta la situación clínica y su nivel de angustia, se les proporcionará información breve acerca del ensayo. Específicamente, el médico responsable explicará a los familiares que el paciente recibirá los tratamientos de emergencia usuales para trauma craneano pero que además de estos, el paciente ha sido inscrito en un estudio de investigación que intenta mejorar el tratamiento de pacientes con esta condición. Se explicará que el estudio está siendo realizado para ver si usar un fármaco llamado ácido tranexámico ayudará a los pacientes con trauma craneano al reducir la cantidad de sangrado que llega al cerebro y por consiguiente evitando mayores daños al cerebro. El familiar será informado de que se administrará al paciente una infusión por vía venosa durante 8 horas, ya sea de ácido tranexámico o de placebo (un líquido que no contiene ácido tranexámico). El médico explicará que se ha demostrado que el ácido tranexámico mejora el resultado en pacientes con otros tipos de lesiones graves y que, aunque esperamos que también mejore la recuperación después de un trauma craneano, en la actualidad no podemos estar seguros de esto. Solo se proporcionará más información bajo solicitud. Si se solicita, se proporcionará una breve hoja informativa (Anexo 3a). Si los familiares objetan a la inclusión del paciente en el ensayo, sus opiniones serán respetadas. Si no hay familiares presentes, dos doctores (uno de ellos que no participe en el ensayo) considerarán los criterios de elegibilidad del paciente y cualquier opinión que se conozca del paciente acerca de participación en ensayos. Juntos decidirán si inscribir o no al paciente en el ensayo.

Entrega de información y consentimiento informado por escrito: en caso de que los pacientes recuperen la capacidad física y mental para otorgar consentimiento, se les proporcionará información (Anexo 3c) y se solicitará consentimiento informado por escrito para continuar el ensayo (Anexo 3d). Si un paciente o representante se niega a otorgar consentimiento para continuar en esta etapa, sus deseos serán respetados. En el caso de que un paciente incluido no recupere la capacidad plena, se solicitará consentimiento de un

familiar u otro representante apropiado para continuar con el ensayo (Anexo 3d). Los requisitos del comité de ética pertinente se observarán en todo momento.

2.7 ALEATORIZACIÓN

Los códigos de aleatorización serán generados y guardados por un consultor estadístico independiente de Sealed Envelope Ltd (Reino Unido). Los códigos se pondrán a disposición de una compañía proveedora de ensayos clínicos certificada por buenas prácticas de fabricación explícitamente para que los paquetes del tratamiento sean creados de acuerdo con la lista de aleatorización. La elegibilidad se determinará de la información clínica recogida de manera rutinaria y no se requieren pruebas específicas del ensayo. Los pacientes elegibles para la inclusión deben ser aleatorizados para recibir ATX o placebo (cloruro de sodio al 0,9%) y empezar el tratamiento del ensayo lo antes posible.

La información de línea de base se recogerá en el Formulario de entrada (Anexo 1) y se tomará el siguiente paquete con el número consecutivo más bajo de una caja de ocho paquetes de tratamiento Cuando se confirma que las ampollas del tratamiento están intactas, se considera que el paciente está aleatorizado en el ensayo. El formulario de entrada se enviará al Centro de coordinación del ensayo lo antes posible después de la entrada. Una vez que un paciente haya sido aleatorizado, es necesario recopilar los datos del resultado incluso si el tratamiento del ensayo se interrumpe o no llega a administrarse.

2.8 TRATAMIENTO DEL ENSAYO

El ácido tranexámico se comparará con placebo equivalente (cloruro de sodio al 0,9%)

SELECCIÓN DE LA DOSIS

El antifibrinolítico ATX se ha utilizado para reducir el sangrado en cirugía electiva durante muchos años. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados de ácido tranexámico en cirugía muestra que los regímenes de dosis de ATX varían ampliamente.⁴ Las dosis de carga van desde 2,5 mg/kg a 100 mg/kg y las dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg/h a 4 mg/kg/h suministradas durante períodos de una a doce horas. Estudios que examinaban el impacto de diferentes dosis de ATX sobre los requisitos de sangrado y transfusión no demostraron ninguna diferencia significativa entre una dosis alta y una dosis baja.^{4,26}

En situaciones de emergencia, la administración de una dosis fija es más practicable porque pesar a los pacientes en tales situaciones es difícil. En el ensayo CRASH-3, se ha seleccionado una dosis fija de una dosis de carga de 1 gramo de ATX, seguida por una dosis de mantenimiento de 1 gramo durante 8 horas. Esta dosis fija está dentro del rango de dosis que ha demostrado inhibir la fibrinólisis y proporcionar un beneficio hemostático. Debería ser eficaz en pacientes de mayor tamaño (>100 kgs) pero también ser segura en pacientes más pequeños (<50 kgs), puesto que la dosis/kg estimada que este último grupo recibiría ha sido utilizada en otros ensayos sin efectos adversos. Además, esta dosis fija se utilizó en 20.211 pacientes incluidos en el ensayo CRASH-2 y se determinó que era efectiva y a la vez segura. La misma dosis fija también se utilizó en dos estudios de ATX en pacientes con TC, de nuevo sin evidencia de efectos adversos.

FABRICACIÓN DEL FÁRMACO, BLOQUEO DE DATOS Y SUMINISTRO DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

El fármaco del ensayo activo, ácido tranexámico (inyección de Cyklokapron®) se comprará en el mercado libre. El antifibrinolítico ATX está fabricado por Pfizer Ltd. bajo el número de autorización de comercialización PL00032/0314. El número de autorización de comercialización garantiza que el producto ha sido fabricado y lanzado de acuerdo con los reglamentos de buena fabricación del Reino Unido.

El placebo (cloruro de sodio al 0,9%) será fabricado especialmente para concordar con el ácido tranexámico por un fabricante certificado por buenas prácticas de fabricación.

Las ampollas y el envasado serán idénticos en apariencia. El proceso de bloqueo de datos y la publicación de quienes constituyen una Persona cualificada (PC) durante la primera etapa serán llevados a cabo por la compañía designada para suministrar el ensayo clínico. El proceso de bloqueo de datos incluirá la eliminación completa de la etiqueta original del fabricante y su sustitución por la etiqueta del ensayo clínico con el número de aleatorización, el cual se utilizará como identificación del paquete. Otros textos de la etiqueta del paquete serán idénticos tanto para el tratamiento con ATX como para el tratamiento con placebo y cumplirán con los requisitos para productos medicinales de investigación.

La compañía designada para suministrar el ensayo clínico será también responsable de mantener el Archivo de especificación del producto (AEP) hasta el bloqueo final de la base de datos y el desbloqueo de los datos del ensayo. Se llevarán a cabo comprobaciones de control de calidad para garantizar que el proceso de bloqueo de datos será realizado en una muestra aleatorizada de los paquetes de fármaco finales para personas cualificadas. Los análisis por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), separación del ácido tranexámico conocido, serán evaluados con muestras ciegas para confirmar qué ampolla contiene el tratamiento placebo y activo. Los ejemplos comprobados serán desbloqueados para garantizar la precisión del bloqueo de datos.

El Centro de coordinación del ensayo (CCE) será responsable de garantizar que todas las aprobaciones pertinentes estén disponibles en el CCE antes del envío del tratamiento de ensayo a un centro. Un Manual de procedimientos operativos por separado detallará el sistema de rendición de cuentas sobre el fármaco. El Folleto para el investigador detallará el etiquetado del tratamiento del ensayo y otros procesos para garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO

Cada paquete de tratamiento contendrá:

4 ampollas de 500 mg de ácido tranexámico o placebo

2 jeringuillas estériles de 10 ml y agujas 21F

Etiquetas (para adjuntarlas a los formularios de datos y al expediente médico del paciente)

Además, se suministrarán bolsas de 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% para la administración de la dosis de carga por parte del CCE.

Tratamiento	Ampollas	Dosis (ATX o placebo)	Tasa de infusión y duración
Carga	2	1 gramo	Añadida a 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% e infundida durante 10 minutos
Mantenimiento	2	1 gramo	Añadida a 500 ml de cualquier solución isotónica intravenosa e infundida a 120 mg/h [60 ml/h] durante unas 8 horas
Las inyecciones del tratamiento del ensayo no se deben mezclar con sangre para transfusiones, o soluciones de infusión que contengan penicilina o manitol.			

La dosis de carga del tratamiento del ensayo debe administrarse por vía intravenosa inmediatamente después de la aleatorización. La dosis de mantenimiento (por vía intravenosa) debe empezar en cuanto se completa la dosis de carga.

2.9 OTROS TRATAMIENTOS PARA TC

Hay un amplio espectro de tratamientos para TC. Como el ensayo será realizado en todo el mundo, cada lugar participante debe seguir sus propias pautas clínicas para el tratamiento de pacientes con TC. No hay necesidad de retener ningún tratamiento clínicamente indicado en este ensayo. El antifibrinolítico ATX o placebo se suministrarán como tratamiento adicional a la gestión habitual de TC.

2.10 EVENTOS ADVERSOS (EA)

El antifibrinolítico ATX dispone de un perfil de seguridad bien documentado. Aunque el Resumen de las características del producto sugiere que casos aislados de eventos tromboembólicos podrían estar asociados con la administración de ATX, no hay evidencias de que el régimen de tratamiento con ATX utilizado en este ensayo esté asociado con un mayor riesgo de eventos vasculares oclusivos. No obstante, los datos de eventos vasculares oclusivos y convulsiones serán recogidos como resultados secundarios y serán presentados al Comité de monitoreo de datos (CMD) independiente para una revisión desbloqueada.

DEFINICIONES

Eventos adversos (EA): cualquier acontecimiento médico adverso que afecta a un participante de un ensayo clínico

Eventos adversos graves (EAG): un evento adverso (experiencia) grave es cualquier acontecimiento médico adverso que

- resulte en muerte;
- sea potencialmente mortal;
- requiera el ingreso en el hospital o la prolongación de una hospitalización existente o
- resulte en minusvalía/discapacidad persistente o significativa

Reacción adversa (RA): un evento adverso cuando haya al menos una posibilidad de que esté vinculado de manera causal a un fármaco o intervención de ensayo

Reacción adversa grave (RAG): EAG que se piensa que está vinculado de manera causal a un fármaco o intervención de ensayo

Reacción adversa grave inesperada sospechada (RAGIS): un acontecimiento inesperado de un EAG; solo se necesita un índice de sospecha de que el evento es una reacción anterior no informada a un fármaco de ensayo o una reacción adversa a un fármaco previamente informada pero exagerada o inesperadamente frecuente.

INFORME DE EVENTOS ADVERSOS PARA ESTE ENSAYO

Muerte, complicaciones potencialmente mortales y estancias hospitalarias prolongadas son resultados preespecificados que deben ser indicados en este ensayo y también al CMD independiente. Este ensayo clínico es llevado a cabo en una condición de emergencia crítica utilizando un fármaco de uso común. Es importante considerar la historia natural del evento médico crítico que afecta a cada paciente inscrito, las complicaciones esperadas de este evento y la relevancia de las complicaciones para ATX.

Los eventos adversos que se indiquen utilizando un formulario de información de eventos adversos se limitarán a aquellos que NO estén listados como resultados primarios o secundarios, pero que puedan razonablemente ocurrir como consecuencia del fármaco del ensayo. Los eventos que sean parte de la historia natural del evento primario de TC o complicaciones esperadas de TC no deberían indicarse como eventos adversos.

Si ocurre un EAG, RAG o RAGIS, se debe enviar un informe por escrito antes de 24 horas. Los investigadores pueden obtener asesoramiento sobre la presentación de informes de eventos adversos llamando a la Línea de ayuda para casos de emergencia del CCE. El CCE coordinará la presentación de informes de todos los EAG/RAG/RAGIS a todas las agencias reguladoras, comités de ética e investigadores locales pertinentes según los requisitos legales locales.

2.11 DESBLOQUEO DE DATOS

En general no debe haber necesidad de desbloquear los datos del tratamiento asignado. Si después de la aleatorización se desarrolla alguna contraindicación del antifibrinolítico ATX, p.ej. evidencia clínica de trombosis; debería detenerse simplemente el tratamiento del ensayo y administrarse la atención estándar habitual. Solo se deben desbloquear los datos en aquellos casos poco comunes en que el médico crea que la gestión clínica depende de manera importante del conocimiento de si el paciente recibió ATX o placebo. Para los escasos casos en que el desbloqueo urgente de datos se considere necesario, habrá disponible un servicio de teléfono de 24 horas y se facilitarán detalles en el Archivo del estudio para el investigador y en pósters de pared. La persona que llame será informada de si el paciente recibió ácido tranexámico o placebo. El investigador debería completar un formulario de informe de desbloqueo de datos y enviarlo al Centro de coordinación del ensayo en el plazo de un día laborable.

2.12 MEDIDA DEL RESULTADO

Una vez que un paciente haya sido aleatorizado, es necesario recopilar los datos del resultado incluso si el tratamiento del ensayo se interrumpe o no llega a administrarse. No son necesarias pruebas adicionales pero se debe completar un breve Formulario del resultado (Anexo 2) 28 días después de la aleatorización o si la muerte o alta del hospital aleatorizador ocurren antes.

Resultado principal: el resultado principal es la muerte en el hospital en un plazo de 28 días desde la lesión entre los pacientes aleatorizados cuya lesión se haya producido hasta 3 horas antes (también se registrará la mortalidad por causas específicas).

Resultados secundarios:

- (a) Eventos vasculares oclusivos [infarto de miocardio (IM), embolismo pulmonar (EP), evidencia clínica de trombosis venosa profunda (TVP)]
- (b) Apoplejía
- (c) Discapacidad valorada usando la Escala de calificación de discapacidad y las medidas de Resultados orientados al paciente
- (d) Convulsiones
- (e) Intervención neuroquirúrgica
- (f) Días en cuidados intensivos
- (g) Se describirán otros eventos adversos

Análisis de la efectividad del costo: se realizará un análisis costo-utilidad desde un punto de vista médico. Aunque las limitaciones de un gran ensayo pragmático reducen el alcance de una evaluación económica global, la estimación precisa de los efectos del tratamiento de estos estudios es una ventaja importante. Se utilizarán datos del estudio CRASH-3 para rellenar el modelo analítico de decisión. La evaluación de costo incremental-efectividad requiere una estimación de los costos médicos y AVAC con y sin administración de ATX. El costo incremental se calcula utilizando los datos disponibles a los 28 días o en el momento del alta de los días en la UCI, los días fuera de la UCI y las intervenciones médicas. Si hay diferencias significativas en eventos vasculares (EP, TVP, IM), apoplejía, o intervención quirúrgica, estos pueden ser utilizados para refinar la estimación de la diferencia en el costo. Los años de vida ganados se modelarán utilizando los datos de la muerte o alta en los primeros 28 días. Inicialmente, se asumirá que los pacientes dados de alta y los que permanecen en el hospital a los 28 días tienen la expectativa de vida de su grupo de edad-sexo. No obstante, será importante explorar hipótesis alternativas. Cualquier diferencia significativa en las complicaciones entre los dos grupos de tratamiento se podría utilizar para mejorar la estimación. Aunque CRASH-3 no recogerá datos de calidad de vida directamente, la clasificación detallada de la condición del paciente al recibir el alta o a los 28 días puede utilizarse como la base para un ajuste de la calidad de vida. Las estimaciones separadas de la relación costo incremental-efectividad serán producidas por los subgrupos identificados en el protocolo del ensayo. Parte de la incertidumbre que rodea a la estimación del costo-efectividad se examinará mediante análisis de sensibilidad deterministas y probabilísticos.

2.13 RECOGIDA DE DATOS Y GESTIÓN

Este ensayo será coordinado por el Centro de coordinación del ensayo (CCE) de la LSHTM y llevado a cabo en hospitales de países de ingresos bajos, medios y altos. Los datos serán recogidos en cada lugar por investigadores locales y enviados al CCE. En este ensayo solo se recogerán los datos indicados en los formularios de entrada, resultado, informe de desbloqueo de datos y eventos adversos.

El **formulario de entrada** (Anexo 1) se usará antes de la aleatorización para confirmar la elegibilidad y recoger datos de línea de base. El **formulario de resultado** (Anexo 2) se completará 28 días después de la aleatorización o si la muerte o alta del hospital ocurren antes. Estos datos serán recogidos del expediente médico rutinario del paciente y no se requerirán pruebas especiales.

Si un paciente o su representante retiran un consentimiento informado entregado anteriormente, deniegan el consentimiento para continuar en el ensayo o si el paciente muere y no hay un consentimiento disponible, los datos del paciente serán gestionados de la manera siguiente:

- Los datos recogidos hasta el punto de retirada se utilizarán en un análisis de intención de tratamiento.
- Todos los datos de eventos adversos, incluyendo aquellos recogidos rutinariamente como resultados, serán recopilados y notificados según lo requieran las autoridades pertinentes.

Para dejar un margen por la variación de tecnología disponible para la transferencia de datos, se utilizarán varios métodos de recogida de datos en el ensayo. Los datos serán recogidos por el investigador en formularios de informe de caso (FIC) sobre papel y se transmitirán al CCE por fax, correo electrónico o ingresando los datos directamente en la base de datos del ensayo. Los FIC originales sobre papel permanecerán en cada centro de ensayo. Los datos se utilizarán de acuerdo con las leyes locales y la aprobación del comité de ética.

2.14 MONITOREO

La sección 5.18.3 de BPC indica con respecto al monitoreo que *“la determinación de la extensión y naturaleza del monitoreo debería basarse en consideraciones tales como el objetivo, el propósito, el diseño, la complejidad, el bloqueo de datos, el tamaño y los puntos finales del ensayo. En general existe una necesidad de monitoreo in-situ, antes, durante y después del ensayo; sin embargo, en circunstancias excepcionales el patrocinador puede determinar que el monitoreo central en conjunto con procedimientos tales como capacitación y reuniones de investigadores y una extensa orientación escrita puede asegurar una conducta apropiada del ensayo de acuerdo con BPC. Un muestreo controlado estadísticamente puede ser un método aceptable para seleccionar los datos a verificar”*.

El ensayo Crash-3 es un gran ensayo controlado con placebo, pragmático, aleatorizado y doble ciego. La intervención (ácido tranexámico) dispone de autorización de comercialización en muchos países y ha estado en uso clínico durante décadas. Su perfil de seguridad está bien establecido y no se han identificado eventos adversos graves significativos asociados con su uso. El ensayo recogerá rutinariamente datos de eventos adversos los cuales pueden teóricamente estar asociados con este producto y la condición bajo investigación y estos serán revisados por un Comité de monitoreo de datos (CMD). Los procedimientos del ensayo están basados en procedimientos clínicos rutinarios e incluyen (1) la administración intravenosa del fármaco del ensayo utilizando un uso clínico rutinario; (2) la recopilación de información clínica rutinaria de los expedientes médicos y (3) un consentimiento informado. No hay procedimientos o intervenciones complejos para los participantes o investigadores en este ensayo. La gestión clínica para condiciones subyacentes continuará según el protocolo estándar de cada hospital. En función de estos factores, la probabilidad de que ocurran daños o lesiones (físicos, psicológicos, sociales o económicos) como consecuencia de la participación en este estudio de investigación ha sido establecida como baja en cada una de estas categorías. En función del bajo riesgo asociado a este ensayo, el procedimiento de monitoreo para asegurar una conducta apropiada del ensayo utilizará 100% de monitoreo central de datos junto con procedimientos tales como capacitación y reuniones de los investigadores y orientación por escrito. Además, todos los datos estarán sujetos a monitoreo estadístico y aproximadamente el 10% de los datos estará sujeto a monitoreo in-situ. Los formularios de consentimiento serán monitoreados de manera centralizada por el CCE (donde se haya otorgado permiso para hacerlo). Los investigadores/instituciones deben proporcionar acceso directo a los datos/documentos de origen para el monitoreo, auditoría, revisión del comité de ética e inspección regulatoria relacionados con el ensayo. Todos los documentos relacionados con el ensayo y los documentos de origen deben conservarse durante al menos cinco años después del final del ensayo.

2.15 FINAL DEL ENSAYO PARA LOS PARTICIPANTES

Para los pacientes reclutados el ensayo finaliza en el momento de la muerte, el alta del hospital o el seguimiento de 28 días, lo que ocurra primero. Si durante la fase de tratamiento un paciente desarrolla un evento adverso, se debería detener el ensayo del fármaco, tratar al paciente en línea con los procedimientos locales y a continuación realizar el seguimiento. El ensayo puede ser finalizado antes por el Comité de dirección del ensayo (CDE). El Comité de monitoreo de datos independiente puede aconsejar/recomendar la finalización temprana del ensayo pero el CDE es el responsable de la decisión final.

2.16 ANÁLISIS

Los análisis principales compararán todos aquellos asignados a ATX frente a los asignados a placebo, sobre la base de una "intención de tratamiento", independientemente de si recibieron el tratamiento asignado o no. Los resultados se presentarán como estimaciones del efecto apropiado (riesgos relativos y absolutos) con una medida de precisión (intervalos de confianza del 95%). Esperamos que el ATX sea más efectivo cuando se lo administra poco después de la lesión, cuando los niveles de activador del plasminógeno tisular alcanzan el máximo, y menos efectivo cuando se lo administra horas después de la lesión, cuando puede aumentar el riesgo de CID trombótica. Evaluaremos esta hipótesis mediante un análisis de un subgrupo sobre el efecto del ATX según el intervalo de tiempo entre la lesión y el tratamiento con ATX (≤ 1 , > 1 a ≤ 3 , > 3 h). La medida de resultado para este análisis de subgrupo será la muerte por trauma craneano. Los análisis de subgrupo para el resultado principal también incluirán la gravedad del TC (moderada o grave), la ubicación del sangrado intracraneano y el riesgo de línea de base. Se utilizarán pruebas de interacción para comprobar si el efecto del tratamiento (si existe) difiere entre estos subgrupos. A menos que haya una fuerte evidencia contra la hipótesis nula de homogeneidad de los efectos (es decir, $p < 0,001$) el riesgo relativo global será considerado como la guía más confiable de los riesgos relativos aproximados en todos los subgrupos. También se explorará la heterogeneidad de la efectividad entre centros. Se llevará a cabo un análisis secundario en el cual se ajustará el resultado primario por edad, reacción de las pupilas, presión arterial y la Escala de coma de Glasgow. Todos los análisis serán llevados a cabo en STATA. Debido a que todos los resultados secundarios no son mortales, el efecto del antifibrinolítico ATX en estos resultados podría verse afectado por el riesgo competitivo de muerte. Vamos a hacer frente a este problema potencial con el método de estratificación principal para estudios con censura debido a la muerte como propone Rubin.²⁷ Se finalizará un plan de análisis estadístico detallado que refleje con detalle los análisis propuestos antes de que la base de datos del ensayo se bloquee para el análisis final.

3 ORGANIZACIÓN DEL ENSAYO Y RESPONSABILIDADES

3.1 GRUPO DE PATROCINIO Y GESTIÓN DEL ENSAYO

El ensayo CRASH-3 está patrocinado por la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) y sus responsabilidades coordinadas por el Centro de coordinación del ensayo (CCE). El CCE puede delegar responsabilidades a terceros, los cuales se describen en los acuerdos pertinentes. Las responsabilidades del CCE serán supervisadas por el Grupo de gestión del ensayo (GGE).

3.2 INDEMNIDAD

La LSHTM acepta la responsabilidad adjunta a su patrocinio del ensayo y como tal, sería responsable de las reclamaciones de cualquier daño no negligente sufrido por cualquiera como resultado de su participación en este ensayo. La indemnidad se renueva anualmente y la LSHTM asegura que continuará renovando la indemnidad durante la duración de este ensayo.

3.3 COMITÉ DE PROTOCOLO

El comité de protocolo consta de los siguientes investigadores, los cuales son responsables de desarrollar y acordar el protocolo final. Los cambios subsiguientes al protocolo final requerirán el acuerdo del Comité de dirección del ensayo.

INVESTIGADOR JEFE	EXPERTOS CLÍNICOS
Ian Roberts (Profesor) Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Yashbir Dewan (Profesor) Responsable de la división de neurocirugía FLT Lt Rajan Dhall Fortis Hospital Nueva Delhi, India
GESTIÓN DEL ENSAYO	Jorge H Mejía-Mantilla (Dr.) Departamento de anestesia y reanimación Fundación Valle del Lili Cali, Colombia
Haleema Shakur (Profesor titular) Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	Edward O Komolafe (Dr.) Obafemi Awolowo University Teaching Hospitals Ife-Ife, Nigeria
ESTADISTA	Pablo Perel (Dr.) Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido
Phil Edwards (Profesor titular) Unidad de ensayos clínicos, LSHTM Londres, Reino Unido	

3.4 COMITÉ DE MONITOREO DE DATOS (CMD) INDEPENDIENTE

MIEMBROS

NOMBRE	AFILIACIÓN	EXPERIENCIA
Prof. Samuel C Ohaegbulam	Memfys Hospital for Neurosurgery, Nigeria	Neurocirugía
Prof. Anthony Rodgers	George Institute, Australia	Ensayos clínicos
Prof. Mike Clarke	University of Belfast, Reino Unido	Epidemiología y estadísticas

Para proporcionar protección a los participantes del estudio, se ha creado un CMD independiente con el fin de supervisar el monitoreo de la seguridad en este ensayo. El CMD revisará de manera regular los datos acumulados del ensayo en curso y asesorará al Comité de dirección del ensayo sobre la seguridad continua de los participantes actuales y de los que se deben incluir todavía, y revisará la validez y el mérito científico del ensayo.

La composición del CMD, nombre, cargo y dirección del presidente y de cada miembro se indicarán en los estatutos del CMD, que estarán en línea con la propuesta del grupo de estudio DAMOCLES (Grupo de estudio DAMOCLES 2005). Los miembros disponen de experiencia en el campo de estudio correspondiente, estadísticas y diseño de estudios de investigación. Se designará un estadístico independiente para prestar el servicio de análisis requerido por el CMD.

Los estatutos del CMD incluyen, pero no se limitan a, definir:

- el calendario y el formato de las reuniones del CMD
- el formato de presentación de datos
- el método y el plazo para proporcionar informes internos
- normas de cese

PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR

El CMD tiene la responsabilidad de decidir si mientras la aleatorización está en curso los resultados no ciegos (o los resultados no ciegos para un subgrupo particular) deberían revelarse al Comité de dirección del ensayo. Los estatutos del CMD indican que harán esto solo si se cumplen dos condiciones: los resultados proveen pruebas más allá de una duda razonable de que el tratamiento está a caballo entre definitivamente dañino o definitivamente favorable para todos, o para una categoría particular de participantes, en términos del resultado principal y (2) se espera que si se revelaran los resultados, estos cambiarían sustancialmente las pautas de prescripción de los médicos ya familiarizados con cualquier otro resultado del ensayo que exista. Los criterios exactos para “prueba más allá de una duda razonable” no son, y no pueden ser, especificados por un regla de cese simplemente matemática, pero están fuertemente influenciados por tales reglas. Los estatutos del CMD están de acuerdo con la norma de cese Peto-Haybittle, donde un análisis provisional de un resultado final principal generalmente necesitaría involucrar una diferencia entre el tratamiento y el control de por lo menos tres errores estándar para justificar la divulgación prematura. (Haybittle 1971; Peto 1977). Por supuesto, un análisis de subgrupo provisional tendría que ser más extremo para justificar la divulgación. Esta norma tiene la ventaja de que no se deben especificar previamente el número exacto y el tiempo de los análisis provisionales. En resumen, las normas de cese requieren diferencias extremas para justificar la divulgación prematura e involucran una combinación apropiada de normas matemáticas de cese y juicio científico.

3.5 COMITÉ DE DIRECCIÓN DEL ENSAYO

MIEMBROS

NOMBRE	AFILIACIÓN	EXPERIENCIA
Peter Sandercock (Presidente)	Western General Hospital Director, Edinburgh Neuroscience, University of Edinburgh, Reino Unido	Profesor de neurología médica; ensayos de control aleatorizados; conducir ensayos internacionales a gran escala
HB Hartzenberg	Tygerberg Academic Hospital Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Sudáfrica	Profesor y responsable de neurocirugía; Presidente anterior de la Society of Neurosurgeons of South Africa
Amy Aeron-Thomas	Director ejecutivo, RoadPeace, la organización benéfica nacional para víctimas de accidentes en carretera, Londres, Reino Unido	Su experiencia incluye el desarrollo de planes nacionales de acción de seguridad en carretera, costo de accidentes y documentación de su impacto socio-económico en las familias. Proyecto piloto de seguridad en carretera en Nigeria, destinado a mejorar la compensación para las víctimas de accidentes de carretera y aumentar la concienciación acerca de la carga de las lesiones de tráfico en carretera.
Ian Roberts	London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido	Profesor de epidemiología; ensayos de control aleatorizados; conducir ensayos internacionales a gran escala
Pablo Perel	London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido	Profesor clínico; ensayos de control aleatorizados; metodología de ensayos
Haleema Shakur	London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres, Reino Unido	Profesor titular; metodología de ensayos; ensayos de control aleatorizados; conducir ensayos internacionales a gran escala

La función del Comité de dirección de ensayos (CDE) es proporcionar supervisión general del ensayo. En particular, el CDE se concentrará en el progreso del ensayo, adherencia al protocolo, seguridad del paciente y consideración de nueva información. El CDE debe estar de acuerdo con el protocolo final y con todo el ensayo y será responsable de:

- (a) Decisiones importantes como la necesidad de cambiar el protocolo por cualquier razón
- (b) Monitorizar y supervisar el progreso del ensayo
- (c) Revisar información relevante de otras fuentes
- (d) Considerar recomendaciones del DMC
- (e) Informar y aconsejar al Grupo de gestión del ensayo (GGE) en todos los aspectos del ensayo

El CDE consta de personas con experiencia en ensayos clínicos, investigación sobre el trauma craneano y representantes de los pacientes. Se mantendrán reuniones cara a cara a intervalos determinados por la necesidad, pero no menos de una vez al año. Los estatutos del CDE se acordarán en la primera reunión y estos detallarán cómo llevará a cabo el comité sus negocios.

Cuando haya disponibles datos de resultados para 500 participantes en el ensayo, el CDE revisará la tasa de reclutamiento en el ensayo y las tasas de eventos en general. El TSC tendrá en cuenta la medida en que la tasa de reclutamiento y las tasas de eventos se corresponden con las previstas antes del ensayo y tomará las medidas necesarias en función de esta información.

3.6 COMITÉS ASESORES

Se estableció un grupo asesor especial en la fase de desarrollo del Protocolo del ensayo CRASH-3 con la responsabilidad de garantizar que el Protocolo fuera apropiado para la población en una amplia variedad de entornos. Médicos y ensayistas clínicos (incluyendo neurocirujanos y otros especialistas en traumatología) del Reino Unido, Colombia, India y Nigeria fueron consultados durante reuniones cara a cara en cada país y su opinión se integró en el Protocolo final. Hay disponible una lista de aquellos envueltos en este grupo asesor en el sitio web del ensayo (<http://crash3.lshtm.ac.uk/>).

Además, se creará un Comité asesor internacional (CAI) para cumplir dos funciones:

- (a) Aconsejar al GGE en temas pertinentes al ensayo y
- (b) posibilitar la representación adecuada de las opiniones de cada país sobre el ensayo.

La función del CAI es meramente consultiva. El CAI constituirá los Coordinadores nacionales de los países participantes y otros individuos con experiencia relevante. El CAI estará encabezado por el Presidente del GGE. Se añadirán nuevos miembros a medida que se unan nuevos países al ensayo y se nombrarán nuevos Coordinadores nacionales.

El CAI proporcionará consejo y comentarios al GGE. El GGE informará al CDE sobre temas comentados por el CAI relacionados al protocolo o que pueden tener un impacto en el progreso del ensayo. El GGE transmitirá las observaciones pertinentes del CAI al CCE en temas relacionados a la gestión diaria del ensayo. Una función importante del CAI es facilitar el intercambio de experiencias y mejores prácticas entre sus miembros sobre la mejor manera de llevar a cabo el ensayo de manera eficiente dentro de cada país y cómo superar las barreras para el progreso. El papel principal del CAI es, por tanto, informar sobre los avances del proceso en cada país y asesorar al GGE, CDE y CCE con el fin de maximizar la eficiencia de la realización del ensayo y por lo tanto, las posibilidades de terminar el ensayo a tiempo y dentro del presupuesto.

3.7 RESPONSABILIDADES DE LOS COLABORADORES

La coordinación entre cada hospital participante será a través de un Investigador principal local cuya responsabilidad será detallada en un acuerdo antes del inicio del ensayo e incluirá:

- Asegurarse de que se poseen todas las aprobaciones necesarias antes de iniciar el ensayo
- Delegar responsabilidades relacionadas con el ensayo solo a personal capacitado y cualificado adecuadamente
- Capacitar al personal médico y de enfermería pertinente que visita pacientes con trauma craneano y garantizar que se mantenga al tanto del estado de los conocimientos actuales, el ensayo y sus procedimientos (hay tablas murales, resúmenes de bolsillo y presentaciones de capacitación para ayudar en esto)
- Acordar el cumplimiento del protocolo del ensayo final y cualquier modificación correspondiente
- Asegurarse de que todos los pacientes con trauma craneano son considerados de inmediato para el ensayo
- Asegurarse de la obtención del consentimiento en línea con los procedimientos locales aprobados
- Asegurarse de que los datos de entrada y resultados de los pacientes son completados y transmitidos al CCE puntualmente
- Asegurarse de que el Archivo de estudio para el investigador está actualizado y completo
- Asegurarse de que todos los eventos adversos son transmitidos de manera rápida al CCE

- Ser responsable de los tratamientos de ensayo en su centro
- Asegurarse de que el ensayo se lleva a cabo de acuerdo con la CIA de BPC y cumple con todos los requisitos reguladores nacionales y locales
- Permitir el acceso a los datos de origen para monitorear, auditar e inspeccionar
- Responsabilizarse de archivar todos los documentos originales del ensayo incluyendo los formularios de datos, durante cinco años después del final del ensayo

3.8 RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE GESTIÓN DEL ENSAYO (GGE) / CENTRO DE COORDINACIÓN DEL ENSAYO (CCE)

El GGE constará de al menos los siguientes miembros: Jefe investigador, un responsable del ensayo y un experto clínico. El CCE actuará en representación del patrocinador y será responsable ante el GGE de asegurar que todas las responsabilidades del Patrocinador se llevan a cabo. Las responsabilidades incluirán (pero no están limitadas a):

- Informar al Comité de dirección del ensayo
- La gestión diaria del ensayo
- Asegurarse de que todos los procedimientos relevantes para la ejecución del ensayo están disponibles
- Aconsejar al personal del CCE en aspectos específicos como sea necesario
- Mantener el Archivo maestro del ensayo
- Identificar los centros de ensayo
- Confirmar que se han conseguido todas las aprobaciones antes de liberar el tratamiento del ensayo y de iniciar el ensayo en un centro
- Proporcionar capacitación sobre el ensayo
- Proporcionar materiales de estudio
- Actuar como el centro de gestión de datos
- Proporcionar un servicio de asesoramiento y desbloqueo de datos las 24 horas
- Entregar a los colaboradores información regular sobre el progreso del estudio
- Responder a preguntas (p.ej. de los colaboradores) sobre el ensayo
- Asegurarse de la seguridad y calidad de los datos y observar las leyes de protección de datos
- Informar sobre seguridad
- Asegurarse de que el ensayo se realiza de acuerdo con la CIA de BPC
- Análisis estadístico
- Publicar los resultados del ensayo

3.9 CONTACTAR CON EL CCE DURANTE UNA EMERGENCIA

Para consultas urgentes, informes de eventos adversos y solicitudes de desbloqueo de datos, los investigadores pueden contactar con el servicio telefónico de 24 horas proporcionado por el CCE. Se indica un número de teléfono central en el Archivo del estudio para el investigador y en los pósteres.

3.10 PUBLICACIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se llevarán a cabo todos los esfuerzos para asegurar que el protocolo y los resultados del estudio CRASH-3 son publicados en un diario establecido revisado por colegas. Se realizará por lo menos una publicación de los resultados principales del ensayo. Todas las publicaciones seguirán una orientación externa pertinente, como *“Uniform Requirements for Submission of Manuscripts to Biomedical Journals”* [Requisitos uniformes para el

envío de manuscritos a diarios de biomedicina] publicado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (edición de 2008) y la declaración CONSORT (Moher 2001). Se brindarán enlaces a la publicación en todos los registros correspondientes del ensayo. La diseminación de resultados a pacientes tendrá lugar a través de los medios, el sitio web del ensayo (<http://crash3.lshtm.ac.uk>) y organizaciones de pacientes pertinentes. Además, los pacientes y sus familias serán informados de los resultados del ensayo si lo solicitan. Los investigadores colaboradores jugarán un papel vital en la diseminación de los resultados a colegas y pacientes. El éxito del ensayo dependerá totalmente de la colaboración de los médicos y el personal de enfermería de los hospitales participantes y de aquellos que tengan una responsabilidad clave sobre el ensayo. Por consiguiente, se asignará reconocimiento por el ensayo a los colaboradores clave de cada centro participante, puesto que es crucial que quienes vayan a recibir reconocimiento lleven a cabo su función. Los resultados del ensayo se comunicarán primero a los colaboradores del ensayo. Como un gran número de hospitales de muchos países contribuirá a este ensayo, los países o centros individuales no pueden limitar la publicación del manuscrito en relación con los resultados de este ensayo. Los datos anónimos de este ensayo estarán disponibles de manera gratuita en <http://freebird.lshtm.ac.uk>.

3.11 APOYO FINANCIERO

El JP Moulton Charitable Trust del Reino Unido está patrocinando los costes iniciales de este ensayo y el reclutamiento de hasta 500 pacientes. El Departamento de Desarrollo Internacional del Reino Unido/Consejo de Investigación Médica/Wellcome Trust a través del Programa de Ensayos para Salud Global Conjunto (Subvención número MR/M009211/1) financiarán totalmente el ensayo principal en los países de ingresos bajos a medios y el Instituto Nacional de Investigación Sanitaria, a través del programa de Evaluación Tecnológica de la Salud, en el Reino Unido (Subvención número 14/190/01). La LSHTM financiará el reclutamiento en la Unión Europea y América del Norte. La financiación de este ensayo solo cubre los costos de reuniones y de organización central. El diseño y la gestión del ensayo son completamente independientes de los fabricantes de ácido tranexámico o de quienes aportan la financiación.

Los ensayos grandes de fármacos como el antifibrinolítico ATX, que involucren muchos hospitales, son importantes para pacientes futuros, pero solo se pueden llevar a cabo si aquellos que colaboran en ellos lo hacen sin cobrar (excepto una recompensa por costos locales de poca importancia que puedan surgir. El acuerdo de repago de costos locales se realizará por anticipado. Este ensayo no generará ninguna propiedad intelectual para el Patrocinador ni las instituciones colaboradoras. Este ensayo tiene planes de incluir a más de 250 hospitales en unos 40 países. La revisión del Comité de ética y de las Agencias reguladoras crearía una carga financiera sustancial que podría limitar la realización del ensayo. Solicitamos que cada Comité renuncie al cobro por revisar el Protocolo o que se fije una cuota razonable que refleje el costo real de revisar el Protocolo del ensayo.

4 ABREVIACIONES UTILIZADAS

EA	Evento adverso
RA	Reacción adversa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials [Normas consolidadas para informes de ensayos]
FIC	Formulario de informe de caso
CMD	Comité de monitoreo de datos
TVP	Trombosis venosa profunda
F	Escala francesa
BPC	Buenas prácticas clínicas
CLAR	Cromatografía líquida de alta resolución
CAI	Comité asesor internacional
CIA BPC	Conferencia internacional de armonización de buenas prácticas clínicas
ICMJE	International Committee for Medical Journal Editors [Comité internacional de editores de diarios médicos]
kg	Kilogramo
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine [Escuela de Londres de higiene y medicina tropical]
mg	Miligramo
IM	Infarto de miocardio
ml	Mililitro
EP	Embolismo pulmonar
Rpe	Representante personal
Rpr	Representante profesional
AEP	Archivo de especificación del producto
PC	Persona cualificada
EAG	Evento adverso grave
RAG	Reacción adversa grave
RAGIS	Reacción adversa grave inesperada sospechada
CCE	Centro de coordinación del ensayo
GGE	Grupo de gestión del ensayo
CDE	Comité de dirección del ensayo
ATX	Ácido tranexámico
RU	Reino Unido

5 REFERENCIAS

1. Bruns J, Hauser W. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44: Suplemento 10:2-10.
2. Murray C, Lopez A. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. (1996) Cambridge, MA: Harvard University Press.
3. Peden M, Scurfield R, Sleet D, et al. World Report on Road Traffic Injury Prevention. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
4. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001886.
5. 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. *The Lancet*. 2010; 376(9734):23-32.
6. 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. *The Lancet* 2011;377:1096-101.
7. Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I, et al. (2011) Cost-Effectiveness Analysis of Administering Tranexamic Acid to Bleeding Trauma Patients Using Evidence from the CRASH-2 Trial. *PLoS ONE* 6(5): e18987. doi:10.1371/journal.pone.0018987.
8. CRASH trial Collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005; 365(9475):1957-9.
9. Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: A prognostic study. *BMC Emergency Medicine* 2009, 9:15.
10. Oertel M, Kelly DF, McArthur D, Boscardin WJ, Glenn TC, Lee JH, et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg*. 2002;96(1):109-16.
11. Narayan RK, Maas AI, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma*. 2008; 25(6):629-39.
12. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(2):165-75.
13. Bayir A, Kalkan E, Koçak S, Ak A, Cander B, Bodur S. Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury. *Neurol India*. 2006; 54(4):363-5.
14. Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al: Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002;33(11):2636-41.
15. Figueroa BE, Keep RF, Betz AL, Hoff JT: Plasminogen activators potentiate thrombin-induced brain injury. *Stroke* 1998; 29: 1202–1208.

16. Thiex R, Kuker W, Muller HD, et al: The long-term effect of recombinant tissue-plasminogen-activator (rt-PA) on edema formation in a large-animal model of intracerebral hemorrhage. *Neurol Res* 2003; 25: 254–262.
17. Thiex R, Mayfrank L, Rohde V, Gilsbach JM, Tsirka SA: The role of endogenous versus exogenous tPA on edema formation in murine ICH. *Exp Neurol* 2004; 189:25–32.
18. CRASH-2 collaborators (Intracranial Bleeding Study). Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ* 2011; 343:d3795.
19. Yutthakasemsunt S, Kittiwattanagul W, Piyavechvirat P, Thinkhamrop B, Phuenpathom N; Lumbiganon P. Tranexamic Acid for preventing progressive intracranial hemorrhage in adults with traumatic brain injury; a preliminary report presented at the National Neurotrauma Symposium 2010. Disponible en <http://www.neurotrauma.org/2010/abstracts.htm>.
20. Freedman B: Equipoise and the Ethics of Clinical Research. *New England Journal of Medicine* 1987, 317 (3): 141-5.
21. Weijer C, Shapiro S H, Glass K C, Enkin M W: For and against – clinical equipoise and not the uncertainty principle is the moral underpinning of randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2000, 321 (7263): 756 -8.
22. Peto R, Bagnent C. Trials: The next 50 years. Large Scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* 1998; 317 (716): 1170-1.
23. Shakur H, Roberts I, Perel P. Tranexamic acid and trauma. *The Lancet*. 2010: 376; 1051.
24. Rappaport et al. Disability rating scale for severe head trauma patients: coma to community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1982; 3: 118-123.
25. Roberts I, Prieto-Merino D, Shakur H, Chalmers I, Nicholl J. Effects of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-1072.
26. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82:383-92.
27. Rubin D B, Causal Inference Through Potential Outcomes and Principal Stratification: Application to Studies with “Censoring Due To Death.” *Statistical Science* 2006; 21 (3): 299-309.

6 ANEXOS

Anexo 1: Formulario de ingreso

Anexo 2: Formulario de evolución

Anexo 3: Documentos específicos del país/centro

- a) Breve información para la familia (texto de ejemplo)
- b) Visión general del procedimiento de consentimiento
- c) Hoja de información para el paciente y su representante
- d) Formulario de consentimiento informado para el paciente/representante

Anexo 4: Lógica de estudio específica para el país y otra información relevante del protocolo

ANEXO 1 – FORMULARIO DE INGRESO (página 1)



FORMULARIO DE INGRESO

COMPLETE DEL 1 AL 16 ANTES DE ALEATORIZAR AL PACIENTE

ACERCA DE SU HOSPITAL (asegúrese de que toda la información a continuación figura en los expedientes médicos)

1. País	
2. Código del hospital (en su Archivo del estudio)	

ACERCA DEL PACIENTE

3. Iniciales del paciente (nombre/apellido)		4. ID del hospital del paciente	
5. Edad (años – aproximada si se desconoce)		6. Sexo (marcar con un círculo)	HOMBRE MUJER

ACERCA DE LA LESIÓN Y LA CONDICIÓN DEL PACIENTE

7. Tiempo desde la lesión (insertar horas)		Mejor estimado a partir del historial			
8. Presión arterial sistólica		mmHg (medición más reciente antes de la aleatorización)			
9. Escala de coma de Glasgow (ECG) (marcar con un círculo una respuesta para cada categoría) Primera medición en el hospital de la ECG (si se desconoce indicar el valor en el momento de la aleatorización)	9A-ABERTURA OCULAR	9B-RESPUESTA MOTRIZ	9C-RESPUESTA VERBAL	SI LA ECG ES MÁS DE 12 Y NO HAY UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) DISPONIBLE – NO ALEATORIZAR SI LA ECG ES MÁS DE 12, SI HAY UNA TC DISPONIBLE Y HAY SANGRADO INTRACRANEANO – ALEATORIZAR	
	4 ESPONTÁNEA	6 OBEDECE ÓRDENES	5 ORIENTADA		
	3 AL SONIDO	5 LOCALIZACIÓN	4 HABLA CONFUNDIDA		
	2 AL DOLOR	4 FLEXIÓN NORMAL	3 PALABRAS		
	1 NINGUNA	3 FLEXIÓN ANORMAL	2 SONIDOS		
10. Esta ECG es (marcar una con un círculo)	ANTES	DESPUÉS	intubación/sedación		
11. Reacción de las pupilas	AMBAS REACCIONAN		UNA REACCIONA	NINGUNA REACCIONA	NO SE PUEDE VALORAR
12. ¿Algún sangrado extracraneano significativo?	SÍ	NO	Los pacientes con trauma extracraneano que posiblemente necesitarán una transfusión sanguínea temprana en la opinión del médico a cargo después de tener en cuenta el mecanismo de la lesión, los hallazgos de una revisión secundaria, la fisiología y la respuesta a la infusión de líquidos – NO ALEATORIZAR		
13. ¿Algún sangrado intracraneano en una TC (antes de la aleatorización)? (marcar uno)	SÍ	NO	NO HAY TC DISPONIBLE	SI HAY UNA TC DISPONIBLE Y NO SANGRADO INTRACRANEANO – NO ALEATORIZAR	
14. Localización de la hemorragia intracraneana en la TC (marcar con un círculo una respuesta para cada línea)					
a) Epidural	SÍ	NO			
b) Subdural	SÍ	NO			
c) Subaracnoidea	SÍ	NO			
d) Parenquimal	SÍ	NO			
e) Intraventricular	SÍ	NO			

INFORMACIÓN DE LA ALEATORIZACIÓN

Elegible si es adulto, con trauma craneano, sin sangrado extracraneano significativo, en un plazo de 8h desde la lesión (en lo que queda del ensayo el reclutamiento se limitará a pacientes cuya lesión haya ocurrido como máximo 3 horas antes) (GCS=12 o menos, o cualquier hemorragia intracraneana en una tomografía computarizada)

15. ¿Elegible? (marcar con un círculo)	SÍ	Saque el paquete de tratamiento con el número más bajo disponible y siga las instrucciones	NO	No aleatore: entre en el registro de tamizaje	
16. ¿Se ha usado el proceso de consentimiento para la entrada? (marcar con un círculo)	RENUNCIA		OTRO REPRESENTANTE	FAMILIAR	
17. Inserte el número del paquete de tratamiento aquí	CAJA			PAQUETE	
18. Fecha de la aleatorización	día	mes	año	19. Hora de la aleatorización (Formato de 24 horas)	horas minutos
20. Nombre de la persona que aleatorizó				21. Firma	

ANEXO 1 – FORMULARIO DE INGRESO (página 2)

VER ORIENTACIÓN AL DORSO

ORIENTACIÓN PARA LOS FORMULARIOS DE DATOS

DESPUÉS DE RELLENAR ESTE FORMULARIO POR FAVOR ENVÍE LOS DATOS POR CUALQUIERA DE ESTOS MÉTODOS:

- ❖ Ingrese estos datos directamente en la base de datos de la prueba (se requiere un nombre de usuario y una contraseña)
- ❖ Carguelo como un documento escaneado seguro (vea los detalles en el Archivo del estudio)
- ❖ Envíelo por fax a +44 20 7299 4663

GUARDE EL FORMULARIO ORIGINAL EN EL ARCHIVO DEL ESTUDIO PARA EL INVESTIGADOR

ENTREGUE UNA COPIA DE ESTE FORMULARIO RELLENADO A LA PERSONA A CARGO DE RELLENAR EL FORMULARIO DE EVOLUCION EN SU HOSPITAL.

PARA EL DESBLOQUEO DE DATOS, ASESORAMIENTO SOBRE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES U OTRAS CONSULTAS URGENTES LLAME AL +44(0)7768 707500

ANEXO 2 – FORMULARIO DE EVOLUCION (página 1)



FORMULARIO DE EVOLUCION

RELLENAR EN EL MOMENTO DEL ALTA DEL HOSPITAL QUE REALIZÓ LA ALEATORIZACIÓN, AL MORIR EN EL HOSPITAL O 28 DÍAS DESPUÉS DE LA LESIÓN, LO QUE OCURRA ANTES

Anexe aquí una etiqueta de la tapa del paquete de tratamiento o escriba el nº de la caja/paquete aquí:

				/		
--	--	--	--	---	--	--

1. HOSPITAL (Código del hospital)

2. PACIENTE

a) CAJA

--	--	--	--	--

b) PAQUETE

--	--	--	--	--

c) INICIALES

--	--	--

3. RESULTADO

3.1 MUERTE EN EL HOSPITAL

a) Fecha de la muerte			b) Hora de la muerte		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)	HORA (HH)	MIN (MM)	
c) Causa principal de la muerte (marcar una opción)					
☐ Trauma craneano ☐ Sangrado ☐ Embolismo pulmonar ☐ Apoplejía ☐ Infarto de miocardio ☐ Insuficiencia de múltiples órganos ☐ Otra/describir aquí (solo una)					

3.2 PACIENTE VIVO

a) Todavía en este hospital (28 días después de la aleatorización) – Fecha		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)
b) Dado de alta y enviado a otro hospital – Fecha del alta		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)
c) Dado de alta y enviado a casa – Fecha del alta		
DÍA (DD)	MES (MM)	AÑO (AAAA)

3.3 SI ESTÁ VIVO – ESCALA DE CALIFICACIÓN DE DISCAPACIDAD (marcar una respuesta para cada recuadro) – ver orientación al dorso

a) ABERTURA OCULAR ☐ Espontánea ☐ Al habla ☐ Al dolor ☐ Ninguna	b) CAPACIDAD DE COMUNICACIÓN ☐ Orientada ☐ Confundida ☐ Inapropiada ☐ Incomprensible ☐ Ninguna	c) RESPUESTA MOTRIZ ☐ Obedecer ☐ Localizar ☐ Retirar ☐ Flexionar ☐ Extender ☐ Ninguna	d) ALIMENTACIÓN <i>(capacidad cognitiva solamente)</i> ☐ Completa ☐ Parcial ☐ Mínima ☐ Ninguna	e) USO DEL BAÑO <i>(capacidad cognitiva solamente)</i> ☐ Completo ☐ Parcial ☐ Mínimo ☐ Ninguno
f) ASEO <i>(capacidad cognitiva solamente)</i> ☐ Completo ☐ Parcial ☐ Mínimo ☐ Ninguno	g) NIVEL DE FUNCIONAMIENTO <i>(físico, mental, emocional o social)</i> ☐ Completamente independiente ☐ Independiente en un entorno especial ☐ Moderadamente dependiente – asistencia limitada ☐ Moderadamente dependiente – asistencia moderada ☐ Marcadamente dependiente – asistencia con actividades principales, siempre ☐ Totalmente dependiente – Cuidados de enfermería las 24 horas			h. "EMPLEABILIDAD" <i>(como trabajador a tiempo completo, en las tareas de la casa, o estudiante)</i> ☐ No limitado ☐ Ciertos trabajos, competitivo ☐ Taller protegido, no competitivo ☐ No empleable

3.4 SI ESTÁ VIVO: valorado por el médico/enfermero/familiar según su conocimiento del paciente, o el paciente si puede (marcar una respuesta para cada recuadro) VER ORIENTACIÓN AL DORSO

a) ANDAR ☐ Sin problemas ☐ Algunos problemas ☐ Confinado a la cama	b) LAVARSE / VESTIRSE ☐ Sin problemas ☐ Algunos problemas ☐ Incapaz	c) DOLOR / MOLESTIA ☐ Ninguno ☐ Moderado ☐ Extremo	d) ANSIEDAD / DEPRESIÓN ☐ Ninguna ☐ Moderada ☐ Extrema	e) AGITACIÓN / AGRESIÓN ☐ Ninguna ☐ Moderada ☐ Extrema	f) FATIGA ☐ Ninguna ☐ Moderada ☐ Extrema
---	--	---	---	---	---

4. GESTIÓN

a) DÍAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (si no hay UCI o no ingresó en la UCI, marcar "0" aquí)	
b) TIPO DE OPERACIÓN NEUROQUIRÚRGICA	
i) Evacuación de hematoma	SÍ NO
ii) Otra	SÍ NO
c) PÉRDIDA DE SANGRE DURANTE LA OPERACIÓN NEUROQUIRÚRGICA	
Volumen estimado (ml)	

6. COMPLICACIONES

(marcar con un círculo una opción en cada línea)

Embolismo pulmonar	SÍ	NO
Trombosis venosa profunda	SÍ	NO
Accidente cerebrovascular	SÍ	NO
Infarto de miocardio	SÍ	NO
Insuficiencia renal	SÍ	NO
Sepsis	SÍ	NO
Convulsiones	SÍ	NO
Sangrado gastrointestinal	SÍ	NO

5. TRATAMIENTO DEL ENSAYO

a) Dosis de carga administrada	SÍ	NO
b) Dosis de mantenimiento administrada	SÍ	NO

7. OTRAS COMPLICACIONES

	SÍ	NO
EN CASO AFIRMATIVO, INFORME SEGÚN EL PROTOCOLO USANDO EL FORMULARIO DE EVENTO ADVERSO		

8. PERSONA QUE RELLENA EL FORMULARIO

EL INVESTIGADOR PRINCIPAL ES RESPONSABLE DE TODOS LOS DATOS ENVIADOS

a) Nombre		b) Cargo	
c) Firma		d) Fecha	

Código del Protocolo: ISRCTN15088122

Formulario de resultado versión 1.0 de fecha 1 de octubre de 2011

ANEXO 2 – FORMULARIO DE EVOLUCION (página 2)

ORIENTACIÓN – CÓMO RELLENAR LA ESCALA DE CALIFICACIÓN DE DISCAPACIDAD, PREGUNTA 3.3 AL DORSO

A. ABERTURA DE LOS OJOS

0-ESPONTÁNEA: los ojos se abren con los ritmos de sueño/vigilia, indicando que los mecanismos para despertar están activos, no asume conciencia

1-AL HABLA Y/O A LA ESTIMULACIÓN SENSORIAL: respuesta a cualquier contacto verbal, hablado/gritado, no necesariamente a la orden de abrir los ojos. Respuesta también al tacto, presión ligera

2-AL DOLOR: comprobación con un estímulo doloroso

3-NINGUNA: los ojos no se abren ni con un estímulo doloroso

B. CAPACIDAD DE COMUNICACIÓN

0-ORIENTADA: implica conciencia de uno mismo y del entorno. El paciente puede decirle a) quién es; b) dónde está; c) por qué está ahí; d) año; e) estación; f) mes; g) día; h) hora del día

1-CONFUNDIDA: puede retener la atención y el paciente responde a preguntas pero da las respuestas con retraso y/o muestra varios grados de desorientación y confusión

2-INAPROPRIADA: articulación inteligible pero el habla solo se usa de una manera exclamatoria o aleatoria (como gritar y decir palabrotas); no es posible un intercambio de comunicación sostenido

3-INCOMPREENSIBLE: gemidos, gruñidos o sonidos sin palabras reconocibles, sin señales de comunicación consistentes

4-NINGUNA: sin sonidos ni señales de comunicación por parte del paciente

D. ALIMENTACIÓN, E. USO DEL BAÑO, F. ASEO (CAPACIDAD COGNITIVA SOLAMENTE PARA CADA UNA)

¿Muestra el paciente conciencia de cómo y cuándo realizar esta actividad? Ignore las discapacidades motrices que interfieren con el desempeño de esta función (clasificadas más adelante en Nivel de funcionamiento).

- Califique la mejor respuesta para el uso del baño en función del comportamiento al defecar y orinar
- Aseo se refiere a bañarse, lavarse, cepillarse los dientes, afeitarse, peinarse o cepillarse el cabello y vestirse

0-COMPLETA: muestra continuamente conciencia de que sabe cómo comer y puede comunicar información no ambigua de que sabe cuándo esta actividad debería ocurrir

1-PARCIAL: muestra conciencia intermitente de que sabe cómo llevar a cabo esta actividad y/o puede comunicar intermitentemente información razonablemente clara de que sabe cuándo esta actividad debería ocurrir

2-MÍNIMA: muestra una conciencia cuestionable o infrecuente de que sabe de una manera primitiva cómo llevar a cabo esta actividad y/o muestra infrecuentemente por medio de ciertas señales, sonidos o actividades que es vagamente consciente de cuándo la actividad debería ocurrir

3-NINGUNA: no muestra prácticamente ninguna conciencia en ningún momento de que sabe cómo realizar esta actividad y no puede comunicar información por señales, sonidos o actividades de que sabe cuándo la actividad debería ocurrir

H. "EMPLEABILIDAD" (COMO TRABAJADOR A TIEMPO COMPLETO, EN LAS TAREAS DE LA CASA, O COMO ESTUDIANTE)

0-NO LIMITADO: puede competir en el mercado abierto en una gama relativamente amplia de empleos conmensurados con aptitudes existentes; o puede iniciar, planear, ejecutar y asumir responsabilidades asociadas con las tareas de la casa, o puede entender y llevar a cabo la mayoría de tareas escolares que corresponden a su edad

1-CIERTOS TRABAJOS, COMPETITIVO: puede competir en un mercado laboral limitado por una gama relativamente estrecha de trabajos debido a limitaciones de los tipos descritos anteriormente y/o por algunas limitaciones físicas, o puede iniciar, planear, ejecutar y asumir muchas pero no todas las responsabilidades asociadas con las tareas de la casa, o puede entender y llevar a cabo muchas pero no todas las tareas escolares

2-TALLER PROTEGIDO, NO COMPETITIVO: no puede competir con éxito en un mercado laboral debido a las limitaciones descritas anteriormente y/o por limitaciones moderadas o severas, o no puede iniciar, planificar, ejecutar o asumir sin gran asistencia responsabilidades asociadas con las tareas de la casa, o no puede comprender ni llevar a cabo ni siquiera tareas escolares relativamente sencillas sin asistencia

3-NO EMPLEABLE: completamente no empleable debido a limitaciones psicosociales extremas del tipo descrito anteriormente, o es completamente incapaz de iniciar, planear, ejecutar y asumir ninguna responsabilidad asociada con las tareas de la casa, o no puede entender ni llevar a cabo ninguna tarea escolar

C. RESPUESTA MOTRIZ

0-OBEDECER: obedecer la orden de mover un dedo en el mejor lado. Si no hay respuesta o un intento adecuado intente otra orden como "mover los labios", "parpadear", etc.

No incluya agarrar u otras respuestas de reflejos

1-LOCALIZAR: un estímulo doloroso en más de un sitio hace que un miembro se mueva (aunque sea ligeramente) en un intento de eliminarlo. Es un acto motriz deliberado para apartar o eliminar la fuente de la estimulación molesta. Si hay duda sobre si ha producido retirada o localización después de 3 o 4 estimulaciones dolorosas, califique según la localización

2-RETIRAR: cualquier movimiento generalizado para apartar un estímulo molesto que sea más que una simple respuesta refleja

3-FLEXIONAR: una estimulación dolorosa resulta en una flexión del codo, una retirada rápida con abducción del hombro o una retirada lenta con abducción del hombro. Si hay confusión entre flexionar y retirar, use un pinchazo en las manos

4-EXTENDER: una estimulación dolorosa resulta en la extensión del miembro

5-NINGUNA: no se puede obtener ninguna respuesta. Normalmente asociada con hipotonía. Excluya la transección espinal como explicación de la falta de respuesta; asegúrese de que se ha aplicado un estímulo adecuado

G. NIVEL DE FUNCIONAMIENTO (FÍSICO, MENTAL, EMOCIONAL O SOCIAL)

0-COMPLETAMENTE INDEPENDIENTE: capaz de vivir como quiere, sin limitación debido a problemas físicos, mentales, emocionales o sociales

1-INDEPENDIENTE EN UN ENTORNO ESPECIAL: capaz de funcionar independientemente cuando se cumplen los requisitos necesarios (ayudas mecánicas)

2-MODERADAMENTE DEPENDIENTE: capaz de atender a la mayoría de sus necesidades pero requiere asistencia limitada debido a problemas físicos, cognitivos y/o emocionales (necesita un ayudante sin necesidad de que viva en la misma residencia)

3-MODERADAMENTE DEPENDIENTE: capaz de cuidar de sí mismo parcialmente pero necesita otra persona en todo momento (una persona en casa)

4-MARCADAMENTE DEPENDIENTE: necesita ayuda con todas las actividades principales y la asistencia de otra persona en todo momento

5-TOTALMENTE DEPENDIENTE: no puede asistir en su propio cuidado y requiere cuidados de enfermería las 24 horas

ORIENTACIÓN – CÓMO COMPLETAR LA CALIFICACIÓN EN LA PREGUNTA 3.4 AL DORSO

Para indicar qué afirmación describe mejor el estado del paciente en el momento de recibir el alta o el día 28 (si sigue en el hospital), coloque una marca ✓ en un recuadro en cada grupo. No marque más de un recuadro en cada grupo.

ANEXO 3A – BREVE INFORMACIÓN PARA LA FAMILIA

“Su familiar tiene una lesión en la cabeza que requiere atención urgente. Él/ella recibirá toda la atención de emergencia habitual para lesiones en la cabeza que proporcionamos en este hospital. Además de esto, nos gustaría incluirlo(a) en un estudio internacional. Este estudio verá si un fármaco llamado ácido tranexámico reduce el sangrado en el interior de la cabeza después de una lesión en la cabeza. Esperamos que el fármaco conduzca a una mejor recuperación. Sabemos que el fármaco reduce el sangrado en otros tipos de lesiones severas y sin efectos secundarios, pero todavía no sabemos si funciona en lesiones en la cabeza.

Como parte del estudio, su familiar recibirá una inyección en una vena seguida de un goteo durante ocho horas. La mitad de los pacientes del estudio recibirán el ácido tranexámico y la otra mitad un fármaco simulado (un líquido que no contiene ácido tranexámico). No sabremos hasta el final del estudio qué tratamiento recibió cada paciente. Necesitaremos recoger cierta información acerca de la condición médica de su familiar y enviarla a una oficina central en Londres.

Si desearía saber más acerca de nuestro estudio ahora, le daremos más información. De otro modo le daremos más información más tarde. ¿Desea que sigamos adelante con el tratamiento del estudio?”

Sí, me parece bien que sigan adelante.

Nombre: _____

Firma: _____

Relación con el Paciente: _____

Fecha: _____

(Rellene solo donde se requiera)

ANEXO 3B – VISIÓN GENERAL DEL PROCEDIMIENTO DE CONSENTIMIENTO

PACIENTE INCAPAZ DE OTORGAR CONSENTIMIENTO

Los pacientes de este ensayo no pueden otorgar consentimiento ellos mismos debido a su incapacidad mental causada por el trauma craneano

EL FAMILIAR (SI ESTÁ DISPONIBLE) RECIBE INFORMACIÓN BREVE – NO SE ESPERA QUE PROPORCIONE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO, SOLO SU ACUERDO

Si ocurre, esta situación traumática aguda repentina tendrá inmensos efectos emocionales y psicológicos sobre los familiares: considere si están en situación de tomar una decisión informada. Se requiere urgentemente el tratamiento de su familiar. La naturaleza del ensayo también requiere una acción urgente. No es razonable esperar que los familiares proporcionen consentimiento informado y válido por escrito en la situación de emergencia crítica. Ellos pueden estar de acuerdo o en desacuerdo.

ACUERDO DADO POR UN FAMILIAR O NO FAMILIAR PRESENTE

Dos miembros del personal clínico, uno de ellos independiente del ensayo, deciden sobre si se inscribe al paciente en el ensayo.

SÍ

ALEATORIZAR AL PACIENTE

NO

NO ALEATORIZAR

Tan pronto como sea posible después de que haya terminado la emergencia
 ○ cuando el paciente recupere la competencia, dar información completa y solicitar el formulario de consentimiento por escrito de un familiar o del paciente para continuar en el ensayo.

ANEXO 3C – HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y SU REPRESENTANTE (página 1)

**HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y SU(S) REPRESENTANTE(S)
EL ESTUDIO CRASH-3**

Título de investigación	Ácido tranexámico para el tratamiento de un trauma craneano significativo: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
Número del sitio del estudio	
Versión de folleto	Número 1.2, fecha 06/09/2016

Este hospital está tomando parte en un estudio internacional para encontrar mejores tratamientos para el trauma craneano.

(Una de las dos siguientes opciones le aplica a usted)

- (1) Como representante del paciente:** este folleto le da información acerca del estudio para ayudarle a tomar una decisión en nombre del paciente.
- (2) Como paciente:** después de su trauma craneano, usted recibió toda la atención de emergencia habitual para trauma craneano que proporcionamos en este hospital. También se tomó la decisión de que usted participara en un estudio internacional para encontrar mejores tratamientos para trauma craneano. Debido a su lesión usted no pudo tomar esta decisión por sí mismo pero ahora que su condición ha mejorado, nos gustaría contarle acerca del estudio y preguntarle si quiere continuar dentro del mismo.

Antes de decidir, es importante que usted sepa por qué se está haciendo el estudio y qué es lo que implica. Por favor lea la siguiente información y haga tantas preguntas como desee antes de decidir. Este folleto explica por qué estamos haciendo el estudio y destaca los beneficios y riesgos de la participación. El médico o el personal de enfermería con gusto le comentarán sobre el estudio y responderán cualquier pregunta.

1) ¿Cuál es el propósito de este estudio?

En este hospital, los pacientes con trauma craneano reciben los tratamientos de emergencia habituales. El objetivo de este estudio es encontrar un tratamiento mejor para aumentar la recuperación. Esperamos que el tratamiento del estudio (ácido tranexámico) evite o reduzca el sangrado en el cerebro después de una lesión en la cabeza y conduzca así a mejores resultados. En general, no existen razones médicas por las que el ácido tranexámico no debiera administrarse a pacientes con trauma craneano pero si el médico pensara que no convenía en su caso en particular no le hubiera incluido a usted (el paciente) en el estudio. Esperamos que el tratamiento será más un beneficio que un perjuicio, pero todavía no sabemos esto.

2) ¿Por qué usted/el paciente ha decidido tomar parte?

Este estudio está siendo llevado a cabo para ver si un fármaco llamado ácido tranexámico mejora el resultado después de un trauma craneano. Usted (el paciente) ha sido incluido porque sufrió un trauma craneano grave que podría provocar sangrado en el cerebro. Usted (el paciente) es uno de los aproximadamente 13.000 pacientes con trauma craneano de todo el mundo que participan en este estudio.

3) Un paciente no puede estar en este estudio si:

- el médico piensa que hay una razón particular por la cual el ácido tranexámico definitivamente **no** debería administrarse
- el médico piensa que hay una razón particular por la cual el ácido tranexámico definitivamente **sí** debería administrarse

- no es un adulto
- se lesionó más de 8 horas antes de llegar al hospital

4) ¿Qué involucra la participación en este estudio?

Se dan todos los tratamientos de emergencia habituales para trauma craneano. No sabemos si administrar ácido tranexámico además de todos los otros tratamientos ayudará o no, así que la mitad de los pacientes del estudio recibirá ácido tranexámico y la otra mitad recibirá un placebo (un tratamiento simulado). El tratamiento se administrará durante un período de ocho horas. La elección de lo que se va a dar (tratamiento activo o tratamiento simulado) se realiza aleatoriamente (como una lotería), y usted/el paciente tendrá la misma probabilidad de recibir cualquiera de ellos. Los médicos que cuidan de usted/el paciente no saben si usted/el paciente recibió ácido tranexámico o la medicina simulada. Usted/el paciente no necesitará someterse a pruebas adicionales ni pasar tiempo adicional en el hospital como resultado de la participación en este estudio. El estudio es gratuito.

5) ¿Cuáles son los posibles riesgos de estar en el estudio?

El ácido tranexámico no es un fármaco nuevo. Se ha usado durante años para reducir el sangrado después de operaciones y más recientemente para tratar otros tipos de lesiones graves. Funciona deteniendo la descomposición de los coágulos de sangre que son necesarios para controlar el sangrado. Estudios han demostrado que esto no provoca una coagulación no deseada y que no hay efectos secundarios graves con un uso a corto plazo. Sin embargo, el médico le controlará a usted/el paciente de cerca e informará a los organizadores del estudio si ocurre cualquier problema inesperado.

6) ¿Cuáles son las posibles ventajas de estar en el estudio?

Esperamos que el ácido tranexámico ayudará a reducir el sangrado en la cabeza después de un trauma craneano, lo cual es una causa común de muerte y discapacidad después de un trauma craneano. El conocimiento que obtengamos de este estudio ayudará a personas con lesiones parecidas en el futuro.

7) ¿Qué puedo hacer si ya no quiero formar parte de este estudio?

Puede retirarse del estudio en cualquier momento. Simplemente necesita decir por ejemplo *“He decidido que ya no quiero estar en este estudio”*. Esperamos que nos permita usar la información acerca de cómo usted/el paciente empezó a participar, pero si no quiere que la usemos por favor dígaselo al médico.

8) ¿La información que recogen será privada?

Toda la información acerca de usted/el paciente y la lesión se mantendrá privada. Las únicas personas que podrán ver la información serán los médicos que llevan a cabo el estudio y el personal del Centro de coordinación del ensayo en la LSHTM (Universidad de Londres) así como las autoridades regulatorias que comprueban que el estudio se esté realizando correctamente. Su médico enviará breves detalles sobre usted/el paciente al Centro de coordinación del ensayo en la LSHTM. La información personal será usada de manera estrictamente confidencial por las personas que trabajan en el estudio y no será divulgada bajo ninguna circunstancia. Publicaremos los resultados del estudio en un diario médico para que otros médicos puedan beneficiarse del conocimiento, pero no se incluirá información personal de usted/el paciente y no habrá manera de que usted/el paciente pueda ser identificado. Se pondrán a disposición de otros investigadores y del público datos sin información personal relacionada.

El Centro de coordinación del ensayo posiblemente quiera recoger o copiar ciertos documentos del ensayo que contengan su nombre y que incluyan el Formulario de consentimiento firmado. Esto les ayudará a asegurarse de que el ensayo se está realizando correctamente.

9) ¿A quién puede contactar usted/el paciente acerca de preguntas o problemas?

Si usted tiene cualquier pregunta o inquietud acerca de cualquier aspecto de este estudio, debería hablar con los médicos del estudio, quienes se esforzarán al máximo por responder sus preguntas. El Dr. [insertar el nombre] está a cargo de este estudio en este hospital. Puede contactar con el doctor en:

Dirección	
Teléfono	

Este estudio ha sido revisado y aprobado por un Comité de ética de investigación. Si usted tiene alguna pregunta puede contactar a los miembros del Comité de ética:

Dirección	
Teléfono	

Si continúa descontento y desea presentar una queja formal, puede hacerlo a través del procedimiento de quejas del hospital. Por favor solicite a los investigadores los detalles.

Este estudio está coordinado por médicos y un equipo del ensayo en la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) en la Universidad de Londres.

10) ¿Quién ha revisado el estudio?

Para proteger sus intereses, todos los estudios llevados a cabo en este hospital son analizados por un grupo independiente de personas que se llama el Comité de ética de investigación. Este estudio ha sido revisado y ha recibido una opinión ética favorable por [insertar nombre], Comité de ética de investigación.

11) ¿Qué ocurre después?

Nos gustaría saber si usted/el paciente desarrolla cualquier problema médico después de recibir el alta de este hospital y en cualquier momento hasta que hayan pasado 28 días. Usted recibirá una tarjeta con los datos de contacto del médico que lleva la investigación en este hospital, la cual se debería conservar en un lugar seguro y ser presentada a quien esté dando tratamiento a usted/el paciente por cualquier enfermedad.

Si usted desea una copia de los resultados finales de este estudio, por favor coménteselo al médico que lleva la investigación, quien se encargará de que usted reciba una copia cuando se publiquen los resultados. También puede visitar el sitio web del ensayo para mantenerse actualizado del progreso del ensayo: <http://crash3.lshtm.ac.uk>

12) ¿Qué más necesita saber?

- El estudio está organizado por la Universidad de Londres y está financiado por fondos públicos y benéficos, no por los fabricantes del ácido tranexámico.
- La LSHTM (Universidad de Londres), como organizador del estudio, acepta la responsabilidad adjunta a su patrocinio del estudio y como tal, sería responsable de reclamaciones por cualquier daño no negligente sufrido por cualquiera como resultado de la participación en este estudio.
- Le pediremos que firme un formulario de consentimiento por separado y le daremos una copia para que la conserve, también puede quedarse con esta hoja de información.

ANEXO 3D – EL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE Y SU REPRESENTANTE

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE / SU REPRESENTANTE EL ESTUDIO CRASH-3

Título de investigación: ácido tranexámico para el tratamiento de un trauma craneano significativo: un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Número de código del hospital		Nombre del investigador principal local				
Número de ID de la paciente en el hospital		Número de aleatorización				
			CAJA		PAQUETE	
Nombre del paciente / representante		Relación del representante con el paciente				

Versión Número: 1.2 / Fecha: 06/09/2016

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa versión número 1.2 de fecha 06/09/2016 y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.
2. Entiendo que mi consentimiento es voluntario y que soy libre de retirarlo en cualquier momento, sin dar ninguna explicación y sin que dicho accionar afecte la atención médica que reciba o los derechos legales de mi / el paciente.
3. Entiendo que las secciones de los historiales médicos de mi / el paciente podrán ser examinadas por personas responsables que participan en el estudio. Autorizo a estas personas a acceder a las historias clínicas correspondientes.
4. Doy mi consentimiento para que se ponga a disposición del centro de de coordinación de ensayos, en Londres, una copia de este formulario de consentimiento que contiene datos personales de mi / el paciente.
5. Doy mi consentimiento para que mi médico personal reciba información acerca de participación de mi / el paciente en este estudio.
6. Acepto participar / Acepto que el paciente mencionada previamente participe en el estudio previamente indicado; el estudio CRASH-3.

Nombre del paciente/representante	Fecha	Firma / impresión de huella u otra marca (si no puede firmar)
Nombre de la persona encargada de obtener el consentimiento	Fecha	Firma
Nombre del Investigador Principal local	Fecha	Firma

La paciente / el representante no puede firmar y, como testigo, confirmo que ha recibido toda la información sobre el ensayo y que ha dado su consentimiento verbal para participar en el mismo.

Nombre del testigo	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

**Archivar el original en el archivo de estudio del investigador y entregar una copia al paciente.
Guardar una copia en la historia médica del paciente.**

ANEXO 4 – LÓGICA ESPECÍFICA PARA EL PAÍS Y OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE DEL PROTOCOLO:

Importancia en Salud Pública

Los accidentes afectan cada año a más del 10% de la población española. Casi un tercio de ellos se producen en el hogar, seguidos de aquellos originados en la calle, correspondiendo a partes iguales los accidentes de tráfico y los debidos a otras causas. Más del 80% de los accidentes requieren algún tipo de atención sanitaria. Cada año, en España, más de 7.000 personas mueren como consecuencia de un accidente. También son los accidentes (traumatismos y lesiones) la principal causa de muerte entre 0–14 años.

Existe gran variabilidad en la estimación de incidencia de traumatismo craneoencefálico debido a las diferentes definiciones utilizadas y a variabilidad de las fuentes de información. En función de visitas a servicios de urgencia, hospitalizaciones y/o muertes, en España se estima que se producen unos 2.500 casos/año nuevos de traumatismo craneoencefálico grave. Generan una incidencia de discapacidad grave de 20 casos por millón de habitantes, 40 casos por millón de discapacidad moderada, y una cifra indeterminada de discapacidad leve.

Entre los años 2000 y 2008 se produjeron 186.119 altas hospitalarias de ingresos urgentes (excluido reingreso) por **traumatismo craneoencefálico** en España¹. Esto representa un 10,2% del total de altas hospitalarias urgentes por lesión traumática. El 29,7% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico fueron lesionados en accidente de tráfico. De las personas lesionadas en otras circunstancias, según el código de causa externa, el mecanismo de lesión más frecuentemente informado fueron las caídas. La tasa de incidencia anual de altas hospitalarias con diagnóstico principal de traumatismo craneoencefálico en España durante 2000 a 2008 se ha estimado en 477,8 casos por millón de habitantes (tasa estandarizada por edad 640,4 por millón de hombres y 319,3 por millón en mujeres).

La mayoría de pacientes con un traumatismo craneoencefálico presentaron una gravedad al ingreso correspondiente a un ISS entre 9 y 25 (54,9%), seguido del ISS leve y moderado entre 1 y 8 (41,8%). Únicamente el 3,3% de los individuos fueron clasificados con una gravedad mayor de 25 puntos del ISS.

La estancia hospitalaria media de las personas con traumatismo craneoencefálico entre los años 2000 y 2008 fue de 10,0 días (6,6 media recortada), y la mediana de 4 días (P25=2 y P75=10). Las personas lesionadas en accidente de tráfico permanecieron más tiempo ingresadas que las lesionadas por otros mecanismos. Para un 82,3% de los pacientes ingresados por traumatismo craneoencefálico, el destino al alta hospitalaria fue su domicilio, un 7,6% fueron trasladados a otro centro sanitario y un 9,1% fallecieron (16.516 individuos).

Los resultados del análisis muestran que el coste social en el estado español en 2007 de las personas con traumatismo craneoencefálico por accidente de tráfico es de 1.992.188.943 € (hasta 8.172.529.464 € en el análisis de sensibilidad); y, finalmente, el coste social de las personas con traumatismo craneoencefálico por otros mecanismos de lesión es de 7.504.532.415 € (hasta 9.639.888.701 € en el análisis de sensibilidad).

Edad mínima para reclutamiento de paciente adulto:

Organización local

El estudio será organizado centralizadamente por el Centro Coordinador del Estudio en la Escuela de Medicina e Higiene Tropical de Londres, Inglaterra. El coordinador nacional del estudio es la Dra. M A Muñoz. Sus responsabilidades incluirán asistencia al centro coordinador para identificar sitios donde se pueden iniciar el estudio en otros hospitales de España y asegurar que se obtenga las apropiadas aprobaciones nacionales.

Referencias:

1. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la medida del impacto en la salud de las lesiones por traumatismos. Lesiones medulares traumáticas y traumatismos craneoencefálicos en España, 2000-2008. Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad. 2011.
www.aspb.es/quefem/docs/Lesiones_Medulares_Espania_2000_08.pdf

TRIAL COORDINATING CENTRE

London School of Hygiene & Tropical Medicine

Room 180, Keppel Street, London WC1E 7HT

Tel +44(0)20 7299 4684

Fax +44(0)20 7299 4663

Email crash@Lshtm.ac.uk

<http://crash3.lshtm.ac.uk/>

ISRCTN15088122