

Hipotermia para la hipertensión intracraneana refractaria después de un trauma craneoencefálico severo

William A. Flórez^{1,2}, Leidy Tatiana Tovar², Miguel A. Duran², Edgard F. Laiseca²

¹Departamento de urgencias ESE CAMU Iris López Duran, San Antero-Córdoba, Colombia.

²Universidad Surcolombiana, Neiva-Huila, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Revisar sistemáticamente la evidencia que tiene la inducción de hipotermia en la hipertensión endocraneana traumática refractaria.

Criterios de inclusión: Ensayos clínicos aleatorizados que incluyan a: pacientes mayores de 12 años, haber sufrido un traumatismo craneal grave (Glasgow < 8) con hipertensión intracraneana y que se les haya inducido hipotermia terapéutica.

Métodos: Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE, the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); PubMed, HINARI, EMBASE; Cochrane Injuries group y lista de referencia de los artículos.

Resultados: La mortalidad disminuyó en los pacientes en que se usó la inducción de hipotermia comparados con el grupo control (RR 0,82, IC del 95%: 0,7-0,95 p= 0,008), el grupo inducción de hipotermia muestra una disminución de los desenlaces neurológicos no favorables (estado vegetativo y coma, GOS-E 1-3) frente al control (RR 0,81, IC del 95%: 0,75 a 0,88 p= <0,00001).

Conclusiones: Los pacientes con trauma craneoencefálico e hipertensión endocraneana refractaria se beneficiarían con el uso de hipotermia terapéutica, aunque se necesitan más estudios de buena calidad para extraer conclusiones definitivas.

Palabras clave: Trauma Craneoencefálico; Hipotermia; Pronostico; Cuidado Crítico

ABSTRACT

Objectives: To systematically review published evidence on the induction of mild hypothermia for refractory traumatic intracranial hypertension.

Methods: A thorough search was conducted of MEDLINE, the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); PubMed, HINARI, EMBASE; Cochrane Injuries group and the reference lists of articles, looking for randomized clinical trials that assessed mortality and morbidity in patients, 12 years old and older, who had suffered a severe traumatic brain injury (Glasgow coma scale < 8), had intracranial hypertension, and had mild hypothermia intentionally induced.

Results: Mortality was reduced in patients treated with mild hypothermia relative to controls (RR 0.82, 95% CI: 0.70- 0.95; p = 0.008). Similarly, hypothermia induction was associated with a decreased rate of unfavorable neurological outcomes (vegetative state, coma, GOS-E 1-3) (RR 0.81, 95% CI 0.75 to 0.88; p < 0.001).

Conclusions: Available evidence suggests that traumatic brain injury patients with refractory intracranial hypertension may benefit from therapeutic hypothermia. However, more methodologically-robust studies are needed.

KEY WORDS: Traumatic Brain Injury; Hypothermia; Prognosis; Critical Care

INTRODUCCIÓN

El trauma craneoencefálico es un serio problema de salud pública que ha tomado gran importancia en el ámbito socioeconómico de todas las regiones del mundo. Se estima que 57 millones de personas han sido hospitalizadas alrededor del globo con algún grado de traumatismo encefalocraneano, al menos 10 millones resultan en una hospitalización prolongada cada año¹. En Europa es la principal causa de discapacidad laboral y funcional de forma permanente en personas jóvenes (menores de 40 años) y los costos anuales exceden los 33 mil millones de euros, es decir, aproximadamente 37.5 mil millones de dólares^{2,9,19,22}.

Estadísticamente se ha demostrado que el traumatismo craneoencefálico ha crecido a un ritmo acelerado y a pesar de ello, se ha visto poco representado en la investigación biomédica en comparación de otros problemas como el cáncer o la enfermedad coronaria²².

Se han propuesto varias medidas terapéuticas para el

tratamiento de la hipertensión intracraneana post-traumática refractaria al tratamiento con medidas directas e indirectas de control de la hipertensión intracraneana, entre otras, el drenaje de LCR a través de un catéter que sirve también para el monitoreo de la presión intracraneana (PIC), el uso de craniectomía descompresiva como último recurso y la inducción de hipotermia relativa o también llamada hipotermia moderada, que se da con una temperatura corporal entre 32° y 35°C^{3,12,17,27}.

El uso de la hipotermia sería una buena opción en este tipo de pacientes. Algunos estudios muestran un beneficio de la inducción temprana como tratamiento profiláctico de la hipertensión endocraneana refractaria secundaria a traumatismo cerebral, sin embargo, otros ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la efectividad de la hipotermia como neuroprotector fueron juzgados como de alta calidad y de muy bajo riesgo de sesgo, es decir, estudios con buena calidad metodológica en cuanto a aleatorización, cegamiento, evaluación de desenlaces y con datos completos, han mostrado un desenlace desfavorable cuando se aplica esta intervención^{6,7,15,16,23}.

Nosotros conducimos una revisión sistemática que

William A. Flórez

william-florez@hotmail.com

nos muestre la evidencia científica que hay acerca de la hipotermia inducida como parte del protocolo de manejo de la hipertensión endocraneana refractaria en el marco de un paciente con un trauma craneoencefálico severo, ya que, su uso rutinario no ha sido estandarizado, sin embargo, se utiliza como método de rescate en algunas unidades de cuidado intensivo (UCIs), pero sus efectos en el desenlace del paciente han sido limitados^{8,25}.

MÉTODOS

El esquema que se siguió fue de acuerdo a las recomendaciones de metaanálisis y revisiones sistemáticas de la declaración QUORUM y PRISMA, para la presentación de revisiones sistemáticas, metaanálisis, y el manual Cochrane de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se realizó el registro de la revisión sistemática en PROSPERO con el número de registro CRD 42018085708.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED (hasta 2017); Registro Especializado Cochrane Injuries Group (hasta 2017); Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (The Cochrane Library) (hasta 2017); MEDLINE (Ovid) hasta 2017; EMBASE (Ovid); PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>] (hasta 2017); los criterios de búsqueda fueron ensayos clínicos aleatorizados en pacientes mayores de 12 años con trauma craneoencefálico severo (Glasgow <8) en donde se compare la inducción de hipotermia relativa con un grupo control, en pacientes con hipertensión endocraneana refractaria y que evalúe la mortalidad y el pronóstico. La búsqueda se construyó usando términos y descriptores del Medical Subject Heading (MeSH), todos combinados con operadores booleanos.

Criterios de búsqueda

En forma separada, se tamizaron los artículos utilizando los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 12 años de edad,
2. trauma craneoencefálico severo (escala de Glasgow ≤ 8),
3. pacientes con hipertensión endocraneana (PIC >20mmHg) refractaria,
4. evaluación de mortalidad y pronóstico que presenten un intervalo de confianza del 95%. La evaluación de riesgo de sesgo se realizó en conformidad con el manual Cochrane de revisiones sistemáticas y meta-análisis en el capítulo 10¹⁰ (anexo 1).

Extracción, manejo y análisis estadístico de los datos

Se extrajeron los siguientes datos: mortalidad, pronóstico (buen pronóstico y mal pronóstico). Se contactaron a los autores por datos faltantes. Las dudas se aclararon mediante consulta a experto en metodología de la investigación. El análisis estadístico se realizó a través del riesgo relativo con la metodología Mantel-Haenszel para variables dicotómicas con un modelo de análisis de efecto fijado calculado mediante el software Review Manager 5.3. La heterogeneidad se evaluó mediante el cálculo de Chi cuadrado (I^2), siendo por encima del 50% una alta heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis.

Evaluación de riesgo de sesgo

Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas por 2 autores de manera independiente, de acuerdo a los lineamientos del manual Cochrane para revisiones sistemáticas (Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.3 [actualizada en octubre de 2016] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. (<http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>).

Los siguientes dominios fueron evaluados y ubicados en las siguientes categorías dependiendo de su validez y del riesgo de sesgo en: “bajo riesgo de sesgo”, “riesgo de sesgo no claro” o “alto riesgo de sesgo”:

- Generación de secuencia;
- Ocultación de la asignación;
- Cegamiento;
- Datos incompletos de los resultados;
- Reporte selectivo de los resultados y otros tipos de sesgo.

RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda sistemática de la información siguiendo nuestra estrategia se identificaron 858 citas bibliográficas, de las cuales 20 se consideraron potencialmente elegibles sobre la base de título o el resumen, o ambos, y se obtuvieron los textos completos. Después de una revisión del texto completo, 13 ensayos se consideraron elegibles y 10 reunieron los criterios de inclusión para la revisión (graf. 1 y anexo A y B).

Se evaluó el riesgo de sesgo para los distintos estudios escogidos mediante la metodología descrita y se encontró que el 60% de los estudios presenta alto riesgo de sesgo de reporte selectivo, el 40% por el manejo de la información faltante, 20% de generación de secuencia, 10% alto riesgo de sesgo de asignación y otros tipos de sesgo. Ningún estudio tuvo algún riesgo de sesgo en cuanto al cegamiento (graf. 2). Dos de los estudios ele-

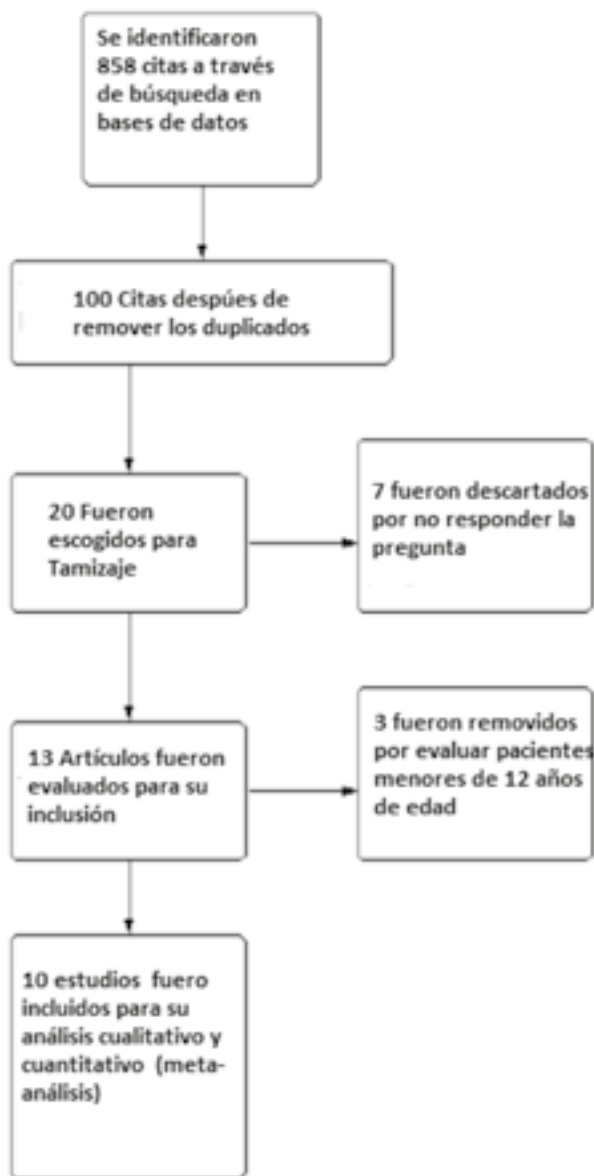


Gráfico 1: Diagrama de flujo búsqueda: muestra los pasos de la búsqueda y selección de estudios incluidos en la revisión.

gidos parecen estar libres de sesgo (Liu et al. 2006 y Lee et al. 2010)³ (graf. 3).

Se escogieron 10 estudios para el análisis final, que involucran 1697 pacientes. En todos los estudios se evaluaron los desenlaces a 6 meses mediante la escala de Glasgow Evolutiva. Encontrándose un gran impacto en la reducción de la mortalidad en pacientes en quienes se usó inducción de hipotermia comparado con el grupo control (RR 0,82, IC del 95%: 0,70-0,95 $p=0,008$), no hubo evidencia de heterogeneidad estadística entre los estudios ($X^2=4,7$, $df=9$ $I^2=0\%$) por lo que las conclusiones no se verán afectadas por este fenómeno (tabla 1 y graf. 4).

El protocolo de cuidado crítico basado en inducción de hipotermia muestra una disminución de los desenlaces

neurológicos no favorables (estado vegetativo y coma, GOS-E 1-3) frente a uno basado en normotermia (RR 0,81, IC del 95%: 0,75 a 0,88 $p<0,00001$), sin embargo, el análisis estadístico mostró alto índice de heterogeneidad ($X^2=19,76$, $df=9$ $I^2=54\%$) utilizando un modelo de efecto aleatorizado (tabla 2 y 3, graf. 5 y 6).

DISCUSIÓN

A través de los años se ha ahondado en el campo de la investigación y en la práctica clínica el uso de posibles neuroprotectores para diversas entidades, tales como el paro cardiorrespiratorio, accidentes cerebrovasculares y la lesión cerebral traumática. Encontrando una posibilidad para usar como neuroprotector la inducción de hipotermia, la cual se utiliza con el fin de mitigar los efectos de los eventos metabólicos ocurridos durante la lesión secundaria²⁷.

Muchos resultados han sido controversiales, ya que hay quienes afirman que este método de neuroprotección tiene potenciales beneficios para la prevención de lesión secundaria tras sufrir un traumatismo craneoencefálico, mostrando disminución de la PIC (presión intracraneana) y mejorando otros parámetros que impactan en la mortalidad⁴.

En diversos ensayos clínicos aleatorizados se encontró que la hipotermia aplicada en pacientes con hipertensión endocraneana refractaria al manejo inicial mostraba beneficios en cuanto a la mortalidad, recobramiento del estado funcional y estancia en unidad de terapia intensiva^{2,14,21,27}, resultados que contrastan con los obtenidos en 4 estudios en los cuales no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre uso de un protocolo de cuidado crítico basado en la inducción de hipotermia comparado con el cuidado estándar^{6,11,21,24}.

En el año 2017 fue publicada en la Cochrane library una revisión sistemática (Lewis y cols.)¹³, donde fueron incluidos 37 estudios donde se comparó el uso de hipotermia con el mantenimiento de normotermia en niños y adultos (sin límite de edad) que requirieron hospitalización posterior a un trauma craneoencefálico. En esta revisión no se discriminó la severidad del trauma y se incluyeron estudios donde se evaluaba esta técnica en pacientes con TCE moderado o grave, donde encontraron que la terapéutica con inducción de hipotermia sería beneficiosa en pacientes con lesión cerebral traumática. Sin embargo, los estudios incluidos `pseían una calidad científica baja ya que presentaron diversos errores metodológicos, ya sea por variables de confusión o por inconsistencias en el reporte.

En una revisión sistemática publicada en la revista Critical Care se evidencia un incremento en la apari-

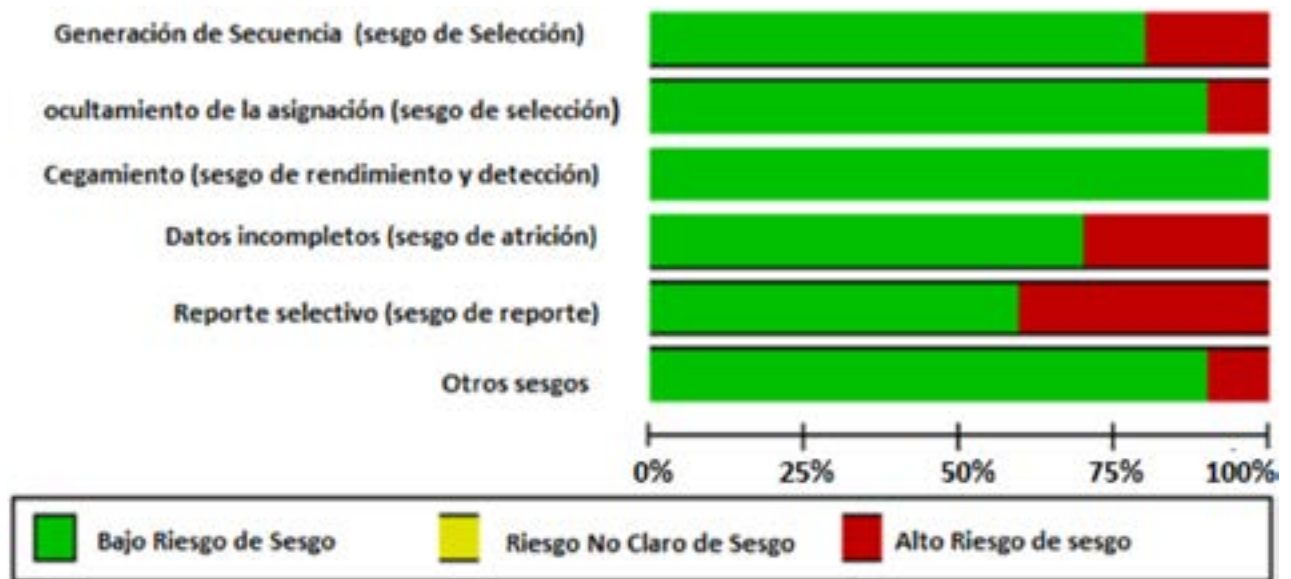


Gráfico 2: Gráfico de riesgo de sesgo: resumen de los juicios de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

TABLA 1: COMPARACIÓN: HIPOTERMIA VS. NO HIPOTERMIA

Subgrupo	Estudios	Pacientes	Método Estadístico	RR
1.1 Mortalidad	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,82 [0,70, 0,95]
1.2 Pronóstico No Favorable	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,88 [0,80, 1,12]
1.3 Pronóstico Favorable	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1,83 [1,60, 2,10]

TABLA 2: COMPARACIÓN HIPOTERMIA VS. NO HIPOTERMIA. DESENLAJE: PRONÓSTICO NO FAVORABLE

Subgrupo	Estudios	Pacientes	Método Estadístico	RR
Muerte/estado Vegetivo (GOS E 1-2)	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,81 [0,70, 0,95]
Discapacidad Grave (GOS E 3-4)	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,88 [0,80, 1,12]

TABLA 3: HIPOTERMIA VS. NO HIPOTERMIA, OUTCOME: 1.3 PRONÓSTICO FAVORABLE

Subgrupo	Estudios	Pacientes	Método Estadístico	RR
Discapacidad Moderda (GOS E 5-6) Buena Recuperación	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1,2 [0,90, 1,44]
	10	1697	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1,6 [1,17-2,48]

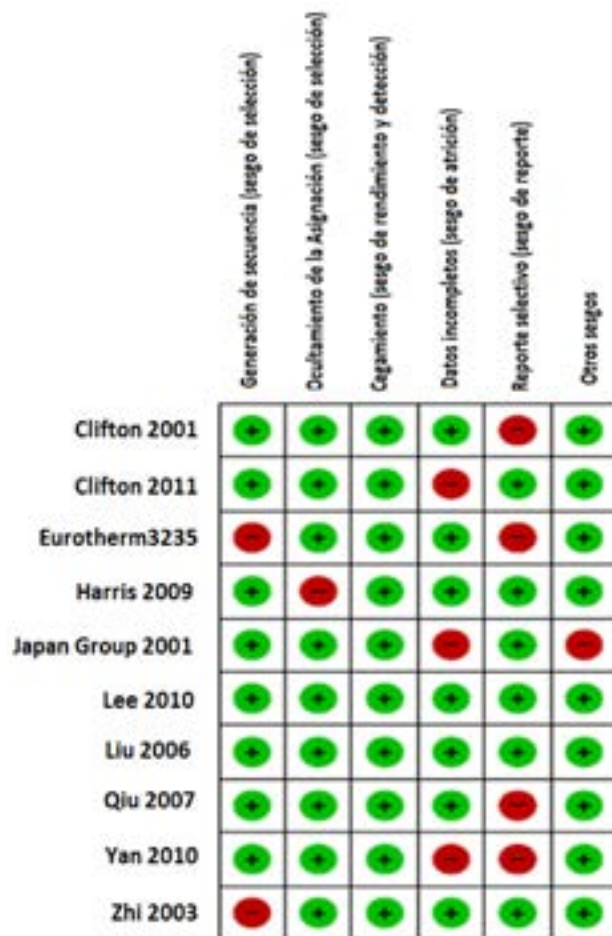


Gráfico 3: Resumen de riesgo de sesgo: resumen del juicio de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

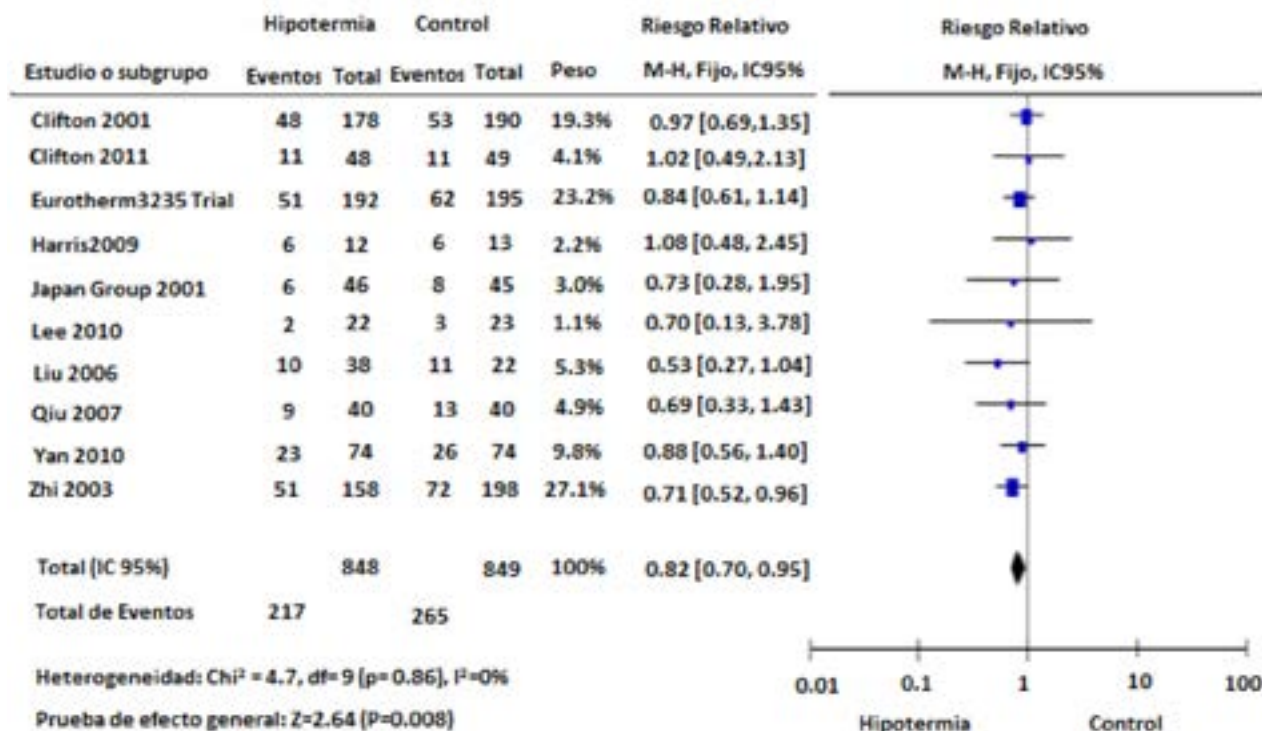


Gráfico 4: Hipotermia vs. No Hipotermia, Desenlace: 1.1 Mortalidad.

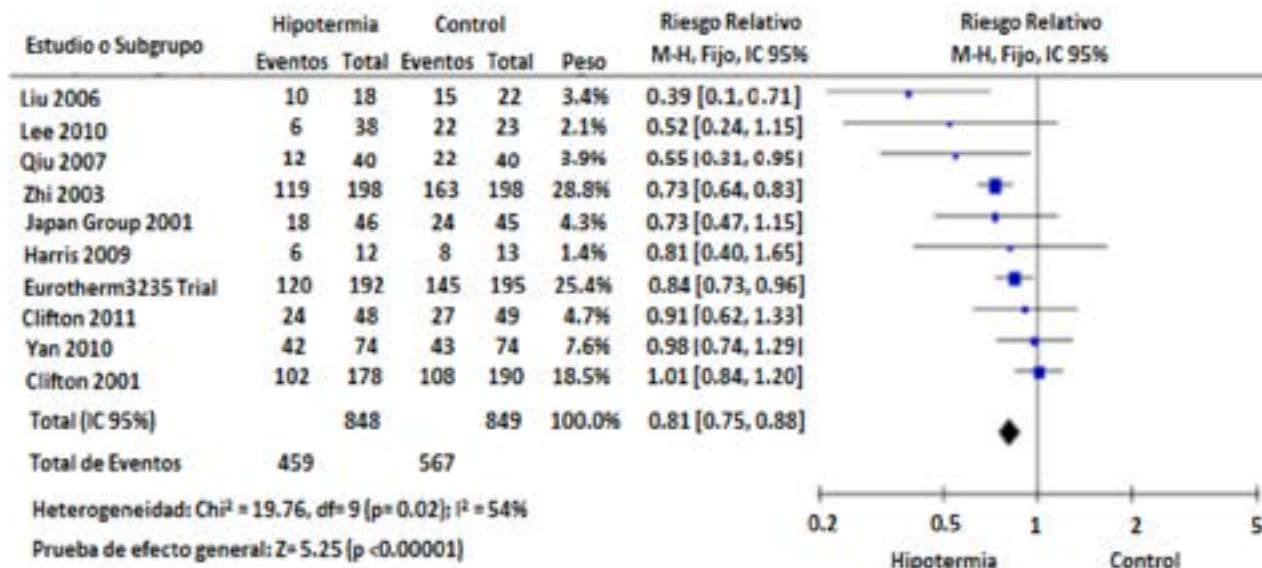


Gráfico 5: Hipotermia vs. No Hipotermia, Desenlace: 1.2 Pronóstico No Favorable.

ción de neumonía asociada a la terapia, desenlace que no fue evaluado en nuestra revisión⁷. Clifton et al. (2011) mostraron que episodios de aumento de la PIC fueron significativamente más frecuentes en el grupo de hipotermia que en el grupo de normotermia. Por el contrario 2 estudios (Polderman et al., 2002²⁰; Zhi et al., 2003) mostraron a la hipotermia con efectos positivos sobre el descenso de PIC. En estos estudios la administración se adaptó individualmente, con enfriamiento hasta que la PIC fuera normalizada. El estudio

negativo de Clifton et al. (2011) y el estudio positivo de Zhi et al. (2003) usaron recalentamiento a iguales tasas, pero tuvo resultados contradictorios con respecto a los niveles de PIC.

En el año 2015 fue publicado en New England journal of medicine, el estudio hipotermia Eurotherm3235, en el cual se comparó la hipotermia inducida (temperatura de 32 a 34°C) versus el cuidado estándar, mostrando una reducción significativa en el grupo donde se utilizó hipotermia acompañada del protocolo estándar de

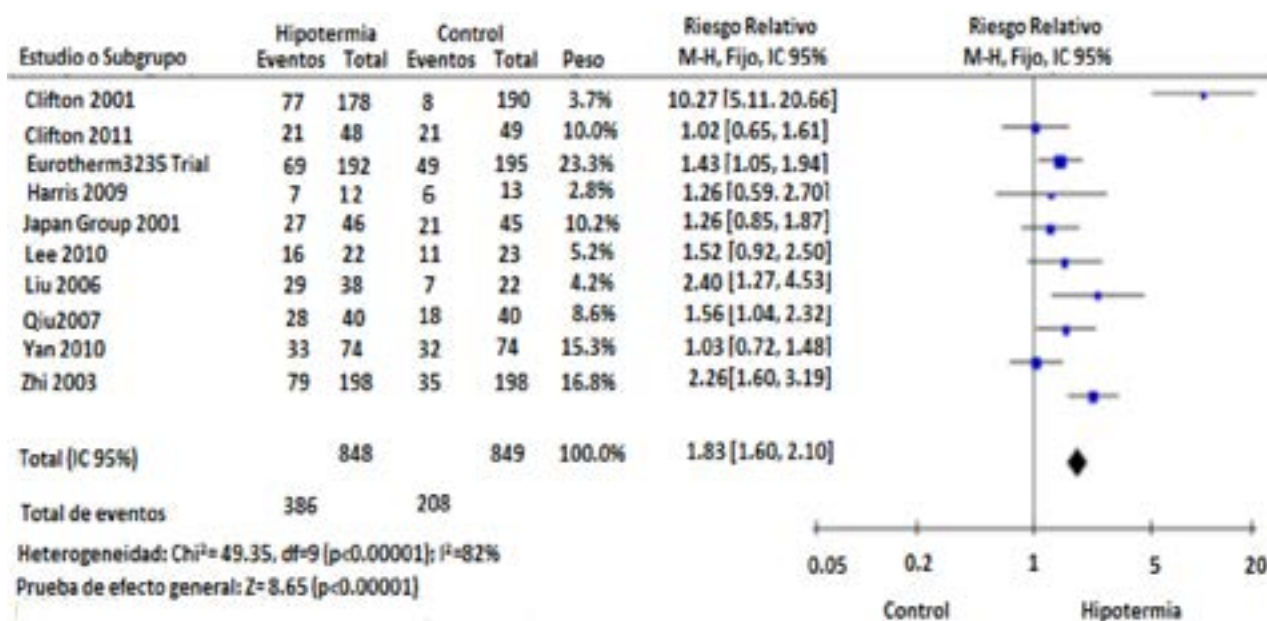


Gráfico 6: Hipotermia vs. No Hipotermia, Desenlace: 1.3 Pronóstico Favorable.

cuidado neurocrítico, sin embargo, esta intervención no tuvo impacto en el desenlace funcional, en comparación con los pacientes que recibieron cuidados neurocríticos estándar³.

LIMITACIONES

Los trabajos muestran gran variación entre los protocolos utilizados en relación al método de enfriamiento, tiempo de enfriamiento y recobramiento de la temperatura, como así también la variación y definición de la hipotermia. También se evidenciaron diferencias con el tiempo de seguimiento que osciló entre 3 y 6 meses. Otros puntos débiles fueron la existencia de pocos estudios clínicos aleatorizados de calidad, la gran heterogeneidad de pacientes que ingresan al protocolo de hipo-

termia terapéutica, en muchos de los estudios no se hace mención a qué tratamiento para control de presión intracraneana se recurrió, no discrimina a quienes se les realizó craniectomía descompresiva antes o después del protocolo de hipotermia terapéutica.

CONCLUSIONES

Los pacientes con hipertensión endocraneana secundaria a traumatismo craneal grave se beneficiarían de la hipotermia en términos de mortalidad y disminución de desenlaces neurológicos adversos; sin embargo, hay mucha heterogeneidad entre los estudios y el nivel de evidencia presenta moderada calidad (ver gráfico Grade anexo C). Se necesitan más ensayos clínicos de calidad y se debe fijar un protocolo unificado de inducción a la hipotermia.

ANEXO A: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

((("Craniocerebral Trauma"[MAJR] OR (cerebral trauma[ti] OR craniocerebral trauma[ti] OR (craniocerebral injured[ti] OR craniocerebral injuries[ti] OR craniocerebral injury[ti]) OR (head injured[ti] OR head injures[ti] OR head injuries[ti] OR head injury[ti]) OR (brain injure[ti] OR brain injured[ti] OR brain injured[ti] OR brain injuries[ti] OR brain injury[ti] OR brain injury,[ti]) OR brain trauma[ti] OR head trauma[ti] OR (skull fracture[ti] OR skull fractures[ti]) OR (intracranial injuries[ti] OR intracranial injury[ti]) OR (intracranial hematoma[ti] OR intracranial hematomas[ti]) OR (intracranial haematoma[ti] OR intracranial haematomas[ti] OR intracranial haematomata[ti])) OR ((intracranial hemorrhage[ti] OR epidural hematoma[ti] OR epidural haematoma[ti] OR epidural hemorrhage[ti] OR subdural hematoma[ti] OR subdural haematoma[ti] OR subdural hemorrhage[ti] OR subdural haemorrhage[ti] OR extradural hematoma[ti] OR extradural haematoma[ti] OR extradural hemorrhage[ti] OR extradural haemorrhage[ti] OR intracranial lesions[ti] OR brain lesions[ti] OR neurological lesions[ti] OR cerebral oedema[ti] OR cerebral edema[ti] OR brain oedema[ti] OR brain edema[ti]) AND (accident[ti] OR (trauma[ti] OR trauma'[ti] OR trauma's[ti] OR traumacad[ti] OR traumacel[ti] OR

traumacort[ti] OR traumadex[ti] OR traumae[ti] OR traumafusin[ti] OR traumagenic[ti] OR traumainduced[ti] OR traumal[ti] OR traumaline[ti] OR traumamic[ti] OR traumamyoplasty[ti] OR trauman[ti] OR traumanase[ti] OR traumanetwork[ti] OR traumanetworkd[ti] OR traumanezwerk[ti] OR traumanezwerkd[ti] OR traumanni[ti] OR traumaology[ti] OR traumaphobia[ti] OR traumaphobia'[ti] OR traumaregister[ti] OR traumaregistertraumanetwork[ti] OR traumaroo[ti] OR traumas[ti] OR traumas'[ti] OR traumascan[ti] OR traumastat[ti] OR traumastation[ti] OR traumastem[ti] OR traumasurgery[ti] OR traumat[ti] OR traumata[ti] OR traumatal[ti] OR traumatalc[ti] OR traumatic[ti] OR traumatic'[ti] OR traumatica[ti] OR traumatical[ti] OR traumatically[ti] OR traumaticam[ti] OR traumaticity[ti] OR traumatico[ti] OR traumaticrupture[ti] OR traumatictricuspid[ti] OR traumaticum[ti] OR traumaticus[ti] OR traumatims[ti] OR traumatin[ti] OR traumatio[ti] OR traumatiology[ti] OR traumatiques[ti] OR traumatisation[ti] OR traumatische[ti] OR traumatised[ti] OR traumatisierung[ti] OR traumatising[ti] OR traumatism[ti] OR traumatisme[ti] OR traumatismos[ti] OR traumatisms[ti] OR traumatizatio[ti] OR traumatization[ti] OR traumatizations[ti] OR traumatize[ti] OR traumatized[ti] OR traumatizer[ti] OR traumatizing[ti] OR traumatizm[ti] OR traumato[ti] OR traumatogenesis[ti] OR traumatogenic[ti] OR traumatogenicity[ti] OR traumatoic[ti] OR traumato[ti] OR traumatologia[ti] OR traumatologic[ti] OR traumatologica[ti] OR traumatological[ti] OR traumatologically[ti] OR traumatologico[ti] OR traumatologie[ti] OR traumatologique[ti] OR traumatologist[ti] OR traumatologist's[ti] OR traumatologists[ti] OR traumatologo[ti] OR traumatology[ti] OR traumatologyand[ti] OR traumaton[ti] OR traumatoneurological[ti] OR traumatophilic[ti] OR traumatosis[ti] OR traumatotherapy[ti] OR traumatric[ti] OR traumaumatic[ti] OR traumax[ti] OR (injur[ti] OR injure[ti] OR injured[ti] OR injured'[ti] OR injured's[ti] OR injureis[ti] OR injurer[ti] OR injurers[ti] OR injures[ti] OR injurie[ti] OR injuried[ti] OR injurier[ti] OR injuries[ti] OR injuries'[ti] OR injuriesat[ti] OR injuriesconflicts[ti] OR injurin[ti] OR injuring[ti] OR injurious[ti] OR injurious'[ti] OR injuriousness[ti] OR injuris[ti] OR injurles[ti] OR injurof[ti] OR injurous[ti] OR injurt[ti] OR injurues[ti] OR injury[ti] R injury'[ti] OR injury's[ti] OR injurya[ti] OR injured[ti] OR injuryimpact[ti] OR injuring[ti] OR injuryproducing[ti] OR injurytrends[ti])))) AND systematic[ti] AND ("fever"[MeSH Terms] OR "fever"[All Fields] OR "hypothermia"[All Fields])

ANEXO B: ESTUDIOS INCLUIDOS

CLIFTON 2001

Métodos	RTC multicéntricos.
Participantes	392 pacientes de 16 a 65 años con coma después de trauma cerrado de cráneo quienes de aleatorizado en tratados con hipotermia (33°C) con 6 horas posterior al trauma y manteniéndola por 48 horas; y pacientes con normotermia.
Intervenciones	Enfriamiento sistémico con temperatura vesical de 33°C mediante aplicación de hielo, lavado gástrico con líquidos fríos, sistema de enfriamiento con el fin de mantener temperatura corporal entre 32°C y 34°C por 72 horas.
Evolución	valorado con la escala GOS-E a 6 meses.

CLIFTON 2011

Métodos	RCT multicéntricos
Participantes	392 pacientes de 16 a 45 años con coma después de trauma cerrado de cráneo quienes de aleatorizado en tratados con hipotermia (33°C) con 6 horas posterior al trauma y manteniéndola por 48 horas; y pacientes con normotermia.
Intervenciones	Hipotermia sistémica con medios físicos (32° a 34°C). calentamiento a razón de 0,5°C/ 2 horas.
Evolución	valorado con la escala GOS-E a 6 meses.

HARRIS 2009

Métodos	RCT
Participantes	26 pacientes con trauma craneoencefálico, Glasgow de ingreso <8, mayores de 18 años. quienes se le aplicó hipotermia (60) y grupo control (58).
Intervenciones	medios físicos y líquidos fríos hasta alcanzar una temperatura intracraneal de 33°C mantenida por 24 horas y revertida a razón de 0,5°C/hora.
Evolución	GOS-E a 6 meses
Notes	el tiempo de inducción de hipotermia es de 24 horas, es muy corto.

JAPAN GROUP 2001

Métodos	RTC prospectivo.
Participantes	91 pacientes con trauma craneoencefálico severo con escala de coma de Glasgow de ingreso <8 con PIC entre 25mmHg se divide en 2 grupos: hipotermia (grupo HT, 45 pacientes) y normotermia (grupo NT, 46 pacientes).
Intervenciones	Hipotermia inducida a pacientes a través de instilación de solución salina fría por sonda Nasogástrica, manteniendo temperatura de 33,5°-34,5°C por 48 horas. Normotermia: Mantenimiento de temperatura entre 36,5°-37,5°C con medios físicos por 5 días.
Evolución	Evaluó a 3 meses posterior al trauma; con GOS así: 1 mortalidad, 2 o 3 pronóstico desfavorable, 4 o 5 pronóstico favorable.

LEE 2010

Métodos	RCT
Participantes	45 pacientes con trauma craneano entre 12 y 70 años de edad con GOS entre 4 y 8. hipotermia 22 y control 23.
Intervenciones	medios físicos y líquidos fríos hasta alcanzar una temperatura corporal de 33°C.
Evolución	GOS-E a 3 meses.
Notes	no se conoce el tiempo de mantenimiento de la hipotermia, ni la tasa de calentamiento aplicada. se excluyeron pacientes con GOS de 3.

LIU 2006

Métodos	RCT
Participantes	32 pacientes con traumata encefálica y glasgow de ingreso menor de 8, entre 19 y 65 años de edad.
Intervenciones	líquidos fríos y temperatura ambiental hasta temperatura rectal entre 33° y 35°C.
Evolución	GOS-E a 6 meses.
Notes	los pacientes recibieron craniectomía antes del tratamiento.

QIU 2007

Métodos	RCT
Participantes	80 pacientes con trauma encefálico y glasgow de ingreso menor de 8, entre 19 y 65 años de edad.
Intervenciones	Líquidos fríos y temperatura ambiental hasta temperatura cerebral entre 33° y 35°C por 4 horas.
Evolución	GOS-E a 6 meses
Notes	Los pacientes recibieron craniectomía antes del tratamiento.

YAN 2010

Métodos	RCT
Participantes	148 pacientes con trauma craneoencefálico severo entre los 18 y 64 años de edad
Intervenciones	Enfriamiento sistémico a 32°C por 72 horas. calentamiento espontáneo.
Evolución	GOS-E a 3 meses.
Notes	Significancia estadística en términos de valores de p NR en mortalidad y complicaciones.

ZHI 2003

Métodos	RCT
Participantes	396 pacientes con trauma craneoencefálico severo entre los 15 y 65 años de edad.
Intervenciones	Enfriamiento sistémico para temperatura rectal entre 32° y 33°C. Recobramiento de la normotermia a razón de 1°C cada 4 horas cuando la presión intracraneana este normal por 24 horas.
Evolución	GOS-E a 6 meses.
Notes	Aleatorización no clara.

ANEXO C: RESUMEN DE CALIDAD DE EVIDENCIA (GRADE PRO ACCP)

Pregunta: es útil emplear la hipotermia en la lesión traumática de cráneo?											
Evaluación de la calidad							Resumen de hallazgos				
Participantes (estudios) Seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecticidad	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad general de la evidencia	Tasa de eventos en el estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con control	Con hipotermia		Riesgo con control	Diferencia de riesgo con hipotermia (95% CI)
Mortalidad (Resultado crítico, determinado por la escala de GOS-E)											
1697 (10 estudios) 6 meses	Sin riesgo de sesgo	Sin inconsistencia seria	Sin indirecticidad seria	Sin imprecisión seria	No detectada	⊕⊕⊕⊕ ALTA	265/849 (31.2%)	217/848 (25.6%)	RR Rango de 0.7 a 0.95	No estimable	-
Pronóstico No Favorable (Resultado crítico, determinado por la escala de GOS-E1)											
1697 (10 estudios) 6 meses	Serio ²	Sin inconsistencia seria	Sin indirecticidad seria	Sin imprecisión seria	No detectada	⊕⊕⊕⊖ MODERADO ² debido a riesgo de sesgo	567/849 (66.8%)	459/848 (54.1%)	RR Rango de 0.75 a 0.88	Estudio de población No estimable	-
Pronóstico Favorable (Resultado crítico, determinado por la escala de GOS-E1)											
1697 (10 estudios) 6 meses	Serio ²	Sin inconsistencia seria	Sin indirecticidad seria	Sin imprecisión seria	No detectada	⊕⊕⊕⊖ MODERADO ² debido a riesgo de sesgo	208/849 (24.5%)	386/848 (45.5%)	RR Rango de 1.6 a 2.1	Estudio de población No estimable	-

¹Escala de Glasgow Evolutivo: 1. Mortalidad; 2. Estado Vegetativo; 3-4. Discapacidad Severa; 5-6. Discapacidad Moderada; 7-8. Buena Recuperación.
²Alto riesgo de Sesgo de Reporte selectivo y de datos incompletos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcon JD, Rubiano AM, Chirinos MS, Valderrama A, Gich I, Bonfill X et al. Clinical practice guidelines for the care of patients with severe traumatic brain injury: a systematic evaluation of their quality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Aug;75(2):311-9.
- Andrews PJ, Sinclair L, Rodriguez A, Harris B, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2015;1-10. [DOI: 10.1056/NEJMoa1507581]
- Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 367: 2471-81.
- Chiu N, Hinson H. Future Directions for Hypothermia following Severe Traumatic Brain Injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:768-774.
- Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-63.
- Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II). *Lancet Neurol* 2011;10:131-139.
- Crossley S, Reid J, McLatchie R, Judith Hayton, Clark C, MacDougall M, Andrews P. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Critical Care* 2014, 18:R75.
- Ghajar J: Traumatic brain injury. *Lancet* 2000, 356:923-929.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:718-79.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
- Lee H, Lee HC, Chuang HC, Cho DY, Cheng KF, Lin PH, Chen CC. Applying cerebral hypothermia and brain oxygen monitoring in treating severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2010;74:654-660.
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1189-209.
- Lewis SR, Evans DJW, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD001048. DOI: 10.1002/14651858.CD001048.pub5.
- Liu WG, Qiu WS, Zhang Y, Wang WM, Lu F, Yang XF. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury. *J Int Med Res* 2006;34:58-64.
- Lopez Jimenez FA. Intracranial pressure monitoring [Monitoreo de la presión intracraneana]. *Neuromonitoreo en medicina intensiva y anestesiología* 2011;1(8):137-150.
- Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y. Prolonged mild therapeutic Hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 2015; 32: 422-9.
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 2992-9.

18. Miyata K, Ohnishi H, Maekawa K, et al. Therapeutic temperature modulation in severe or moderate traumatic brain injury: a propensity score analysis of data from the Nationwide Japan Neurotrauma Data Bank. *J Neurosurg* 2016;124(02): 527-537.
19. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-62.
20. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med*. 2002 Nov;28(11):1563-73. Epub 2002 Oct 4.
21. Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z.. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 2007;22:229-235.
22. Quesada MF, Duran MA, Laiseca EF, Diaz TA, Florez WA. Monitoreo de la presión intracraneana en adultos con trauma craneoencefálico severo: una revisión sistemática. *Rev. Chil. Neurocirugía* 42: 160-167, 2016.
23. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 2001;94:50-54.
24. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993; 79: 363-8.
25. Sydenham E, Roberts I, Alderson P: Hypothermia for traumatic head injury. *The Cochrane database of Syst Rev* 2009, 1:CD001048.
26. *The Lancet Neurology*. A rally for traumatic brain injury research. *Lancet Neurol* 2013; 12: 112.
27. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neuro* 2003;59:381-385.

COMENTARIO

En esta revisión sistemática de la evidencia de la utilidad de la hipotermia para el control de la hipertensión endocraneana refractaria en el traumatismo de cráneo grave, los autores llegan a la conclusión de que la hipotermia en este escenario disminuye en forma significativa la mortalidad y los malos resultados, que definieron como un GOS extendido 1 a 3.

Las conclusiones son interesantes, coincidiendo con los autores en que los estudios disponibles no son de buena calidad y los que evaluaron la hipotermia para el tratamiento de la hipertensión endocraneana refractaria, han incluido un escaso número de pacientes.

Yo personalmente no hubiera incluido los 2 estudios de Clifton^{1,2}, dado que aleatorizaron a los pacientes con traumatismo de cráneo grave al ingreso, a recibir un tratamiento con inducción de hipotermia y un grupo control con mantenimiento de la normotermia, sin tener en cuenta si desarrollaban o no hipertensión endocraneana refractaria. Fueron estudios más desarrollados para evaluar la hipotermia como una medida neuroprotectora, que para el control de la hipertensión endocraneana refractaria.

Coincido con los autores en no haber incluido el estudio *The Eurotherm 3235 Trial*³, dado que aleatorizó los pacientes a recibir hipotermia o normotermia, si no se lograba controlar el aumento de la presión intracraneana con medidas generales, lo cual no define hipertensión endocraneana refractaria. Por ejemplo, se los aleatorizaba antes de indicarles a los pacientes terapéutica hiperosmolar, considerada por los distintos autores de referencia y guías de práctica clínica, como una medida de primer nivel.

Esperemos que en los próximos años aparezcan en la literatura estudios bien diseñados y con un adecuado número de pacientes, que nos permitan saber cuál es el lugar de la hipotermia en el tratamiento de los pacientes con traumatismo de cráneo grave e hipertensión endocraneana refractaria.

Bernardo Dorfman
Clínica Bazterrica. C.A.B.A., Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-63.
2. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II). *Lancet Neurol* 2011;10:131-139.
3. Andrews PJ, Sinclair L, Rodríguez A, Harris B, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2015;1-10.

COMENTARIO

La hipotermia inducida posee una serie de efectos benéficos, como disminución del consumo de oxígeno, menor generación de radicales libres, menor citotoxicidad, etc, que podrían disminuir la lesión cerebral secundaria en diferentes escenarios¹ El principal inconveniente que se presentó es que los resultados de los estudios clínicos fueron muy disímiles por lo que en diferentes meta análisis se encontraron con grupos heterogéneos, métodos

de inducción de hipotermia diversos, diferentes métodos de recalentamiento, objetivos de temperatura y demás, que hacen que los estudios no puedan ser comparables entre sí²⁻⁴. El presente meta análisis intenta responder una pregunta de vital importancia para la práctica clínica, ya que a diferencia de la mayoría de los meta análisis al momento, solo se focaliza en pacientes con hipertensión endocraneana. Sin embargo se encuentran con problemas similares a los antes descritos.

De los 10 estudios incluidos, únicamente el Eurotherm Trial⁵ tiene como criterio de inclusión la presencia de hipertensión endocraneana. De los otros nueve estudios que se analizan, dos de ellos eran post craneotomía o craniotomía (Lee 2010 y Qui 2007), tenían diferentes métodos de inducción de hipotermia (Harris 2009), diferentes fases de recalentamiento y diferentes objetivos y tiempos de aplicación del tratamiento. Por lo tanto estos estudios no pueden ser analizados conjuntamente para responder la pregunta sobre el manejo de la presión intracraneana en estos pacientes ya que no fueron diseñados con ese objetivo, sino que buscaron el efectividad de la hipotermia en el trauma de cráneo grave con o sin hipertensión endocraneana, además de presentar diseños diferentes que no permiten compararlos entre sí.

Por último, al analizar el estudio Eurotherm, podemos observar una tendencia a peores resultados negativos en el grupo hipotermia. Pero debemos tener presente que este estudio aleatorizo los pacientes muy tempranamente (PIC mayor a 20 durante 5 minutos luego de medias de primer orden) y además el grupo control tampoco tuvo hipertensión endocraneana. Por lo tanto al analizar los resultados del trial se puede considerar que la hipotermia favoreció el manejo de la hipertensión endocraneana pero con peores resultados por los efectos adversos en comparación con el grupo control que manejo correctamente la presión intracraneana sin el requerimiento de hipotermia.

En la práctica clínica diaria la hipotermia terapéutica con objetivo de 33-34°C solo se limita a pacientes con hipertensión endocraneana refractaria a tratamiento médico completo. En caso de utilizarla debemos considerar un estricto control de los efectos adversos y establecer una fase de recalentamiento lenta para evitar efecto rebote.

Nicolas Ciarrocchi

Hospital Italiano de Buenos Aires. C.A.B.A, Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S186-202.
2. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):357-367.
3. Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol.* 2002;59(7):1077-1083.
4. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD001048.
5. Andrews PJ, Harris BA, Murray GD. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1385.

COMENTARIO

La hipotermia es una de las medidas utilizadas para la protección cerebral y su beneficio está dirigido a la reducción de la injuria cerebral secundaria luego de un trauma encefalocraneano (TEC), está demostrado que reduce el consumo de oxígeno y glucosa, la liberación de intermediarios tóxicos y la apoptosis celular. La hipotermia ha sido estudiada ampliamente por un lado como medida precoz o profiláctica para la protección cerebral y por el otro en forma tardía como medida terapéutica para el tratamiento de la hipertensión endocraneana refractaria luego de un TEC.

La recomendación de la Hipotermia posterior a un TEC severo, según la BTF (Brain Trauma Foundation) en su 4ª Edición, tiene un nivel II B (baja calidad de evidencia) y está aconsejado en forma precoz (dentro de las 2.5 horas), corta duración (hasta las 48 horas post TEC) y además la hipotermia profiláctica no está recomendada para mejorar los resultados en la injuria cerebral difusa¹.

El último ensayo europeo finalizado en 2015 sobre hipotermia terapéutica llamado Eurotherm 3235, concluye que la hipotermia reduce en forma exitosa la hipertensión endocraneana, pero no mejora los resultados funcionales comparado con el grupo control².

Los numerosos reportes individuales, metaanálisis y ensayos clínicos sobre hipotermia profiláctica y terapéutica aún no arrojan resultados claros y contundentes (evidencia de alta calidad) como para ofrecerla en forma estandarizada a los pacientes luego de un TEC severo. Hay una tendencia a usar la terapia MIH (Mild induced Hypothermia) consistente en llevar la temperatura corporal entre 35 y 36° C durante 3 a 5 días con un posterior recalentamiento corporal lento.

En cuanto a tendencias e investigaciones se está trabajando en la hipotermia controlada con estricto monitoreo de temperatura, drogas que induzcan hipotermia, sinergias entre hipotermia y drogas neuro-protectoras, como así también biomarcadores circulantes y otras estrategias no invasivas³.

Ruben Mormandi
FLENI. C.A.B.A., Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kissoon N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15.
2. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD; Eurotherm3235 Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2403-12.
3. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. Dietrich WD, Bramlett HM. *Brain Res*. 2016 Jun 1;1640(Pt A):94-103.

COMENTARIO

La hipotermia controlada entre 32-35°C es una estrategia de tratamiento conocida desde hace más de 200 años, que entró en desuso en los últimos 70 años y que nuevamente se presenta en la última década como una práctica atractiva para ofrecer a pacientes con patología crítica neuroquirúrgica. Es de interés mencionar algunos aspectos fisiopatológicos respecto al modo de impacto de la hipotermia:

1. Reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios: el aspartato y el glutamato actúan en los canales de NMDA alterando la permeabilidad de la pared celular, de esta manera aumenta el Ca²⁺ (activando la calmodulina y desencadenando la destrucción del axón) y el Na⁺ intracelular (provocando edema y muerte celular).
2. Disminuye la actividad apoptótica: posterior a una injuria cerebral, se observan áreas de muerte celular por necrosis y por apoptosis. La hipotermia reduce la activación de las dos principales cascadas apoptóticas (caspasas y familia de genes bcl-2) reduciendo el área de lesión y disminuyendo áreas de activación de la apoptosis remotas a la injuria.
3. Regula la actividad de citoquinas: la interleuquina 8 (IL8) es una citoquina pro inflamatoria modulada por la hipotermia en su liberación y funcionamiento.
4. Disminuye el flujo sanguíneo cerebral, junto con el consumo de oxígeno, la utilización de glucosa y el metabolismo, en un rango de 5-10% por cada grado de descenso de la temperatura, conservando reservas de glucosa que pueden usarse incluso días después de la injuria.

Sin dudas la hipotermia controlada es un campo con mucha investigación actual que requiere correctos modelos de ensayo que nos aproximen a la mejor manera de aplicarla a nuestros pacientes. Los protocolos de uso requieren un nivel de evidencia más fuerte, sin embargo se ofrece como una estrategia a considerar en la batería de herramientas a proponer en un paciente crítico.

Tomás Funes
Sanatorio Anchorena. C.A.B.A., Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veenith T, Goon SSH, Burnstein R. "Molecular mechanisms of traumatic brain injury: the missing link in management". *World J Emerg Surg*. 2009; 4:7.