

0. Objetivo del estudio
1. Protocolo de investigación
2. Póster
3. Criterios de inclusión y exclusión
4. ¿Cómo reclutar al paciente?
5. Hoja de información para familiares
6. Formulario de consentimiento informado
7. Fax de aleatorización
8. Colección de datos proforma
9. Investigación y desarrollo. Cartas del comité ético de investigación
10. Formulario de reclamaciones
11. Formulario de eventos adversos
12. Etiquetas de identificación del estudio

Estudio RESCUEicp

www.rescueicp.com

Objetivos del estudio

El objetivo de este ensayo clínico es determinar la efectividad de una operación quirúrgica (craneotomía descompresiva) comparada con el manejo médico para el tratamiento del edema cerebral y mejorar el resultado. Con este estudio esperamos definir mejor las indicaciones para el tratamiento y manejo futuro de los pacientes con traumatismo cráneo-encefálico.

Diseño del estudio

- RESCUEicp es un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico
- Los pacientes cuyo tratamiento haya alcanzado el estado 3 del protocolo (ver póster) serán aleatorizados mediante un número telefónico de 24 de h para recibir tratamiento quirúrgico o tratamiento médico.
- El resultado será determinado a los 6 meses mediante un cuestionario (GOSE y SF36) que será enviado por correo a todos los pacientes para determinar su calidad de vida

Estudio RESCUEicp

Evaluación aleatorizada de craneotomía para tratamiento de la hipertensión intracraneal incontrolable

Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética en investigación de la región de Cambridge

Ensayo clínico aleatorio para determinar la efectividad de la craneotomía descompresiva comparada con el manejo médico para el tratamiento de la hipertensión intracraneal refractaria consecuyente a traumatismo craneoencefálico.

RESCUEicp es un ensayo clínico multicéntrico organizado en colaboración entre la Universidad de Cambridge, departamentos de Neurocirugía, Unidad de cuidados intensivos de Neurología y el Consorcio Europeo el traumatismo cráneo-encefálico.

*Correspondencia: Mr Peter Hutchinson / Mr Peter Kirkpatrick, Box 167,
University of Cambridge Department of Neurosurgery, Addenbrooke's Hospital,
Cambridge, CB2 0QQ, UK
Telephone +44 1223 336946
Fax +44 1223 216926
E-mail p.hutch@which.net
pjk21@medschl.cam.ac.uk*

INTRODUCCION- El problema a tratar

El traumatismo cráneo-encefálico es una importante causa de morbi-mortalidad en el mundo. El trauma es la principal causa de muerte en las primeras cuatro décadas de la vida, estando el traumatismo cráneo-encefálico presente en al menos la mitad de los casos ¹. En el Reino Unido 1500 por cada 100 000 habitantes (un millón en total) son atendidos en Urgencias con traumatismo cráneo-encefálico ², 300 de cada 100 000 personas son hospitalizados, 15 de cada 100 000 son ingresados en Neurocirugía y 9 de cada 100 000 mueren como consecuencia de este traumatismo ^{3,4}.

Se han producido avances recientes en el manejo del traumatismo cráneo-encefálico a diferentes niveles, incluyendo la prevención, la atención prehospitalaria, la atención hospitalaria de urgencias (equipos de trauma, cursos ATLS*), cuidados intensivos (terapia basada en protocolo) y rehabilitación. Recientemente el Colegio Real de Cirujanos ha propuesto una serie de recomendaciones, incluyendo el traslado de todos los pacientes con traumatismo cráneo-encefálico severo a los centros regionales de neurocirugía ². A pesar de las mejorías logradas durante los años 90, como se muestra en los datos del UK East Anglian Regional Audit of Head Injury ⁵ (tabla 1) la morbi-mortalidad es alta y existe controversia sobre conceptos fundamentales de tratamiento y sobre técnicas específicas.

El proceso patofisiológico fundamental desencadenado por un traumatismo cráneo-encefálico es el desarrollo progresivo y cíclico de edema cerebral, incremento de la presión intracraneana (PIC), reducción en la perfusión sanguínea y la oxigenación cerebral, insuficiencia energética con incremento del edema, aumentando el daño cerebral y reduciendo la recuperación del paciente (figura 1). El objetivo de este estudio es el determinar la efectividad de la craneotomía descompresiva para romper el ciclo patofisiológico, tratar el edema cerebral y mejorar el desenlace del paciente.

Hipótesis- Principales preguntas de investigación a resolver

La aplicación de craneotomía descompresiva mejora el desenlace en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico y presión intracraneal (PIC) elevada refractaria a tratamiento médico.

1. La craneotomía descompresiva mejora el resultado en la Escala Pronóstica de Glasgow versión extendida (GOSE) en comparación con el tratamiento médico óptimo
2. La craneotomía descompresiva mejora las medidas de los criterios indirectos de valoración (incluyendo medidas específicas para el desenlace (ver cuestionario SF-36), control de la PIC, reducción del tiempo en terapia intensiva y reducción de la permanencia en la unidad neuroquirúrgica) comparada con el tratamiento médico óptimo.

Justificación del estudio- ¿Por qué se necesita un ensayo clínico actualmente?

La isquemia cerebral secundaria a traumatismo cráneo-encefálico y el edema cerebral dentro de la rígida cavidad craneal precipitan una cascada de efectos metabólicos adversos, los cuales culminan en un ciclo de mayor edema, reducción del flujo sanguíneo y de la oxigenación y aporte de glucosa en el cerebro. Las terapias para reducir la PIC posterior a traumatismo cráneo-encefálico agudo son la piedra angular en el manejo de estos pacientes. La introducción de una terapia basada en protocolos con un cierto número de pasos para reducir la PIC ha sido uno de los factores claves en la mejora del desenlace clínico en estos pacientes ^{6, 7}. Dos procedimientos quirúrgicos pueden ser utilizados para reducir la PIC:

1. Aplicación de derivaciones ventriculares externas para drenar el líquido céfalo-raquídeo (cerebro-espinal)
2. Cranectomía descompresiva (remoción de una porción amplia de cráneo con apertura a la duramadre para incrementar el volumen de la cavidad craneal, facilitando un descenso en la PIC; figura 2).

Diferentes estudios han evaluado el papel de la cranectomía descompresiva en la lesión cerebral traumática ⁸⁻²⁰. Estos estudios han demostrado un amplio rango de desenlaces clínicos, sin encontrar un consenso claro sobre una indicación terapéutica para practicar la operación. La manera generalmente aceptada para valorar el papel de un procedimiento determinado en neurotrauma ha sido mediante ensayos prospectivos aleatorios para encontrar evidencia de primera clase. En base a lo anterior proponemos un ensayo europeo multicéntrico coordinado por el Departamento de Neurocirugía de la Universidad de Cambridge en colaboración con el Consorcio Europeo para el Traumatismo Cráneo-encefálico (EBIC). El presente ensayo debe ser realizado por la siguientes razones:

1. El traumatismo cráneo-encefálico grave es común y la discapacidad grave o un estado vegetativo persistente conllevan profundas consecuencias socio-económicas.
2. La información disponible (pequeños estudios, evidencia de clase II y III, pobre seguimiento) no presenta datos concluyentes
3. Un estudio aleatorizado presenta el potencial de aclarar la preocupación sobre la poca influencia de la cranectomía descompresiva para un desenlace favorable en pacientes de buen pronóstico y para inclinar el desenlace de muerte hacia discapacidad severa o estado vegetativo en pacientes de mal pronóstico.
4. Determinar la incidencia de complicaciones resultantes de este procedimiento por ejemplo el desarrollo de hematomas postoperatorios, infección, etc.

El ensayo propuesto

El estudio será un ensayo clínico aleatorio para comparar el manejo médico óptimo contra la cirugía (craneotomía descompresiva) para el manejo de la hipertensión intracraneal secundaria a traumatismo craneo-encefálico y que se refractaria al manejo convencional inicial.

Para el ensayo se reclutarán pacientes de centros especializados y con experiencia en cuidados intensivos en traumatismo craneo-encefálico. El grupo de estudio consistirá en pacientes con hipertensión intracraneal refractaria que cuenten con monitoreo de la PIC y que estén con ventilación asistida. Los dos subgrupos serán pacientes que continúen con el manejo médico óptimo versus pacientes sometidos a cirugía (craneotomía descompresiva).

El diseño del presente estudio se ha desarrollado como resultado de las discusiones entre los potenciales centros participantes con el objetivo de proporcionar flexibilidad in términos del manejo en cuidados intensivos de los pacientes reclutados y simultáneamente mantener disciplinadamente el protocolo para que sea posible resolver la pregunta planteada.

Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión comprenden pacientes con traumatismo craneo-encefálico con un rango de edad de 10 a 65 años, que presenten una TAC anormal y que requieran monitoreo de la presión intracraneal (Brain Trauma Foundation Guidelines), con hipertensión intracraneal (>25 mmHg >1-12 h) refractaria a tratamiento médico inicial. Se pueden incluir pacientes que hayan presentado cirugía inmediata por lesiones de masa encefálica pero no craneotomía descompresiva.

Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión comprenden pupilas dilatadas y fijas, diátesis hemorrágica, traumatismo extenso con probabilidad de supervivencia menor a 24 h o los casos en los que el seguimiento no sea posible. Los pacientes que hayan sido tratados con el protocolo Lund tampoco son elegibles.

Aprobación, consentimiento y aleatorización

La aprobación para el estudio se obtendrá de los comités de ética locales y nacionales de los centros involucrados. Consentimiento para el estudio se obtendrá del (los) familiares cercanos durante la admisión a la unidad neuroquirúrgica y se aleatorizará a los pacientes posterior a la etapa 2 para

evitar retrasos en el tratamiento.

El principio de aleatorizar a pacientes neuroquirúrgicos entre tratamiento médico versus craneotomía ha sido previamente probado con la implementación exitosa del ensayo clínico STICH (ensayo de cirugía para hemorragia intracerebral)²¹.

El protocolo

Todos los pacientes con traumatismo cráneo-encefálico que requieran ventilación asistida y monitoreo de la presión intracraneal serán considerados para el estudio. La entrada en el mismo se determinará utilizando los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente y con previo consentimiento de los familiares. Los pacientes serán manejados en la unidad de terapia intensiva utilizando protocolos estándar (ver figura 3). El principal objetivo de este protocolo es el mantener la presión intracraneal <25 mmHg aplicando el tratamiento en diferentes etapas.

Etapa 1- Manejo inicial

Los pacientes serán sedados, se les dará analgesia y ventilación. Los pacientes pueden o no presentar parálisis, si es el caso debe ser especificado. Los pacientes serán colocados boca arriba, evitando la obstrucción venosa. La monitorización invasiva (medición de presión venosa central, líneas arteriales) como mínimo serán aplicadas. Los valores buscados para los parámetros fisiológicos serán, presión de perfusión cerebral >60 mmHg (presión venosa central entre 6-10), saturación de oxígeno >97%, CO₂ arterial =4.0-4.5 kPa, temperatura < 37° C, glucosa en sangre 4-7 mmol/l.

La presión intracraneal (PIC) será valorada en esta etapa. Si la PIC <20 mmHg el tratamiento médico descrito previamente se continuará. Si la PIC >20 mmHg, se considerará realiza un segundo escáner para valorar si existe lesión progresiva en la masa encefálica, se iniciará la etapa 2.

Etapa 2- Manejo avanzado

En la etapa 2 serán consideradas las siguiente medidas, todas las cuales son opcionales:

Derivación ventricular externa- dependiendo del tamaño de los ventrículos laterales

Manitol

Inotrópicos para incrementar la presión arterial media para mantener una perfusión cerebral >60 mmHg

CO₂ arterial entre 3.5 a 4.5 kPa (puede ser monitorizado con sensores de

saturación de oxígenos en las venas yugulares manteniendo $S_{jv} > 55\%$)

Solución salina hipertónica

Hipotermia moderada ($35-36^{\circ} \text{C}$) evitando hipotermia severa $< 35^{\circ} \text{C}$

Diuréticos de asa

Esteroides (como reemplazo fisiológico o como tratamiento en sépsis)

Los barbitúricos no están implementados en la etapa 2, pero son parte del tratamiento médico continuo posterior a la aleatorización. Este apartado permite una comparación directa entre la eficacia de la craneotomía descompresiva y el tratamiento médico extendido incluyendo la inducción de coma por barbitúricos.

Si a pesar de las medidas implementadas en las etapas 1 y 2 la PIC persiste por encima de 25 mmHg durante 1 a 12 h, el paciente será aleatorizado para o continuar con manejo médico de etapa 2 incluyendo barbitúricos (ej. bolos de tiopental + infusión 4-8 mg/kg/h) or para ser sometido a tratamiento quirúrgico (craneotomía descompresiva). El tratamiento posterior a la aleatorización deberá ser implementado dentro de las siguientes 4-6 h.

El tratamiento quirúrgico comprenderá

a) Para edema hemisférico unilateral, se realizará una craneotomía amplia fronto-temporal unilateral

o

b) Para edema bilateral difuso, se realizará una craneotomía fronto-temporo-parietal bilateral extensa del el seno frontal en la parte anterior a la sutura coronal en la parte posterior y al pterion lateralmente con una amplia apertura en la duramadre (los pedículos basados en el seno sagital superior medialmente y la división de la hoz anteriormente)

Si se puede llevar a cabo el tratamiento médico de forma continua, no se realizará la operación de cirugía descompresiva tras la aleatorización del paciente, pero si que se podrá hacer posteriormente si el paciente empeora y si el médico así lo considera oportuno (por ejemplo, una elevación prolongada del PIC $> 40 \text{mm Hg}$ y con riesgo de alteración de la presión de perfusión cerebral). Esta cláusula es necesaria si llegado el caso el médico que trata al paciente decide que llevar a cabo la cirugía pudiera ir en contra del beneficio del paciente – “los intereses del paciente prevalecen siempre sobre los de la ciencia y la sociedad”. Este mismo principio se aplica a los barbitúricos para los pacientes que se encuentren en el grupo de la craneotomía descompresiva.

Adquisición de Imágenes

Las imágenes del escaner TAC serán analizadas de manera centralizada e incluirán lo siguiente:

a) Una presentación sobre las imágenes TAC

b) TAC previo a la aleatorización tras la etapa 1 / 2 para comprobar que

- no hay lesión de la masa cerebral.
- c) TAC a las 72 horas de la aleatorización
- d) TAC a los 6 meses de haber iniciado el protocolo

Potencia del Estudio

El número total de pacientes será de 600 (300 en cada grupo del estudio) para unas diferencias en torno al 10% en los resultados (incremento del resultado favorable del 45 al 55%) (potencia del estudio = 80%, $p=0.05$).

Medidas de los resultados

1.- El objetivo principal del estudio será el evaluar los resultados tras el alta del paciente (Escala Pronóstica de Glasgow) y a los 6 meses (Escala Pronóstica de Glasgow versión extendida²²).

2.- Los objetivos secundarios serán:

- a) Evaluar los resultados usando los cuestionarios SF-36²³ y SF-10 (para niños menores de 16 años)
- b) Evaluar la evolución de la PIC
- c) Tiempo de estancia en cuidados intensivo
- d) Tiempo hasta el alta del paciente desde la estancia en la unidad de neuro-cirugía
- e) Análisis detallado de costo/beneficio

3.- Se harán evaluaciones de los resultados siguiendo los puntos anteriores al cabo de 1 y 2 años tras la lesión del paciente.

Para los pacientes que se hayan sometido a la craneotomía descompresiva, se recomienda que el colgajo óseo sea reemplazado dentro de los seis primeros meses tras la lesión inicial.

Agradecimientos

Este protocolo se ha desarrollado como resultado de las conversaciones entre los representantes de la Universidad de Cambridge y el Consorcio Europeo de Traumatismo Craneo-encefálico, incluyendo a los participantes del estudio de la lesión intra-dural.

References

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons, 1997.
2. *Report of the working party on the management of patients with head injuries*. London: Royal College of Surgeons of England, 1999.
3. Jennett B, MacMillan R. Epidemiology of head injury. *Br Med J* 1981;**282**:101-4.
4. Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, Addison J, Jackson S, and Pickard JD. The management of minor traumatic brain injury. *J Accid Emerg Med* 15, 84-88. 1998.
5. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002;**28**:547-53.
6. Menon DK. Cerebral protection in severe brain injury: physiological determinants of outcome and their optimisation. *Br Med Bull* 1999;**55**:226-58.
7. Menon DK, Matta BF. Intensive care after acute head injury. In: Matta B, Menon D, Turner J, eds. *Neuroanesthesia and Neurointensive Care*. London: Greenwich Medical Media 2000: 301-17.
8. Gaab MR, Rittierodt M, Lorenz M, Heissler HE. Traumatic brain swelling and operative decompression: A prospective investigation. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1990;**51**:326-8.
9. Hatashita S, Koga N, Hosaka Y, Tagaki S. Acute subdural hematoma: Severity of injury, surgical intervention, and mortality. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 1993;**33**:13-8.
10. Polin RS, Shaffery ME, Bogaev CA, Tisdale N, Germanson T, Bocchichio B, Jane JA. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral oedema. *Neurosurgery* 1997;**41**:84-94.
11. Kunze E, Meixensberger J, Janka M, Sorensen N, Roosen K. Decompressive craniectomy in patients with uncontrollable intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 1998;**71**:16-8.
12. Kleist-Welch Guerra W, Gaab MR, Dietz H, Mueller JU, Piek J, Fritsch MJ. Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results. *J Neurosurg* 1999;**90**:187-96.
13. Munch E, Horn P, Schurer L, Piepgas A, Torsten P, Schmidek P. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 2000;**47**:315-23.
14. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, Klug G, Wallace D, Henning R, Tibballs J. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001;**17**:154-62.
15. De Luca GP, Volpin L, Fornezza U, Cervellini P, Zanusso M, Casentini L, Curri D, Piacentino M, Bozzato G, Colombo F. The role of decompressive craniectomy in the treatment of uncontrollable post-traumatic intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 2000;**76**:401-4.
16. Meier U, Zeilinger FS, Henzka O. The use of decompressive craniectomy for the management of severe head injuries. *Acta Neurochir Suppl* 2000;**76**:475-8.
17. Whitfield PC, Patel H, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Parry D, Menon D, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension. *Br J Neurosurg* 2001;**15**:500-7.
18. Csokay A, Pataki G, Nagy L, Belan K. Vascular tunnel construction in the treatment of severe brain swelling caused by trauma and SAH. (evidence based on intra-operative blood flow measure). *Neurol Res* 2002;**24**:157-60.
19. Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR, Unterberg A. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: ICP, CPP and neurological outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2002;**81**:77-9.
20. Kontopoulos V, Foroglou N, Patsalas J, Magras J, Foroglou G, Yiannakou-Pephtoulidou M, Sofianos E, Anastassiou H, Tsaoussi G. Decompressive craniectomy for the management of patients with refractory hypertension: should it be reconsidered? *Acta Neurochir (Wien)* 2002;**144**:791-6.
21. Mendelow AD. Surgical trial in intracerebral haemorrhage (S.T.I.C.H.). *Acta Neurochir Suppl*

2000;**76**:521-2.

22. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998;**5**:73-85.

23. Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Quality of life measurement in health care: a review of measures, and population norms for the UK SF-36. *Oxford: Health Services Research Unit* 1993.

Tabla 1: Resultados de la Auditoría Regional en East Anglia (UK East Anglian Regional Audit of Head Injury) sobre lesiones cerebrales:

Head injury	% * p<0.05	Favourable	Severe disability/PVS	Dead
All	1991-1993	56	21	23
	1994-1997	66	13	20
Severe	1991-1993	40*	32	28
	1994-1997	60*	21	22

Figura 1: Círculo cerrado del edema cerebral que produce un incremento de la lesión cerebral y un resultado final no favorable.

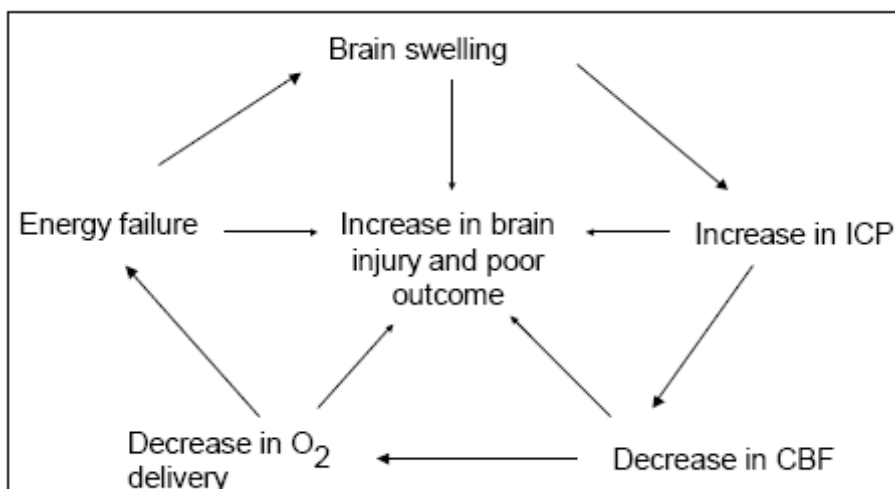


Figura 2: Efecto de la craneotomía descompresiva en las gráficas de PIC (de Whitfield et al).

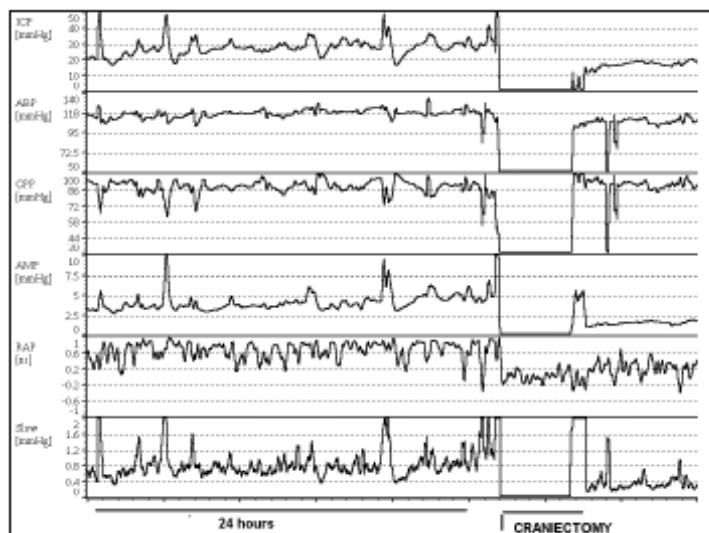


Figura 3: Resumen del protocolo:

