

**EFICACIA DEL PROPRANOLOL EN PACIENTES CON TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO INGRESADOS EN UCI: ESTUDIO PROSPECTIVO,
ALEATORIZADO Y TRIPLE CIEGO (ProP-TCE en UCI)**

Fecha protocolo: 11 Noviembre 2025

Versión protocolo: V.1

Dr J Pérez Bárcena

Servicio de Medicina Intensiva

Ctra Valldemossa 79

07120 Palma

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de muerte y discapacidad en personas de todas las edades en nuestra sociedad, con una incidencia estimada de 73 casos por cada 100.000 personas/año. (1)

La lesión primaria es aquella que ocurre en el momento del trauma y sólo puede evitarse mediante medidas preventivas. Las lesiones secundarias, sin embargo, ocurren posteriormente a la lesión inicial y ocurren por procesos como la hipoxia, la hipotensión o el edema cerebral. (2) El objetivo principal del tratamiento en los pacientes con TCE es limitar la progresión de las lesiones secundarias las cuales pueden desarrollarse durante los días y semanas posteriores al trauma inicial y pueden contribuir significativamente al daño cerebral y por tanto influir en el pronóstico final del paciente. Desafortunadamente, en la actualidad, salvo evitar la hipotensión y la hipoxia, no existen estrategias para mitigar estos procesos ya que no disponemos de ninguna intervención terapéutica que pueda prevenir la progresión de estas lesiones secundarias.

Las catecolaminas son mediadores fundamentales de la red inflamatoria neuroendocrina-inmune y sus niveles elevados se han asociado con un peor pronóstico en pacientes con TCE. (3) El aumento de catecolaminas es un proceso bien documentado después de una lesión cerebral traumática, en el que los niveles de estos neurotransmisores aumentan en relación con la gravedad de la lesión (4) y pueden persistir elevadas durante más de 10 días. (5) Las catecolaminas pueden exacerbar la lesión cerebral secundaria a través de dos mecanismos. Primero produciendo una vasoconstricción local y un aumento del metabolismo cerebral, provocando todo ello isquemia cerebral y edema citotóxico. En segundo lugar las catecolaminas también pueden producir una lesión endotelial, provocando un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el consiguiente edema vasogénico. El resultado final es el desarrollo de un edema cerebral generalizado, inflamación y apoptosis de las células neuronales, contribuyendo así a la lesión secundaria. (6)

Los fármacos betabloqueantes se han mostrado como un tratamiento prometedor para mejorar el pronóstico de los pacientes después de un TCE, aunque aún no se conoce el mecanismo exacto por el cual podrían ejercer este beneficio (7-15). Un posible mecanismo por el cual estos fármacos podrían mejorar el pronóstico de los pacientes con TCE está relacionado con el hecho de que al bloquear los receptores beta, y así reducirse el efecto de las catecolaminas, potencialmente se podría reducir la progresión de las lesiones secundarias.

A nivel clínico, varios estudios de cohortes retrospectivos (16,17), cohortes prospectivos (18,19), cinco ensayos clínicos prospectivos (20-24) (Tabla 1), y diversas revisiones y metaanálisis (25,26) sugieren que los betabloqueantes se podrían asociar con una mejora en el pronóstico de los pacientes con TCE. Los 5 ensayos clínicos disponibles incluían pocos pacientes, varios no fueron ciegos y en general la calidad general de estos estudios es bajo según el enfoque GRADE. (25) Además, el momento óptimo, la dosis y la duración del tratamiento betabloqueante siguen siendo inciertos. Esto significa que todavía hay incertidumbre sobre la eficacia general del betabloqueo en los pacientes con TCE, así como los detalles de la selección de pacientes, fármacos, dosis, vía y objetivo fisiológico.

En resumen, parece que el uso de betabloqueantes en pacientes con TCE se podría asociar con una disminución de la mortalidad al alta de cuidados intensivos así como un mejor resultado funcional a largo plazo. Sin embargo la falta de evidencia científica de alta calidad limita claramente que se generalice la recomendación sobre el uso de betabloqueantes en estos pacientes. Por tanto, se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados para analizar el efecto de los betabloqueantes sobre la mortalidad y los resultados funcionales a corto y largo plazo en los pacientes con TCE ingresados en una Unidad de Cuidados intensivos (UCI).

El fármaco elegido para realizar este ensayo clínico es el propranolol. El propranolol es un fármaco betabloqueante no selectivo que al ser lipofílico penetra con facilidad a través de la barrera hematoencefálica. Su uso está actualmente aprobado para el tratamiento de la hipertensión, la angina, arritmias, migrañas y feocromocitoma. El propranolol ya ha sido utilizado en algunos ensayos clínicos en pacientes críticos (27). Se ha comprado que es un fármaco seguro y que se puede utilizar sin complicaciones en pacientes con ventilación mecánica y que reciben dosis bajas de fármacos inotrópicos.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos prospectivos con betabloqueantes en pacientes con TCE.

Autor/Año	Diseño	Número de pacientes	Intervención	Mortalidad Hospitalaria (BB vs control)
Nordness 2023	Fase II, doble ciego, randomizado	47	Propranolol y clonidina vs placebo	19% vs 27%
Baumer 2024	Fase IIa, estudio abierto para encontrar dosis óptima	24	Esmolol	8% vs 8%
Schroeppel 2019	Randomizado, controlado, piloto, no ciego	26	Propranolol vs Tratamiento estándar	7,7% vs 33%
Khalili 2020	Prospectivo, randomizado, no ciego, unicentro	154	Propranolol vs Tratamiento estándar	4,4% vs 18,6%
El-Menyar 2024	Prospectivo, randomizado, doble ciego, unicentro	350 (análisis intermedio)	Propranolol vs placebo	1.3% vs 0%

Bibliografía

- 1- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018;1-18. doi:10.3171/2017.10.Jns17352
- 2- Fu TS, Jing R, McFaul SR, Cusimano MD. Health & economic burden of traumatic brain injury in the emergency department. *Can J Neurol Sci* 2016;43:238–47.
- 3- Rizoli SB, Jaja BNR, Di Battista AP, Rhind SG, Neto AC, da Costa L, Inaba K, da Luz LT, Nascimento B, Perez A, et al. Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study. *Crit Care* 2017;21:37.
- 4- Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 1987;21:438–43.
- 5- Naredi S, Lambert G, Edén E, Zäll S, Runnerstam M, Rydenhag B, Friberg P. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000;31:901–6.
- 6- Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, Borlongan CV. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:97–106.
- 7- Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, Carpenter RO, Kemp CD, Arbogast PG, Morris JA. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62:26–33.
- 8- Riordan WP, Cotton BA, Norris PR, Waitman LR, Jenkins JM, Morris JA. Beta-blocker exposure in patients with severe traumatic brain injury (TBI) and cardiac uncoupling. *J Trauma* 2007;63:503–10.
- 9- Salim A, Hadjizacharia P, Brown C, Inaba K, Teixeira PGR, Chan L, Rhee P, Demetriades D. Significance of troponin elevation after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;64:46–52.
- 10- Inaba K, Teixeira PGR, David J-S, Chan LS, Salim A, Brown C, Browder T, Beale E, Rhee P, Demetriades D. Beta-blockers in isolated blunt head injury. *J Am Coll Surg* 2008;206:432–8.
- 11- Schroepel TJ, Fischer PE, Zarzaur BL, Magnotti LJ, Clement LP, Fabian TC, Croce MA. Beta-adrenergic blockade and traumatic brain injury: protective? *J Trauma* 2010;69:776–82.
- 12- Heffernan DS, Inaba K, Arbabi S, Cotton BA. Sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury and the role of beta-blocker therapy. *J Trauma* 2010;69:1602–9.

- 13- Bukur M, Mohseni S, Ley E, Salim A, Margulies D, Talving P, Demetriades D, Inaba K. Efficacy of beta-blockade after isolated blunt head injury: does race matter? *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1013–8.
- 14- Mohseni S, Talving P, Thelin EP, Wallin G, Ljungqvist O, Riddez L. The effect of β -blockade on survival after isolated severe traumatic brain injury. *World J Surg* 2015;39:2076–83.
- 15- Alali AS, Mukherjee K, McCredie VA, et al. Beta-blockers and traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2017;266:952–61.
- 16- Kelly-Hedrick M, Liu SY, Komisarow J, Hatfield J, Ohnuma T, Treggiari MM, Colton K, Arulraja E, Vavilala MS, Laskowitz DT, Mathew JP, Hernandez A, James ML, Raghunathan K, Krishnamoorthy V. Early Beta-Blocker Utilization in Critically Ill Patients With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2024 Sep;39(9):875-882. doi: 10.1177/08850666241236724. Epub 2024 Mar 6.PMID: 38449336
- 17- Kelly-Hedrick M, Liu SY, Temkin N, Barber J, Komisarow J, Manley G, Ohnuma T, Colton K, Treggiari MM, Monson EE, Vavilala MS, Grandhi R, Laskowitz DT, Mathew JP, Hernandez A, James ML, Raghunathan K, Goldstein B, Markowitz AJ, Krishnamoorthy V. Association of Early Beta-Blocker Exposure and Functional Outcomes in Critically Ill Patients With Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Transforming Clinical Research and Knowledge in Traumatic Brain Injury Study. *Crit Care Explor* 2023 Sep 5;5(9):e0958. doi: 10.1097/CCE.0000000000000958. eCollection 2023 Sep.
- 18- Ley EJ, Leonard SD, Barmparas G, Dhillon NK, Inaba K, Salim A, O’Bosky KR, Tatum D, Azmi H, Ball CG, et al. Beta blockers in critically ill patients with traumatic brain injury: results from a multicenter, prospective, observational American association for the surgery of trauma study. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:234–44.
- 19- Ko A, Harada MY, Barmparas G, Thomsen GM, Alban RF, Bloom MB, Chung R, Melo N, Margulies DR, Ley EJ. Early propranolol after traumatic brain injury is associated with lower mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:637–42.
- 20- Khalili H, Ahl R, Paydar S, Sjolín G, Cao Y, Abdolrahimzadeh Fard H, Niakan A, Hanna K, Joseph B, Mohseni S. Beta-blocker therapy in severe traumatic brain injury: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2020;44:1844–53.
- 21- Schroepfel TJ, Sharpe JP, Shahan CP, Clement LP, Magnotti LJ, Lee M, Muhlbaier M, Weinberg JA, Tolley EA, Croce MA, et al. Beta-Adrenergic blockade for attenuation of catecholamine surge after traumatic brain injury: a randomized pilot trial. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019;4:e000307.
- 22- Nordness MF, Maiga AW, Wilson LD, Koyama T, Rivera EL, Rakhit S, de Riesthal M, Motuzas CL, Cook MR, Gupta DK, Jackson JC, Williams Roberson S, Meurer WJ, Lewis RJ, Manley GT, Pandharipande PP, Patel MB. Effect of propranolol and clonidine after severe traumatic brain injury: a pilot randomized clinical trial. *Crit Care*. 2023 Jun 9;27(1):228. doi: 10.1186/s13054-023-04479-6.PMID: 37296432
- 23- Thomas M, Hayes K, White P, Baumer T, Beattie C, Ramesh A, Culliford L, Ackland GL, Pickering AE. Early Intravenous Beta-Blockade with Esmolol in Adults with Severe Traumatic Brain Injury: A Phase 2a Intervention Design Study. *Neurocrit Care*. 2024 Dec;41(3):1009-1019. doi: 10.1007/s12028-024-02029-8. Epub 2024 Jun 28.PMID: 38951446.
- 24- El-Menyar A, Asim M, Khan N, Rizoli S, Mahmood I, Al-Ani M, Kanbar A, Alaieb A, Hakim S, Younis B, Taha I, Jogol H, Siddiqui T, Hammo AA, Abdurraheim N, Alabdallat M, Bahey AA, Ahmed K, Atique S, Chaudry IH, Prabhu KS, Uddin S, Al-Thani H. Share. Systemic and cerebro-cardiac biomarkers following traumatic brain injury: an interim analysis of randomized controlled clinical trial of early administration of beta blockers. *Sci Rep*. 2024 Aug 23;14(1):19574. doi: 10.1038/s41598-024-70470-y.PMID: 39179700.
- 25- Hart S, Lannon M, Chen A, Martyniuk A, Sharma S, Engels PT. Beta blockers in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Surg Acute Care Open* 2023 Mar 2;8(1):e001051.doi: 10.1136/tsaco-2022-001051. eCollection 2023.
- 26- Zagales I, Selvakumar S, Ngatuvai M, Fanfan D, Kornblith L, Santos RG, Ibrahim J, Elkbuli A. Beta-Blocker Therapy in Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg*. 2023 May;89(5):2020-2029. doi: 10.1177/00031348221101583. Epub 2022 May 16.PMID: 35575287
- 27- Downar J, Lapenskie J, Kanji S, Watpool I, Haines J, Saeed U, Porteous R, Polskaia N, Burry L, Himed S, Anderson K, Fox-Robichaud A. Propranolol As an Anxiolytic to Reduce the Use of Sedatives for Critically Ill Adults Receiving Mechanical Ventilation (PROACTIVE): An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2025 Feb 1;53(2):e257-e268. doi: 10.1097/CCM.0000000000006534. Epub 2025 Feb 21.PMID: 39982178.

HIPÓTESIS

La hipótesis de este ensayo clínico es que el tratamiento durante 14 días con propranolol puede reducir la mortalidad hospitalaria en pacientes con TCE ingresados en UCI.

DISEÑO

El ensayo Prop-TCE en UCI es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y triple ciego, con dos grupos paralelos de tratamiento, para evaluar eficacia del propranolol frente a placebo en pacientes con TCE que requieren ingreso en la UCI.

Se ha diseñado un ensayo clínico de dos ramas, propranolol versus placebo, aleatorizado, triple ciego, multicéntrico, con una característica adaptativa consistente en la posibilidad de continuar el estudio en el subgrupo de pacientes que hayan precisado monitorizar la presión intracraneal (PIC). Para ello se realizará un análisis intermedio aproximadamente al año del inicio del estudio. En este análisis intermedio se realizará un análisis de futilidad global, y también se compararán dos subgrupos de pacientes: pacientes con PIC vs pacientes sin PIC, para detectar diferencias en la respuesta al tratamiento entre ellos. Si se observan diferencias relevantes entre los subgrupos, se recalcularía el tamaño muestral con los datos obtenidos con una modificación en los criterios de inclusión para incluir sólo pacientes del subgrupo con mayor respuesta, continuando el estudio con la misma estructura general.

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la mortalidad hospitalaria en pacientes con TCE que requieren ingreso en la UCI tras recibir 14 días de tratamiento con propranolol comparado con placebo

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el porcentaje de pacientes con TCE que presenten una buena evolución (Glasgow Outcome Scale Extended ≥ 5 puntos) tras recibir 14 días de tratamiento con propranolol comparado con placebo al mes y 6 meses tras el traumatismo
- Comparar la presencia de efectos adversos entre los dos grupos durante los 14 días que dura el tratamiento

SELECCIÓN DE SUJETOS.

Diseño y ámbito de estudio

El estudio se realizará en 6 hospitales españoles: Hospital Son Espases (Palma de Mallorca); Hospital 12 de Octubre (Madrid); Hospital Universitario de Toledo; Hospital Universitario de Burgos; Hospital Arnau Vilanova (Lleida); Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona).

Los pacientes con TCE que ingresen en dichos hospitales y que cumplan los criterios de inclusión/exclusión, serán aleatorizados para recibir propranolol o placebo, vía oral o por sonda nasogástrica.

Las dosis de propranolol son las que se utilizan habitualmente en UCI: se empieza con una dosis inicial de 10 mg cada 6 horas (40 mg/día) que se podrá aumentar hasta un máximo de 40 mg cada 4 horas (máximo 240 mg/día) en función de los valores de la tensión arterial y frecuencia cardíaca.

Criterios de inclusión/exclusión

Los pacientes candidatos a participar deberán cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 y menores de 80 años (ambos incluidos), que hayan sufrido un TCE moderado o grave (GCS 3-13) y requieran ingreso en UCI.
- Firma del consentimiento informado por parte del paciente o por su representante legal en caso de que el paciente no pueda hacerlo
- Antes de iniciar el ensayo, el paciente debe estar hemodinámicamente estable, definido como tener una presión arterial sistólica (TAS) igual o superior a 110 mmHg, presión de perfusión cerebral (PPC) igual o superior a 60 mmHg (en caso de pacientes con la PIC monitorizada) y frecuencia cardíaca (FC) igual o superior a 60 latidos por minuto. Se podrán incluir aquellos pacientes que tengan estos parámetros hemodinámicos con una dosis inferior de 0,10 mic/kg/min de noradrenalina base.
- Inicio del estudio durante las primeras 96 horas tras el traumatismo.

Criterios de exclusión:

- Edad igual o inferior a 17 años o superior o igual o superior a 81 años (ambos incluidos)
- Pacientes hemodinámicamente inestables, definido como presión arterial sistólica inferior o igual a 109 mmHg, presión de perfusión cerebral inferior o igual a 59 mmHg (en caso de pacientes con la PIC monitorizada) y frecuencia cardíaca inferior o igual a 59 latidos por minuto y que precisen noradrenalina base a dosis superior a 0,10 mic/kg/min.
- Ácido láctico superior a 2 mmol/L en el momento de la aleatorización.
- Pacientes que lleven más de 96 horas de evolución del TCE.
- Pacientes politraumatizados con un Injury Severity Score extracraneal superior a 18 puntos o AIS extracraneal ≥ 4 puntos en alguna región.
- Pacientes con TCE penetrante
- Enfermedad cardíaca preexistente que contraindique los beta bloqueantes como bloqueos cardíacos de primer, segundo o tercer grado que no lleven marcapasos definitivos; insuficiencia cardíaca definida como una fracción de eyección inferior al 40%.
- Pacientes en tratamiento domiciliario con digoxina, diltiazem o verapamil.

- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes previo al ingreso
- Asma o broncoespasmo preexistente.
- Pacientes con lesiones medulares
- Paciente con midriasis bilateral al ingreso
- Pacientes con mal pronóstico y cuya esperanza de vida sea inferior a 24 horas
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (se requiere realizar un test de embarazo antes de poder ser incluida en el ensayo clínico)
- Pacientes con intolerancia a alguno de los excipientes contenidos en las cápsulas de propranolol o placebo: lactosa, carboximetilcelulosa de calcio, gelatina (E441), estearato de magnesio, hipromelosa (E464), glicerol (E422), dióxido de titanio (E171), carmín (E120) o carboximetilcelulosa sódica.
- Pacientes en los que no se puede garantizar realizar un seguimiento al mes y 6 meses
- Pacientes con imposibilidad tomar la medicación por vía oral debido a problemas de deglución y en los cuales no está indicado el colocar una sonda nasogástrica
- Pacientes incluidos en otro ensayo clínico

PROCEDIMIENTOS

Una vez comprobado que el paciente cumpla con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y tras firmar el consentimiento informado por el propio paciente o por su familiar más cercano, el médico responsable del paciente asignará correlativamente el kit de tratamiento al paciente. El estudio se puede iniciar tan pronto como el paciente cumpla con todos los criterios de inclusión, pero siempre durante las primeras 96 horas después del traumatismo.

La dosis inicial de propranolol será de 10 mg cada 6 horas (mínimo 40 mg por día) por vía oral o por sonda nasogástrica. Los pacientes serán re-evaluados cada 24 horas para ajustar la dosis dependiendo de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Las dosis de propranolol/placebo se podrán aumentar para intentar conseguir una FC entre 60 y 100 lpm y una TAS entre 110 y 160 mmHg. La dosis máxima podrá ser de hasta 40 mg cada 4 horas (máximo 240 mg por día). El tratamiento con propranolol/placebo tendrá una duración de 14 días o hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento del paciente, lo que ocurra primero.

La frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistólica y la presión de perfusión cerebral del paciente se registrarán antes de administrar la dosis de propranolol/placebo. Los parámetros para no administrar la medicación incluyen presentar una frecuencia cardíaca igual o inferior a 59 lpm o presión arterial sistólica igual o inferior a 109 mmHg o presión de perfusión cerebral igual o inferior a 59 mmHg. Si el paciente, tras ser incluido en el estudio y haber recibido alguna dosis de la medicación del estudio, ha precisado iniciar algún soporte vasoactivo, se

podrá administrar la siguiente dosis de propranolol/placebo si se cumplen los parámetros hemodinámicos antes descritos y la dosis de noradrenalina base es inferior a 0,1 mic/kg/min.

En caso de que el paciente precise más tratamientos para el control de la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca, se adjunta un protocolo para homogeneizar el tratamiento entre los diferentes hospitales (Figura 1). Si tras finalizar el tratamiento de 14 días del estudio, el paciente presenta taquicardia y/o hipertensión arterial se puede continuar con este protocolo y queda a criterio de cada investigador el iniciar un betabloqueante. Se registrará su administración aunque se haya finalizado el periodo de 14 días del estudio.

Se hará un seguimiento de los pacientes al mes y los 6 meses tras el traumatismo. Este seguimiento será realizado por el neuropsicólogo contratado para el estudio quien a través de una llamada telefónica realizará las preguntas necesarias para obtener la puntuación del Glasgow Outcome Scale extendido (GOSE). Se define como final del estudio la visita de seguimiento a los 6 meses del traumatismo o previamente si el paciente fallece, lo que ocurra antes.

ALEATORIZACIÓN Y PREPARACIÓN DEL CIEGO

Se elaborará una lista de aleatorización para cada hospital. El código de aleatorización será conocido únicamente por el servicio de Farmacia de Hospital Son Espases

El Servicio de Farmacia de Son Espases será el encargado de elaborar y acondicionar las cápsulas de propranolol/placebo para 14 días de tratamiento para todos los hospitales. Los botes con propranolol/placebo serán enviados desde el Servicio de Farmacia de Son Espases a los Servicios de Farmacia de los hospitales participantes en el ensayo clínico. En cada hospital se dispondrá de un número limitado de tratamientos, que estarán numerados, y que se irán consumiendo de forma correlativa.

La elaboración de cápsulas y acondicionamiento se realizarán siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo del laboratorio de farmacotecnia y sus controles de calidad, autorizados previamente por la Agencia Española del Medicamento en la memoria técnica del estudio.

Durante todo el estudio se mantendrá el ciego para los investigadores, los pacientes y las personas encargadas de realizar el análisis estadístico.

Una vez que se compruebe que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y tras firmar el consentimiento informado por el propio paciente si está consciente o

por el familiar más cercano si el paciente está inconsciente, el médico responsable del paciente será el encargado de aleatorizar al paciente..

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Acontecimiento adverso es cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionado con los productos de investigación.

Se considera un acontecimiento adverso grave aquel que produce:

- la muerte del sujeto
- amenaza la vida
- produce incapacidad permanente o persistente.
- da lugar a hospitalización o prolonga la misma.

La recogida de acontecimientos adversos deberá llevarla a cabo el investigador del ensayo describiéndola según su duración, intensidad, frecuencia y relación de causalidad entre el tratamiento y el acontecimiento adverso.

- a. La duración se refiere al tiempo transcurrido desde la aparición del acontecimiento hasta su finalización.
- b. La intensidad se definirá según una escala de tres gradaciones: - Leve: momentánea, tolerada por el sujeto - Moderada: interfiere con la actividad normal del sujeto - Grave
- c. La frecuencia se definirá como: puntual, recurrente o persistente.
- d. La relación de causalidad se establecerá según la clasificación de Karch y Lasagna (Karch y cols. Clin Pharmacol Ther 1.977;21:247–254) en la que se definen las siguientes categorías:

Altamente probable:

- Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco.
- La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado.
- Mejora al interrumpir la administración del fármaco.
- Reaparece al administrarlo de nuevo.

Probable:

- Secuencia temporal razonable.
- Coincide con el esquema de reacciones adversas
- Mejora al interrumpir la administración del fármaco.
- No se explica por la situación clínica del sujeto.

Posible:

- Secuencia temporal razonable.
- Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas.
- Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.

Condicional:

- Secuencia temporal razonable.
- No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas.
- No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto.

No relacionada:

- No cumple ninguno de los criterios mencionados.

El investigador es responsable de notificar de forma inmediata al promotor los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor deberá notificar a la Agencia Española del Medicamento y al CEIm de referencia los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación. La notificación se llevará a cabo mediante el formulario de notificación de acontecimientos adversos recogido en el Cuaderno de Recogida de Datos de este protocolo.

Los acontecimientos adversos observados durante la realización del ensayo clínico, bien sea por el investigador o por el propio sujeto, deben ser registrados en el formulario de descripción de acontecimientos adversos. Este formulario se encuentra en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada participante en el estudio. Se registrarán todos los acontecimientos adversos independientemente de la relación de causalidad imputada. Los acontecimientos adversos no graves o que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio deberán ser notificados de forma tabulada en el informe anual y/o final del ensayo clínico.

Tratamiento de los acontecimientos adversos:

Se realizarán analíticas de control, para intentar detectar la aparición de los posibles efectos adversos. Se recogerá la sintomatología inesperada notificada por el paciente de forma espontánea o tras pregunta abierta (¿ha experimentado molestias desde la última visita?), y valorada por el investigador como posible efecto adverso. Se valorará la gravedad del efecto adverso y se aplicará el algoritmo de causalidad (Karch FE y Lasagna L 1977). Los

acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar relacionados con el tratamiento serán comunicados a las autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y al laboratorio en el menor tiempo posible. En caso de aparición de un acontecimiento adverso se tomarán las medidas de soporte necesarias para la recuperación y el mantenimiento dentro de la normalidad, de las constantes vitales del sujeto.”

APERTURA DE CÓDIGOS DE MEDICACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS.

Sólo en caso de complicación grave, se abrirá el código de aleatorización para desvelar el grupo de pertenencia del paciente.

Para diferenciar la medicación a estudio del placebo, en caso de ser necesario romper el ciego, el investigador responsable del paciente se pondrá en contacto telefónico con el investigador principal (Dr Pérez Bárcena), quien a su vez junto con la responsable de Farmacia del estudio (Dra Periañez) revisarán la lista de aleatorización para saber si un paciente ha recibido propranolol o placebo, y así comunicárselo al investigador responsable del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hará un análisis descriptivo de las variables basales para cada grupo de tratamiento, y se evaluará la comparabilidad entre ellos. Se realizará el análisis por intención de tratar y por protocolo. Aún a pesar de la aleatorización, se utilizará la regresión logística para estimar el efecto del propranolol y el placebo en la mortalidad, el GOSE al mes y a los 6 meses, dicotomizado en mala evolución (GOSE 1-4) y buena evolución (GOSE 5-8). Posteriormente también se analizarán los resultados empleando el “sliding dichotomy”, ajustando por variables pronósticas como la edad y el Glasgow Coma Scale basal.

Dado que la gravedad inicial de la lesión marcará de forma importante el estado final del paciente, independientemente de cualquier tratamiento, para valorar el efecto del propranolol también se analizará la eficacia empleando el “sliding dichotomy”. Según este análisis, los pacientes con una lesión inicial menos severa tienen que tener una mejor recuperación que aquellos con una lesión inicial más severa. Por ejemplo, se puede considerar como buena evolución una discapacidad moderada en un paciente para el que no se esperaba más que la muerte o discapacidad grave, y viceversa, considerar mala evolución una discapacidad moderada en un paciente con pronóstico inicial excelente. El objetivo de emplear este tipo de estadística es para aumentar la sensibilidad del análisis y ya ha sido empleado en ensayos clínicos de neurotraumatología (Skolnick BE; NEJM 2014; Wright WE; NEJM 2014).

Se realizará un análisis intermedio de futilidad de los pacientes incluidos durante el primer año según el cual si el límite superior del intervalo de confianza al 95% de la diferencia entre la proporción de pacientes muertos en cada uno de los grupos es inferior a 6%, y el cálculo de poder condicional es bajo (<20%), que indicará la probabilidad de obtener un valor de $p < 0,05$ al final del estudio, se planteará la detención del estudio por futilidad.

En este análisis intermedio también se analizará la respuesta al tratamiento entre el subgrupo de pacientes que precisaron la monitorización de PIC. Si se detecta una diferencia relevante entre ambos grupos (propranolol vs placebo), se planteará un nuevo cálculo muestral con los datos obtenidos del subgrupo más respondedor para continuar el estudio en los mismos términos generales, con criterios de inclusión que limiten la muestra al tipo de los pacientes del subgrupo más beneficiado. La decisión última será tomada por el Comité Experto de Monitorización de Datos que considerará cuidadosamente la decisión teniendo en cuenta, además, cómo se comportaron los criterios de terminación en el tiempo y teniendo en consideración todos los aspectos del estudio, incluida la toxicidad y otras variables finales.

TAMAÑO MUESTRAL

Estimamos que sería precisa una muestra de 536 pacientes, aleatorizados 1:1, para detectar una reducción del 33% en la mortalidad hospitalaria, estimada en 20%, con una potencia de 80%, asumiendo una probabilidad de error tipo I del 5% a dos colas. Incluye una inflación del 10% debido a no adherencia (retirada consentimiento, pérdida de seguimiento, o cambio de tratamiento) y un análisis intermedio de futilidad.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos recogidos para el estudio se identificarán con un código de manera que no se incluya información que pueda identificar al paciente, y sólo el médico investigador del estudio podrá relacionar los datos con el paciente y su historia clínica. No se relevará la identidad a ninguna otra persona, exceptuando a las autoridades sanitarias cuando así lo requieran por fuerza mayor o en caso de urgencia médica. Dicho código identificativo tendrá 4 cifras, de las cuales la primera identificará al centro participante y las otras 3 al paciente incluido en dicho centro de forma correlativa. El archivo que relacione los códigos con las identidades será guardado en una carpeta distinta a la de los datos del estudio en el ordenador del investigador principal de cada centro. Se seguirá la legislación vigente (LO 3/2018 de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales

FASES DEL PROYECTO:

- Definir el protocolo (Marzo-Abril 2025)
- Obtener la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (Mayo-Agosto 2025)
- Obtener la aprobación de los Comités Éticos (Septiembre-Noviembre 2025)
- Solicitar beca SEMICYUC (Octubre-Diciembre 2025)
- Solicitar beca de Mutua Madrileña (Junio 2026)
- Reclutamiento de pacientes y recogida simultánea de datos clínicos (Junio 2026-Junio 2027).
Los investigadores principales de cada hospital serán los encargados de explicar el estudio en los centros participantes, realizarán la aleatorización, petición del consentimiento informado y pautar el tratamiento. Supervisarán el estudio los hospitales participantes.
- Análisis intermedio de futilidad (Junio 2027). Este análisis será realizado por el estadístico del Hospital Son Espases (Dr G Frontera)
- La preparación del enmascaramiento (medicación/placebo) será realizada por el Servicio de Farmacia del hospital Espases (Dra L Periañez y un técnico de farmacia contratada por horas) e irán suministrando los tratamientos necesarios para cada hospital
- Para la recogida de datos se contratará una persona que actuarán como data manager para la gestión-manipulación de la gran cantidad de datos que se van a generar. Esta persona también realizará las tareas de monitorización y farmacovigilancia
- Obtención del GOSE al mes y 6 meses tras el TCE: serán realizados por el neuropsicólogo incluido en el proyecto.

PROTOCOLO PROP-TCE en UCI

Grupo tratamiento:

Propranolol 10 mg/6 H vo/SNG (40 mg/día)

Aumentar dosis para conseguir FC entre 60-100 lpm y TAS entre 110-160 mmHg hasta dosis máxima de propranolol de 40 mg/4 h vo/SNG (dosis máxima 240 mg/día)

Grupo placebo

- 1- La frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presión de perfusión cerebral se registrarán antes de administrar la dosis de propranolol/placebo.
- 2- Los parámetros para NO administrar la medicación incluyen:
FC≤59 lpm; TAS≤109 mmHg; PPC≤59 mmHg
- 3- Objetivos terapéuticos para aumentar las dosis de la medicación:
FC entre 60-100 lpm y TAS entre 110-160 mmHg
- 4- Si el paciente, tras ser incluido en el estudio precisa soporte vasoactivo (dosis de NAD<0,1 mic/kg/m) y cumple los parámetros hemodinámicos arriba descritos antes de administrar el propranolol/placebo, se podrán administrar la medicación del estudio.

- 1) Si persiste FC>100 lpm y TAS>160 mmHg, se puede usar:

Dexmedetomidina ev: 0,4-1,2 microgramos/kg/hora
Clonidina 0,15 mg/12 h vo/SNG

- 2) Si persiste solo TAS>160 mmHg se puede usar:

Amlodipino 5-10 mg/12-24 H vo/SNG
Captopril 25-50 mg/6 H vo/SNG
Perfusiones de urapidil o clevidipino

- 3) Si persiste solo FC>110 lpm se puede usar:

Ivabradina 5-7,5 mg/12 H vo/SNG

- 1) Si persiste FC>100 lpm y TAS>160 mmHg, se puede usar:

Dexmedetomidina ev: 0,4-1,2 microgramos/kg/hora
Clonidina 0,15 mg/12 h vo/SNG

- 2) Si persiste solo TAS>160 mmHg se puede usar:

Amlodipino 5-10 mg/12-24 H
Captopril 25-50 mg/6 H
Perfusiones de urapidil o clevidipino

- 3) Si persiste solo FC>110 lpm se puede usar:

Ivabradina 5-7,5 mg/12 H vo/SNG

*Si tras finalizar el tratamiento de 14 días del estudio, el paciente presenta taquicardia y/o hipertensión arterial se puede continuar con este protocolo y queda a criterio de cada investigador el iniciar un betabloqueante. Se registrará su administración en el cuaderno de recogida de datos aunque haya finalizado el periodo de 14 días del estudio.