

## El tratamiento con hipotermia moderada de los pacientes comatosos con lesión traumática cerebral no mejora su pronóstico

**Artículo:** Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.

**Antecedentes:** en modelos animales la hipotermia sistémica moderada reduce la incidencia de edema cerebral y la mortalidad secundarias a la lesión de la corteza cerebral. En ensayos clínicos, con pequeño tamaño muestral, de pacientes con traumatismo craneoencefálico la inducción de hipotermia sistémica moderada ha mostrado un efecto beneficioso sobre el pronóstico.

**Objetivo:** evaluar en un gran ensayo clínico el efecto de la hipotermia moderada sobre el pronóstico de los pacientes traumatizados craneales con lesión neurológica grave (en coma).

**Diseño:** ensayo clínico con asignación aleatoria.

**Lugar:** once hospitales de los EE.UU. El 88% de los pacientes fue reclutado por 5 hospitales.

**Pacientes** (tabla 1; fig. 1)

**Criterios de inclusión:** edad de 16 a 65 años; traumatismo craneal no penetrante, y valor de la Escala de Coma de Glasgow (GCS)  $\leq$  8, tras resucitación.

**Criterios de exclusión:** a) embarazo; b) GCS = 3 y pupilas no reactivas; c) otra lesión potencialmente mortal; d) presión arterial sistólica  $<$  90 mmHg tras resucitación; e) saturación de  $O_2 <$  94% tras resucitación; f) hemorragia; g) enfermedad médica previa (p. ej., insuficiencia cardíaca grave), y h) imposibilidad de comenzar el enfriamiento en las 6 h posteriores a la lesión.

**Intervenciones que se comparan:**

**Grupo tratamiento:** enfriamiento hasta

\*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIH-FIS 01/8115

Tabla 1. Características generales

	Grupo hipotermia (n = 199)	Grupo normotermia (n = 193)
Edad, años (media)	31	32
GCS (media)	5,6	5,8
GCS 5 a 8	71%	75%
GCS 3 a 4	25%	20%
Pupilas arreactivas	24%	26%
Lesión quirúrgica al ingreso	34%	36%
Hipoxemia prehospitalaria	29%	35%
Hipotensión prehospitalaria	16%	12%
Tratamiento hospitalario		
Vecuronio (mg/hora) (media)	6,9	8,3
Manitol (g) (media)	43,1	47,3
Pacientes que recibieron fármacos vasoactivos	80%	69%
Balance hídrico acumulado (ml en 96 h) (media)	3.061	1.947
TISS diario (media)	48,4	46,8
Presión intracraneal		
Día 1 (mmHg) (media)	15,7	17,1
Días 1 a 4 (mmHg) (media)	18,1	17,9
Pacientes con presión intracraneal permanentemente $>$ 30 mmHg	41%	59%
Presión de perfusión cerebral (mmHg) (media)		
Día 1 (mmHg) (media)	79,9	74,8
Días 1 a 4 (mmHg) (media)	75,2	76,6
Pacientes con presión de perfusión cerebral permanentemente $<$ 50 mmHg	44%	42%

\*GCS: Escala de Coma de Glasgow.

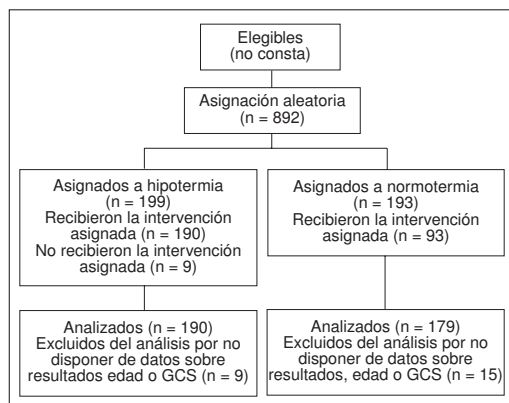
conseguir una temperatura vesical de 33 °C en las 8 h después de la lesión. Mantenimiento de la temperatura entre 32,5 y 34 °C durante 48 h. Posteriormente, recalentamiento a una velocidad  $\leq$  0,5 °C cada 2 h.

**Grupo control:** mantenimiento de la temperatura de 37 °C.

En ambos grupos se usó un protocolo de atención similar basado en unas recomendaciones previamente publicadas<sup>1</sup>. Ningún paciente con hipotermia antes de entrar en el estudio fue calentado activamente.

**Asignación aleatoria:** sí; no consta si fue oculta. Los pacientes fueron estratificados por centro y la puntuación de GCS inicial.

Figura 1.



**Enmascaramiento:** los evaluadores de la situación neurológica y los miembros del comité de seguridad no conocían el tratamiento al que fue sometido cada paciente.

**Desenlaces principales:** situación neurológica de los pacientes a los 6 meses según el valor de la escala de resultados de Glasgow a los 6 meses. Se consideraron resultados favorables la independencia funcional (buena recuperación y moderada incapacidad). Se consideraron resultados desfavorables la dependencia funcional, el estado vegetativo y la muerte.

**Análisis por intención de tratar:** sí. Se interrumpió el estudio antes de alcanzar el tamaño muestral previsto ya que, de acuerdo con los resultados del análisis intermedio, la

Tabla 2. Mortalidad, estado vegetativo o incapacidad grave\*

Desenlaces	
Grupo normotermia	102/178 (57%)
Grupo hipotermia	108/190 (57%)
RR (IC del 95%)	0,99 (0,83 a 1,18)
RRR (IC del 95%)	0,8% (-16,9% a 18,5%)
RRA (IC del 95%)	0,5% (-9,7% a 10,6%)
NNT (IC del 95%)	No aplicable

\*Ajustado según edad y Escala de Coma de Glasgow. En el texto se refiere que los valores no ajustados no son diferentes de los valores ajustados. Mortalidad en grupo normotermia del 27%. Mortalidad en el grupo hipotermia del 28%. IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo hipotermia (n = 190)	Grupo normotermia (n = 178)
Hipotensión < 70 mmHg durante ≥ 2 h seguidas	10%	3%
Bradicardia e hipotensión durante ≥ 2 h seguidas	16%	4%

probabilidad de mostrar una diferencia significativa era muy baja.

**Resultados principales** (tablas 2 y 3).

**Información sobre costes:** no consta. Los métodos descritos para tratar a los enfermos en el grupo de hipotermia pueden no ser accesibles en algunos hospitales.

**Financiación del estudio:** National Institutes of Neurological Disorders and Stroke.

**Conclusiones de los autores:** la hipotermia moderada inducida en las primeras 8 h tras la lesión no modifica el pronóstico de los pacientes con traumatismo craneoencefálico en coma.

**Conclusiones de los revisores:** conclusiones de los autores están suficientemente fundadas en los resultados.

En un análisis por subgrupos de los pacientes con hipotermia espontánea, se observa que los pacientes no mantenidos en hipotermia tienen peor pronóstico que los mantenidos en hipotermia. Estos hallazgos sugieren que los pacientes previamente hipotérmicos deben ser mantenidos en esa situación y no deben ser calentados, aunque sería necesaria una investigación específica para verificar esa hipótesis.

#### Otras referencias

- Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Gahjar J, Marion DW, Narayan RK, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:451-553.
- Signorini DF, Alderson P. Therapeutic hypothermia for head injury (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

#### Glosario

**RR (riesgo relativo):** es el cociente entre el riesgo en el grupo tratado dividido por el riesgo en el grupo control.

**RRR (reducción del riesgo relativo):** es la reducción proporcional en la incidencia de un hecho adverso expresada en porcentaje (p. ej., fallecimiento). Se calcula  $(1 - RR) + 100\%$ .

**RRA (reducción del riesgo absoluto):** es la diferencia entre el riesgo en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado, expresada en porcentajes. Se calcula  $(R_c - R_t) * 100$ .

**NNT (número necesario para tratar):** es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso. Se calcula dividiendo 100 por RRA.