

**Ensayo Clínico sobre el Monitoreo de la Presión Intracraneal
en Traumatismo Craneoencefálico**

Randall M. Chesnut, M.D., Nancy Temkin, Ph.D., Nancy Carney, Ph.D., Sureyya Dikmen, Ph.D., Carlos Rondina, M.D., Walter Videtta, M.D., Gustavo Petroni, M.D., Silvia Lujan, M.D., Jim Pridgeon, M.H.A., Jason Barber, M.S., Joan Machamer, M.A., Kelley Chaddock, B.A., Juanita M. Celix, M.D., Marianna Cherner, Ph.D., and Terence Hendrix, B.A.

De los Departamentos de Cirugía Neurológica (R.M.C., N.T., S.D., J.P., J.B., K.C., J.M.C.), Ortopedia y Medicina del Deporte (R.M.C.), Bioestadística (N.T.) y Medicina de Rehabilitación (S.D., J.M.), University of Washington, Harborview Medical Center, Seattle; el Departamento de Informática Médica y Epidemiología Clínica, Oregon Health and Science University, Portland (N.C.); Hospital de Emergencias Dr. Clemente Alvarez, Rosario (C.R., G.P., S.L.) y Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires (W.V.) — ambos en Argentina; y los Departamentos de Psiquiatría (M.C.) y Programas de Investigación en VIH (T.H.), University of California, San Diego, La Jolla. Dirección para solicitar reimpresiones al Dr. Chesnut en la University of Washington, Harborview Medical Center, Department of Neurological Surgery, 325 Ninth Ave., Box 359766, Seattle, WA 98104, o a chesnutr@uw.edu.

Este artículo fue publicado el 12 de diciembre de 2012 y se actualizó el 17 de noviembre de 2012 en NEJM.org. **N Engl J Med 2012;367:2471-81. DOI: 10.1056/NEJMoa1207363**

Derechos reservados © 2012 Massachusetts Medical Society

RESUMEN

ANTECEDENTES

El monitoreo de la presión intracraneal se considera el estándar de cuidado para el traumatismo craneoencefálico severo y se utiliza con frecuencia, sin embargo no se ha evaluado rigurosamente la eficacia del tratamiento basado en el monitoreo para mejorar los resultados.

MÉTODOS

Realizamos un ensayo clínico multicéntrico, controlado, en el que 324 pacientes de 13 años de edad o mayores, con traumatismo craneoencefálico severo y en tratamiento en unidades de terapia intensiva (UTI) en Bolivia o Ecuador, fueron asignados a uno de dos protocolos específicos: un tratamiento basado en guías en el que se usó el monitoreo intraparenquimatoso de la presión intracraneal (grupo de monitoreo de la presión) o un protocolo en el que el tratamiento se basó en imagenología y exploración clínica (grupo de imagenología-exploración clínica). El resultado primario fue una combinación de tiempo de supervivencia, alteración de la

consciencia y estado funcional a los 3 y seis meses y estado neurofisiológico a los 6 meses; el estado neuropsicológico fue evaluado por un examinador que no conocía la asignación del protocolo. Esta determinación combinada se basó en el desempeño de 21 determinaciones del estado funcional y cognitivo y calculado como percentil (con 0 indicando el peor desempeño y 100 el mejor desempeño).

RESULTADOS

No hubo una diferencia significativa entre los grupos en el resultado primario, una medida combinada basada en el percentil de desempeño en las 21 mediciones del estado funcional y cognitivo (puntuación, 56 en el grupo de monitoreo de la presión vs. 53 en el grupo de imagenología-exploración clínica; $P = 0.49$). La mortalidad a seis meses en el grupo de monitoreo de la presión fue 39% y 41% en el grupo de imagenología-exploración clínica ($P = 0.60$). La mediana de duración de la estadía en la UTI fue similar en los dos grupos (12 días en el grupo de monitoreo de la presión y 9 días en el grupo de imagenología-exploración clínica; $P = 0.25$), aunque el número de días de tratamientos intracraneales específicos (por ejemplo, administración de líquidos hiperosmolares y uso de hiperventilación) en la UTI fue más alto en el grupo de imagenología-exploración física que en el grupo de monitoreo de la presión (4.8 vs. 3.4, $P = 0.002$). La distribución de eventos adversos serios fue similar en los dos grupos.

CONCLUSIONES

En los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo el cuidado enfocado en mantener la presión intracraneal monitoreada en 20 mm Hg o menos, no demostró ser superior al cuidado basado en imagenología y exploración clínica. (Financiado por los National Institutes of Health y otros; ClinicalTrials.gov number, NCT01068522.)

A PESAR DE QUE EL MONITOREO DE LA PRESION INTRACRANEAL está ampliamente reconocido como estándar de cuidado para los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo, su uso para guiar el tratamiento no es aceptado por completo, incluso en países de ingresos altos.¹⁻³ Las ediciones sucesivas de las guías para el tratamiento de traumatismo craneoencefálico severo⁴⁻⁷ han documentado una inadecuada evidencia de eficacia, llamando la atención sobre la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados y, a su vez, destacando los problemas éticos que estos representarían si el grupo control consistiera en pacientes sin monitoreo.

La identificación de un grupo de intensivistas en Latinoamérica que en forma rutinaria trataban traumatismos craneoencefálicos severos sin usar los monitores disponibles y para quienes había equilibrio con respecto a su eficacia, eliminó la limitación ética y llevó a la implementación del ensayo aleatorizado y controlado que aquí se describe.

Faltan datos de ensayos rigurosos con distribución aleatoria y controlados sobre el monitoreo de la presión intracraneal en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico, y se han realizado pocos estudios prospectivos de alta calidad de casos y controles o cohortes.⁷ Históricamente, el tratamiento basado en monitoreo ha sido influenciado por diversos factores. Éstos incluyen la participación de intensivistas y el desarrollo de la subespecialidad de atención neurocrítica, las amplias mejoras en la reanimación de pacientes con traumatismos (y aquellos con daño cerebral, en particular), un sinnúmero de desarrollos en el tratamiento de traumatismo craneoencefálico durante la atención de urgencias prehospitalarias y rehabilitación, y mejoras marcadas en el monitoreo y técnicas de tratamiento en la unidad de terapia intensiva (UTI). Tal influencia puede evaluarse rigurosamente sólo en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Aquí informamos los resultados de tal estudio.

El objetivo primario del ensayo BEST:TRIP (por su nombre en inglés: Benchmark Evidence from South American Trials: Treatment of Intracranial Pressure, o Evidencia de Referencia en Ensayos de Sur América: Tratamiento de la Presión Intracreaneana) fue determinar si la

información derivada del monitoreo de la presión intracraneal en pacientes con traumatismo craneoencefálico mejora la práctica médica y los resultados de los pacientes. Nuestra hipótesis primaria fue que un protocolo de tratamiento basado en el uso de monitoreo de la presión intracraneal reduciría la mortalidad y mejoraría la recuperación neuropsicológica y funcional a los 6 meses. Nuestra hipótesis secundaria fue que, al incorporar el monitoreo de la presión intracraneal al tratamiento del traumatismo craneoencefálico severo, esto aportaría beneficios al sistema de salud, incluyendo una reducción del riesgo de complicaciones y una estancia más breve en la UTI.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue un ensayo clínico multicéntrico con grupos paralelos y asignación aleatoria al monitoreo de la presión intracraneal (grupo de monitoreo de la presión) o imagenología y exploración física (grupo de imagenología-exploración clínica). La aleatorización se estratificó de acuerdo con el centro del estudio, la severidad de la lesión y la edad. El estudio se inició en tres hospitales bolivianos (ver los detalles en el Apéndice Complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org); posteriormente otro hospital boliviano y dos hospitales ecuatorianos fueron incorporados para incrementar el reclutamiento.

Los seis sitios tenían UTI con intensivistas, servicios de tomografía computarizada (TC) las 24 horas, cobertura de neurocirugía y altos volúmenes de pacientes con traumatismo.

ELEGIBILIDAD

Se hicieron pruebas de selección a todos los pacientes que se presentaron con traumatismo craneoencefálico para determinar si eran elegibles en el momento de internarse en los hospitales del estudio. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener 13 años de edad o más y una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (ECG) de 3 a 8 (con una puntuación en el componente motor de la ECG de 1 a 5 si el paciente estaba intubado) o una puntuación más alta

al ingreso hospitalario, pero que disminuya al rango especificado en las primeras 48 horas después del traumatismo. (La puntuación en la ECG varía de 3 a 15, las puntuaciones más altas indican niveles más altos de conciencia; la puntuación motora varía de 1 a 6). Los pacientes con una puntuación en la ECG de 3 con pupilas bilaterales fijas y dilatadas y aquellos en quienes se consideró que no sobrevivirían debido a la severidad de su lesión, fueron excluidos. La lista completa de criterios de inclusión y exclusión se reportó anteriormente⁸ y está disponible en el Apéndice Complementario. Se obtuvo consentimiento informado para todos los participantes.

ASIGNACIÓN DE GRUPOS E INTERVENCIONES

Las secuencias de aleatorización fueron generadas por computadora por un bioestadístico del centro de datos y se estratificaron de acuerdo con el sitio, severidad de la lesión (puntuación de la ECG de 3 a 5 o puntuación de respuesta motora de la ECG de 1 a 2 si el paciente estaba intubado, vs. puntuación de la ECG de 6 a 8 o puntuación de respuesta motora de la ECG de 3 a 5 si el paciente estaba intubado) y edad (<40 años vs. ≥40 años), con un tamaño del bloque de 2 ó 4 (ver el Apéndice Complementario).

El estudio se realizó de acuerdo con el protocolo (disponible en NEJM.org), el cual indica obtener tres TC (basal, 48 horas y 5 a 7 días) y proporcionar atención convencional a cada paciente, cuidando incluir ventilación mecánica, sedación y analgesia. Los problemas no neurológicos se trataron agresivamente en ambos grupos.

A los pacientes asignados en forma aleatoria al grupo de monitoreo de la presión se les colocó un monitor intraparenquimatoso tan pronto fue posible y fueron tratados para mantener una presión intracraneal de menos de 20 mm Hg, de acuerdo con las guías para el tratamiento de traumatismo craneoencefálico severo⁴⁻⁷ (para mayor información ver la descripción de los protocolos de tratamiento en el Apéndice Complementario). El drenaje de líquido cefalorraquídeo requirió colocación de una ventriculostomía. La atención para pacientes aleatorizados al grupo de imagenología-exploración clínica se proporcionó de acuerdo con un protocolo basado en los estándares de cuidado habituales de los tres hospitales que iniciaron el estudio. (ver el Apéndice Complementario).

En ausencia de lesiones intracraneanas con efecto de masa que requieran cirugía, los signos imagenológicos o clínicos de hipertensión intracraneal fueron tratados inicialmente con soluciones hiperosmolares, según dosis especificadas en el protocolo, con un esquema de administración fijo, hiperventilación leve opcional (a una presión parcial de dióxido de carbono arterial de 30 a 35 mm Hg) y drenaje ventricular opcional. Ante la persistencia de signos de edema se consideraba la administración de dosis altas de barbitúricos. Para los pacientes con deterioro neurológico⁹, edema persistente o signos clínicos de hipertensión intracraneal, fue necesario administrar tratamientos adicionales. (El Apéndice Complementario contiene más información sobre las intervenciones proporcionadas y sobre las definiciones operativas, incluyendo la definición de deterioro neurológico).

RESULTADOS

El resultado primario, evaluado en los primeros 6 meses después del inicio del estudio, consistió en una combinación de 21 componentes: determinaciones de supervivencia (tiempo de supervivencia, contado como 1 componente), duración y nivel de alteración de la conciencia (tiempo para obedecer órdenes, suma de errores en las preguntas de orientación en la Prueba de Orientación y Amnesia de Galveston [POAG] al alta hospitalaria — 2 componentes), estado funcional y orientación 3 meses después de la lesión (evaluado usando la Escala Extendida de Resultados de Glasgow [EERG], la escala de evaluación de discapacidad y POAG — 3 componentes) y el estado funcional y neuropsicológico 6 meses después de la lesión (15 componentes).

La batería de pruebas incluyó determinaciones del estado mental, memoria de trabajo, velocidad para procesar información, memoria episódica y aprendizaje, fluidez verbal, función ejecutiva y destreza motora (la información sobre el rango y dirección de las puntuaciones de cada medición se proporciona en la Tabla S2 en el Apéndice Complementario). Las pruebas fueron administradas a los 3 y 6 meses por médicos capacitados que no conocían las asignaciones a los grupos. La calidad y el monitoreo de datos se analizan en el Apéndice Complementario.

Para el resultado primario, el percentil de cada participante se determinó por separado para cada una de las 21 determinaciones; el resultado global fue el promedio de los 21 percentiles¹⁰ (en una escala de 0 a 100, con los percentiles más bajos representando los peores resultados); vea los detalles en la sección de resultados en el Apéndice Complementario. Los resultados secundarios especificados en el protocolo fueron el tiempo de estancia hospitalaria en la UTI (medido como el total de días en la UTI y el número de días en la UTI en los que el paciente recibió por lo menos un tratamiento encefálico específico) y complicaciones sistémicas.

Los tratamientos encefálicos fueron aquellos dirigidos a la hipertensión intracraneal e incluyeron la administración de agentes hiperosmolares y vasopresores y el uso de hiperventilación, pero excluyeron ventilación, sedación y analgesia. Los resultados secundarios adicionales posteriores fueron duración de la estancia hospitalaria, el número de días de ventilación mecánica, tratamiento con dosis altas de barbitúricos o craniectomía descompresiva y nivel de intensidad terapéutica (ver los detalles en el Apéndice Complementario). Para algunos análisis enfocados específicamente en intervenciones para hipertensión intracraneal, definimos la duración del tratamiento como el número de días desde la lesión hasta el último tratamiento encefálico específico. También se analizaron los datos de los pacientes que sobrevivieron durante más de un día después del último tratamiento encefálico específico (denominados colectivamente como el subgrupo de sobrevivientes al tratamiento encefálico). Integramos los tratamientos encefálicos específicos sumando el número de tratamientos administrados por hora durante el curso del intervalo de tratamiento.

SUPERVISIÓN DEL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por el consejo de revisión institucional en la University of Washington y los comités de ética en todos los centros del estudio. Los autores responden por la precisión e integridad de los datos y análisis de datos y por la fidelidad de este reporte con el protocolo del estudio. Integra Life Sciences donó los catéteres utilizados en el monitoreo de la presión intracraneal y proporcionó apoyo adicional ilimitado para este proyecto. Integra no participó en el diseño o realización del estudio, el análisis de datos o en la redacción del manuscrito.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra planeado de 324 se determinó por medio de simulación para obtener una potencia de 80% para detectar un incremento de 10 puntos porcentuales en el porcentaje de pacientes con un buen resultado o con discapacidad moderada de acuerdo con la EERG (tasa de probabilidad con imagenología y exploración clínica vs. monitoreo de la presión, 1.5) y una mejoría correspondiente en otras determinaciones (ver el Apéndice Complementario). Se realizó un análisis provisional planeado cuando la mitad de los participantes habían pasado por una evaluación de 6 meses. La hipótesis primaria se probó usando la prueba de Wilcoxon en bloques,¹¹ con bloque en los factores de estratificación y un nivel de significancia bilateral de 0.05. Obtuvimos las tasas de probabilidad e intervalos de confianza de un modelo logístico de probabilidad proporcional, representando los mismos factores (ver el Apéndice Complementario).¹⁰ Este análisis fue complementado por análisis similares de mediciones individuales y análisis combinados de mediciones de subgrupos. Se usaron modelos de Cox para analizar la supervivencia. Se usó un nivel de significancia de 0.01 para probar las hipótesis secundarias. Los análisis principales incluyeron datos de todos los participantes asignados en forma aleatoria a un grupo de tratamiento (población por intención de tratar). Los análisis de sensibilidad incluyeron análisis limitados a los pacientes que sobrevivieron, aquellos que recibieron el tratamiento asignado y aquellos que sobrevivieron por lo menos 24 horas después de recibir tratamientos encefálicos específicos.

RESULTADOS

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Se reclutaron pacientes entre septiembre de 2008 y octubre de 2011, la última visita de seguimiento tuvo lugar en mayo de 2012 (ver en la Fig. S1 del Apéndice Complementario la información sobre la selección, aleatorización y seguimiento). El estudio finalizó cuando se obtuvo el tamaño muestral planificado. De 528 pacientes elegibles, 204 (39%) fueron excluidos antes de la aleatorización (ver la en la Tabla S4 del Apéndice Complementario una comparación de las características basales de los pacientes reclutados y pacientes excluidos). De los pacientes

aleatorizados, se dio seguimiento a 92% durante 6 meses o hasta la muerte (Tabla S4 en el Apéndice Complementario). Hubo pocas violaciones al protocolo (Tabla S5 en el Apéndice Complementario). Los dos grupos de tratamiento eran inicialmente similares respecto a todas sus características basales (Tabla 1 y Tabla S6 en el Apéndice Complementario).

Los incidentes de tráfico fueron la causa primaria de lesión. Sólo el 45% de los participantes fueron transportados al primer hospital en ambulancia. La mayoría fueron transferidos a hospitales del estudio desde otro centro; la mediana de tiempo hasta la llegada al primer hospital fue de 1.0 hora para hospitalizaciones directas y 2.7 horas para las transferencias. Para todos los pacientes, la mediana de tiempo desde la lesión hasta la llegada a los centros del estudio fue de 3.1 horas. No se pudo adquirir información precisa sobre las intervenciones prehospitalarias ni sobreinjuria secundaria temprana (ej., hipoxemia o hipotensión) porque no se evaluaron ni registraron en forma uniforme.

Tabla 1. Características basales de los participantes del estudio.*		
Variable	Grupo de monitoreo de la presión (N = 157)	Grupo de imagenología-exploración clínica (N = 167)
Edad — años		
Mediana	29	29
Rango intercuartil	22-44	22-44
Sexo masculino — núm. (%)	143 (91)	140 (84)
Transferidos de otro hospital — núm./núm. total (%)	97/157 (62)	101/166 (61)
Tiempo hasta la admisión en el hospital del estudio — horas		
Mediana	3.5	2.9
Rango de intercuartil	1.1-8.3	1.0-6.5
Hospitalizaciones directas		
Mediana	1.0	1.0
Rango intercuartil	0.5-1.5	0.5-2.0
Transferencias		
Mediana	6.3	5.0
Rango intercuartil	3.3-12.2	2.8-9.8
Tiempo hasta la admisión en el primer hospital		
Mediana	3.0	2.5
Rango intercuartil	1.1-6.6	1.3-6.3
Escala de Coma de Glasgow en la aleatorización — puntuación motora†		
Mediana	5	4
Rango de intercuartil	3-5	3-5
Clasificación Marshall en la TC inicial — núm. (%)‡		
Lesión difusa I	1 (1)	0
Lesión difusa II	24 (15)	20 (12)
Lesión difusa III	70 (45)	68 (41)
Lesión difusa IV	10 (6)	12 (7)

Lesión de masa evacuada	48 (31)	58 (35)
Lesión de masa no evacuada	4 (3)	7 (4)
Escala de lesión abreviada — puntuación para cabeza§		
Mediana	5	5
Rango intercuartil	4-5	4-5
Cisternas mesencefálicas comprimidas o ausentes en la TC inicial — núm./núm. total (%)	131/157 (83)	143/165 (87)
Cambio en línea media (≥ 5 mm) detectado en CT inicial — núm./núm. total (%)	53/157 (34)	64/164 (39)
Signos de hipertensión intracraneal detectados en CT inicial — núm./núm. total (%)¶	140/156 (90)	146/164 (89)

* No hubo diferencias significativas entre los grupos. Hay datos adicionales disponibles en la Tabla S6 del Apéndice Complementario.

† El rango de puntuaciones para el componente motor de la escala de coma de Glasgow es 1 a 6, y las puntuaciones más altas indican un nivel de consciencia más alto.

‡ La clasificación de Marshall de traumatismos craneoencefálicos está basada en una revisión de las TC; lesión difusa I indica patología no visible, lesión difusa II indica presencia de cisternas, con un cambio en línea medio de 0 a 5 mm, lesión difusa III indica una patología similar a la de lesión difusa II, pero con tumefacción cerebral y lesión difusa IV indica una patología similar a la observada en lesiones difusas II o III pero con un cambio en la línea media de más de 5 mm. Para información más detallada ver la sección Definiciones en el Apéndice Complementario y Marshall et al.¹² Los porcentajes de esta variable excluyen valores desconocidos.

§ Las puntuaciones de la escala abreviada de lesiones varían de 1 a 6, y los valores más altos representan lesión más severa.

¶ Los datos sobre los signos de hipertensión intracraneal se basan en la impresión del médico que los interpreta.

LESIÓN INICIAL

De los participantes aleatorizados, el 24% tenía una puntuación alta en la ECG al ser hospitalizados, pero posteriormente disminuyó al rango especificado para el reclutamiento. La mediana de puntuación motora de ECG en la aleatorización fue de 4.0; el 49% de los participantes tenían traumatismos craneoencefálicos localizados y ninguno de los participantes obedecía órdenes. El 44% de los participantes no tenía reacción pupilar en una o ambas pupilas. En la Escala Abreviada de Lesiones (que varía de 0 a 6, con las puntuaciones más altas indicando lesión más severa), la puntuación mediana de traumatismo craneoencefálico fue 5; el 82% de los participantes tuvo una puntuación de 4 o más. La TC inicial reveló una severidad alta de las lesiones en general, con lesión difusa grado III²⁻¹⁴ (tumefacción encefálica que causa compresión de las cisternas basales, sin una lesión de masa o un cambio en la línea media de >5 mm) en el 43% de los participantes y lesiones con efecto de masa que requirieron tratamiento quirúrgico en el 33%. Las cisternas mesencefálicas estaban comprimidas o ausentes en el 85% de los participantes, y la línea media cambió a más de 5 mm en el 36%.

RESULTADOS CLÍNICOS

La Tabla 2 (y Tabla S7A en el Apéndice Complementario) muestra los resultados para el resultado primario (combinados), mediciones individuales y análisis de sensibilidad. No hubo diferencias significativas entre los grupos. Las tasas de supervivencia de los dos grupos del estudio se muestran en la Figura 1. La mortalidad a 14 días fue 30% en el grupo de imagenología-exploración clínica en comparación con 21% en el grupo de monitoreo de la presión (relación de riesgo, 1.36; intervalo de confianza [IC] de 95%, 0.87 a 2.11; $P = 0.18$); la mortalidad a 6 meses fue 41% y 39% en los dos grupos, respectivamente (relación de riesgo, 1.10; IC de 95%, 0.77 a 1.57; $P = 0.60$). Los resultados para el resultado primario fueron similares en el análisis limitado a sobrevivientes y en el análisis de subgrupos definidos por sexo (análisis de subgrupos predeterminado), centro, hallazgos de TC y edad (Tablas S7B y S8 en el Apéndice Complementario).

Tabla 2. Resultados clínicos.*				
Variable	Grupo de monitoreo de la presión (N = 157)	Grupo de imagenología-exploración clínica (N = 167)	Valor P	Relación de riesgo proporcional (IC de 95%)†
Pacientes evaluados a los 6 meses — núm. (%)	144 (92)	153 (92)		
Resultado primario‡			0.49§	1.09 (0.74-1.58)
Mediana	56	53		
Rango intercuartil	22-77	21-76		
Mortalidad acumulada a los 6 meses — %	39	41	0.60¶	1.10 (0.77-1.57)
Escala EERG a los 6 meses — núm. (%)□				
Muerte	56 (39)	67 (44)**	0.40§	1.23 (0.77-1.96)
Resultado desfavorable	24 (17)	26 (17)		
Resultado favorable	63 (44)	60 (39)		

* Los resultados adicionales se enumeran en la Tabla S7A en el Apéndice Complementario. Los resultados de los sobrevivientes sólo se presentan en la Tabla S7B en el Apéndice Complementario.

† Las tasas de probabilidad proporcional se ajustaron por centro, edad y severidad de la lesión. Un valor de más de 1 indica un mejor resultado para el grupo de monitoreo de la presión. El estudio se diseñó para detectar una diferencia correspondiente a una tasa de probabilidad de 1.5. IC denota intervalo de confianza.

‡ El resultado primario se basó en una medición compuesta y se calculó como un percentil promedio en 21 elementos. El rango es 0 a 100 y un percentil más alto indica un mejor resultado. La sección de resultados en el Apéndice Complementario incluye una descripción detallada del resultado compuesto; los elementos individuales se indican en la Tabla S2 en el Apéndice Complementario.

§ La significancia estadística se determinó por medio de una prueba de Wilcoxon de bloques con estratificación de acuerdo al centro, edad y severidad de la lesión en la aleatorización.

¶ La significancia estadística se determinó por medio del modelo de regresión de Cox con ajuste por centro, edad y severidad de la lesión en la aleatorización.

□ La escala de resultados extendida de Glasgow (EERG) varía de 1 a 8; 1 indicando muerte y 8 indicando la recuperación más favorable. Los pacientes con puntuaciones de 2 a 4 se clasificaron como con resultado desfavorable, y

aquellos con puntuaciones de 5 a 8 se clasificaron como con resultado favorable.

** La mortalidad para la evaluación de EERG a los 6 meses fue más alta que la mortalidad acumulada porque los datos de los participantes que se perdieron en el seguimiento fueron excluidos de la evaluación de la EERG a los 6 meses pero se incluyeron como datos censurados para el cálculo de la mortalidad acumulada.

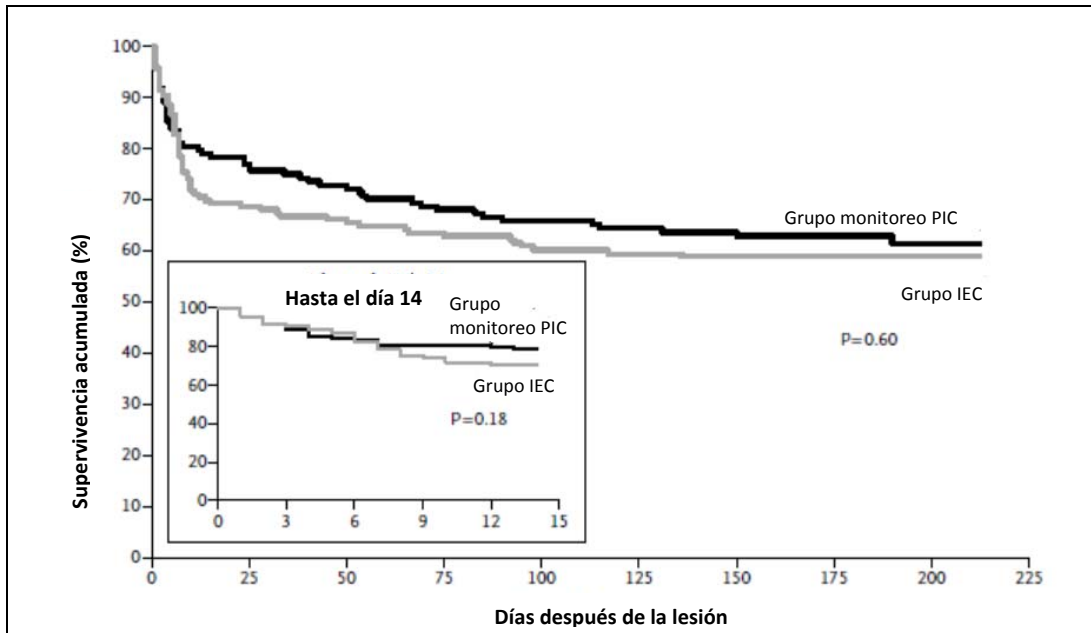


Figura 1. Tasa de supervivencia acumulada de acuerdo con el grupo del estudio.

Una gráfica de supervivencia de Kaplan–Meier basada en el análisis predefinido muestra la tasa de supervivencia acumulada a los 6 meses entre los pacientes asignados a imagenología y exploración clínica (IEC) en comparación con aquellos asignados a monitoreo de la presión intracraneal (PIC) (relación de riesgo para muerte, 1.10; intervalo de confianza [IC] de 95%, 0.77 a 1.57). El recuadro muestra los resultados del análisis posterior a los 14 días (relación de riesgo, 1.36; IC de 95%, 0.87 a 2.11).

PROCESOS DE ATENCIÓN

La Tabla 3 (y Tabla S9A en el Apéndice Complementario) muestra las comparaciones entre grupos de las variables que reflejan los procesos de atención. La duración de la estancia hospitalaria fue marginalmente más corta en el grupo de imagenología-exploración clínica que en el grupo de monitoreo de la presión sólo cuando todos los participantes que pasaron por la aleatorización se incluyeron en el análisis. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la duración de la estancia en la UTI, ya sea en la población por intención de tratar o en el subgrupo de sobrevivientes del tratamiento encefálico (Tabla S9B en el Apéndice Complementario). Para este subgrupo, la mediana de duración de la estancia fue de 13 días en la UTI y de 26 días en el hospital. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número

de días de ventilación mecánica. La evaluación de complicaciones no neurológicas tampoco reveló diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, excepto para los pacientes en el grupo de monitoreo de la presión, quienes tuvieron una tasa significativamente más alta de úlceras de decúbito (12% vs. 5% en el grupo de imagenología-exploración clínica; $P = 0.03$).

Tabla 3. Procesos de atención.*				
Variable	Grupo de monitoreo de la presión (N = 157)	Grupo de imagenología-exploración clínica (N = 167)	Valor P †	Relación de riesgo proporcional (IC de 95%)‡
Duración del monitoreo de la PIC — días		—	—	—
Mediana	3.6			
Rango de intercuartil	2.0-6.6			
PIC inicial ≥ 20 mm Hg — núm./núm. total (%)	55/147 (37)	—	—	—
PIC ≥ 20 mm Hg — % de lecturas		—	—	—
Mediana	7			
Rango intercuartil	1-31			
PPC ≤ 60 mm Hg — % de las lecturas		—	—	—
Mediana	6			
Rango de intercuartil	2-21			
Comparaciones especificadas en el protocolo				
Duración de la estancia en la UTI - días			0.25	0.81 (0.55-1.18)
Mediana	12	9		
Rango intercuartil	6-17	6-16		
Duración de la estancia en la UTI con tratamiento encefálico específico — días§			0.002	1.87 (1.28-2.75)
Mediana	3.4	4.8		
Rango de intercuartil	1.1-7.0	2.3-7.4		
Complicaciones respiratorias — núm. (%)	93 (59)	108 (65)	0.36	1.00 (0.63-1.59)
Sepsis — núm. (%)	16 (10)	12 (7)	0.43	0.61 (0.27-1.41)
Úlceras de decúbito — núm. (%)	19 (12)	8 (5)	0.03	0.35 (0.15-0.85)
Complicaciones no neurológicas — núm. (%)	134 (85)	147 (88)	0.52	1.20 (0.62-2.34)
Comparaciones posteriores				
Intensidad del tratamiento encefálico específico integrado			<0.001	2.36 (1.60-3.47)
Mediana	69	125		
Rango de intercuartil	13-181	45-233		
Tratamientos individuales — núm./núm. total. (%)				
Manitol	80/157 (51)	94/166 (57)	0.25	1.32 (0.82-2.13)
Solución salina hipertónica	90/156 (58)	119/166 (72)	0.008	1.95 (1.19-3.22)
Furosemida	6 (4)	13 (8)	0.11	2.53 (0.82-7.81)
Hiperventilación	93 (60)	122 (73)	0.003	2.16 (1.29-3.61)
Drenaje de líquido cefalorraquídeo	1 (1)	3 (2)	0.37	2.84 (0.29-27.78)
Barbitúricos	38 (24)	22 (13)	0.02	0.46 (0.25-0.83)
Procedimientos neuroquirúrgicos — núm./núm. total. (%)				
Craneotomía	63/157 (40)	74/166 (45)	0.50	1.19 (0.76-1.86)

Craniectomía	44/157 (28)	49/166 (30)	0.81	1.04 (0.63-1.69)
Sola	9 (6)	9 (5)	1.00	0.93 (0.35-2.42)
Con otro procedimiento neuroquirúrgico	35 (22)	40 (24)	0.79	1.07 (0.63-1.80)

* Las variables adicionales medidas como parte del proceso de atención se indican en la Tabla S9A en el Apéndice Complementario para todos los participantes que pasaron por la aleatorización. Los procesos de atención para el tratamiento encefálico específico para sobrevivientes sólo se indican en la Tabla S7B en el Apéndice Complementario. PPC denota presión de perfusión cerebral, PIC, presión intracraneal y UTI, unidad de terapia intensiva.

† Los valores *P* de las comparaciones en las que la mediana y rango de intercuartil se proporcionan se calcularon usando una prueba de Wilcoxon de bloques¹¹; todos los demás valores *P* se calcularon usando la prueba exacta de Fisher.

‡ Para las tasas de probabilidad proporcional, un valor mayor a 1 indica una evaluación más favorable para el grupo de monitoreo de la presión.

§ La duración de la estancia en la UTI con tratamiento encefálico específico se definió como el tiempo hasta el último tratamiento para hipertensión intracraneal distinto a ventilación, sedación o analgesia.

¶ La intensidad del tratamiento para comparaciones posteriores se definió como el número de tratamientos diferentes para hipertensión intracraneal (excepto ventilación, sedación o analgesia) por hora, sumado a la duración del tratamiento encefálico específico y contando la dosis alta de manitol, solución salina hipertónica o hiperventilación como dos tratamientos. Ver los detalles en la Tabla S9A en el Apéndice Complementario.

La mediana de tiempo durante el cual se monitoreó la presión intracraneal fue de 3.6 días en todo el grupo de monitoreo de la presión y de 4.0 días en el subgrupo de sobrevivientes al tratamiento encefálico (Tabla 3 y Tablas S9A y S9B en el Apéndice Complementario). La mediana y el promedio de los porcentajes de las lecturas de 20 mm Hg o más fueron de 7 y 20%, respectivamente, en toda la población del estudio y 5 y 13%, respectivamente, en el subgrupo de sobrevivientes al tratamiento encefálico. En estos respectivos grupos, la presión intracraneal inicial fue de 20 mm Hg o más en 37 y 29% de los pacientes y, en cualquier momento durante el monitoreo, en 79 y 76% de los pacientes. La incidencia de deterioro neurológico después de la aleatorización fue de 25% en toda la población del estudio y no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento.

La mediana del intervalo durante el cual los pacientes recibieron tratamiento encefálico específico fue significativamente más prolongado en el grupo de imagenología-exploración clínica que en el grupo de monitoreo de la presión. Además, los análisis posteriores de la intensidad del tratamiento integrado (ver la definición en la sección de resultados en el Apéndice Complementario) revelaron que el número total de tratamientos fue significativamente mayor para el grupo de imagenología-exploración clínica en conjunto y para el subgrupo de sobrevivientes al tratamiento encefálico que para el grupo de monitoreo de la presión. La Tabla 3 y Tabla S9A en el Apéndice Complementario, muestran que el uso de dosis

altas de barbitúricos fue mayor en el grupo de monitoreo de la presión que en el grupo de imagenología-exploración clínica (24% vs. 13%). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes que se sometieron a craniectomía. La proporción de pacientes tratados con solución salina hipertónica y la proporción de pacientes con hiperventilación fueron significativamente más altas en el grupo de imagenología-exploración clínica que en el grupo de monitoreo de la presión (72% vs. 58% y 73% vs. 60%, respectivamente). Entre los pacientes que recibieron tratamiento con manitol o solución salina hipertónica, el tratamiento fue más prolongado en el grupo de imagenología-evaluación clínica que en el grupo de monitoreo de la presión (21 horas vs. 13 horas para manitol y 21 horas vs. 10 horas para solución salina hipertónica).

EVENTOS ADVERSOS

Las distribuciones de eventos adversos serios, eventos adversos, complicaciones y eventos adversos relacionados con el catéter se muestran en la Tabla 4 así como en las Tablas S10A y S10B en el Apéndice Complementario. En ninguno de los grupos del estudio hubo eventos adversos serios relacionados con el catéter.

Tabla 4. Eventos adversos relacionados con el catéter o serios.*			
Evento adverso	Grupo de monitoreo de la presión (N = 157)	Grupo de imagenología-exploración clínica (N = 167)	Valor de P †
	<i>número (porcentaje)</i>		
Eventos relacionados con el catéter de la PIC‡	10 (6)	—	—
Infección	0	—	—
Mal funcionamiento del catéter	4 (3)	—	—
Retiro no planeado del catéter	4 (3)	—	—
Hemorragia	2 (1)	—	—
Cualquier evento adverso serio	70 (45)	76 (46)	0.91
Infecciones	13 (8)	10 (6)	0.52
Eventos del sistema nervioso, excluyendo infecciones	19 (12)	29 (17)	0.21
Eventos del aparato respiratorio, excluyendo infecciones	9 (6)	8 (5)	0.81
Eventos del aparato cardiovascular	17 (11)	13 (8)	0.44
Muerte por una causa no especificada	12 (8)	12 (7)	1.00

* En las Tablas S10A y S10B en el Apéndice Complementario se indican eventos adversos adicionales.

† La significancia estadística se calculó con el uso de la prueba exacta de Fisher.

‡ Ninguno de los eventos adversos relacionados con el catéter cumplió los criterios para evento adverso serio.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados no confirman la hipótesis de la superioridad del tratamiento guiado por medio del monitoreo de la presión intracraneal sobre el tratamiento guiado por medio de exploración neurológica e imagenología por CT seriada en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo. El monitoreo de la presión intracraneal es el pilar del tratamiento para traumatismo craneoencefálico severo. El principio que guía las intervenciones adicionales, como el monitoreo de la presión de perfusión cerebral o modificación de perfusión tisular, es mantener la presión intracraneal por debajo de 20 mm Hg.

La mayoría de los datos de ensayos no aleatorizados, controlados confirman la asociación del tratamiento basado en el monitoreo de la presión intracraneal con una mejor recuperación, lo que ha hecho que este método se recomiende en ediciones sucesivas de guías publicadas para el tratamiento de traumatismo craneoencefálico severo⁴⁻⁷ (aunque se llama la atención sobre la necesidad de ensayos con distribución aleatoria y controlados). Existen publicaciones en contra. En dos estudios retrospectivos, no hubo asociación¹⁵ o una asociación negativa¹⁶ entre el tratamiento basado en el monitoreo y el resultado, y en un estudio pequeño de baja calidad más antiguo sobre la utilidad del monitoreo para guiar la dosis de manitol, no se encontró que el monitoreo fuera útil.¹⁷

Ya que nuestro estudio se realizó en Bolivia y Ecuador, el grado en el cual los hallazgos pueden generalizarse a otras poblaciones de pacientes merece discusión. Estos datos sugieren que la atención proporcionada en los hospitales del estudio se apegó a los fundamentos de la atención de UTI y fue consistente con el diseño del estudio. La reanimación prehospitalaria es menos desarrollada en Bolivia y Ecuador que en los países de ingresos más altos, y los pacientes con traumatismos más severos en estos dos países pueden no sobrevivir el tiempo suficiente para llegar al hospital. Por lo tanto, la población del estudio pudo haber tenido traumatismos craneoencefálicos menos severos que las poblaciones comparables en UTIs en países de ingresos más altos. Por otro lado, la reanimación prehospitalaria menos avanzada puede causar daños secundarios (por ejemplo, hipoxemia e hipotensión), que puede servir para incrementar la

severidad del traumatismo. En nuestro estudio, todas las lecturas iniciales y posteriores de la presión intracraneal, los hallazgos en las TC y las respuestas pupilares fueron consistentes con traumatismo muy severo. Las primeras curvas de resultados en nuestro estudio al parecer son consistentes con lo que se esperaría de adultos jóvenes con traumatismo craneoencefálico severo bien atendidos en UTI en países más ricos. Los resultados que se reportan sobre mortalidad temprana también fueron similares a aquellos reportados en países de ingresos más altos.¹⁴ La supervivencia a 6 meses es influenciada por la alta mortalidad (35% de las muertes) después de los primeros 14 días, que probablemente se relaciona con los recursos limitados disponibles después del alta de la UTI. Ninguno de los participantes del estudio recibió rehabilitación o atención médica exhaustiva después del alta hospitalaria. La población de edad avanzada con traumatismo craneoencefálico, que es prominente en países de alto ingreso, no fue representada en este estudio.

Las diferencias entre los grupos en los tratamientos individuales administrados (con mayor uso de solución salina hipertónica, manitol e hiperventilación en el grupo de imagenología-exploración clínica que en el grupo de monitoreo de la presión) reflejan las diferencias en los métodos de tratamiento: tratamiento programado en el protocolo de imagenología-exploración clínica y tratamiento indicado en el protocolo de monitoreo de la presión. La medición cuantitativa de la presión intracraneal y el umbral consiguiente de tratamiento fijo probablemente explica la administración más frecuente de dosis altas de barbitúricos y dosis altas de solución salina hipertónica en el grupo de monitoreo de la presión.

Hubo necesidad de estandarizar el tipo de monitoreo utilizado. El monitoreo intraparenquimatoso se eligió por su exactitud,⁷ facilidad de inserción, perfil de seguridad¹⁸ y pocos requisitos de mantenimiento. La alternativa — un catéter ventricular conectado a un transductor, que está aceptado mundialmente y estaba disponible, pero rara vez utilizado en los hospitales del estudio antes del inicio del ensayo — no se consideró compatible con el entorno de este estudio, aunque ofrece una opción terapéutica útil de drenaje de líquido cefalorraquídeo. El drenaje de líquido cefalorraquídeo era una opción de tratamiento que habría requerido

colocación de ventriculostomía separada - un método de monitoreo que es similar al especificado en el protocolo para el estudio Monitoreo continuo de oxígeno en tejido cerebral en traumatismo craneoencefálico (BOOST 2) (ClinicalTrials.gov number NCT00974259). El drenaje de líquido cefalorraquídeo es consistente con el tratamiento basado en las guías⁷ Aunque es eficaz como medio para reducir la presión intracraneal elevada en forma temporal,¹⁹ no se ha demostrado que el drenaje mejore el resultado del traumatismo craneoencefálico severo.²⁰

Aquí la cuestión no es si la presión intracraneal es importante, de hecho ambos grupos fueron tratados por hipertensión intracraneal. Nosotros investigamos si el protocolo basado en las guías⁷ utilizado en este estudio mejora significativamente los resultados. Nuestro estudio apoya la superioridad del tratamiento basado en el monitoreo de la presión intracraneal⁷ sobre el tratamiento guiado por pruebas neurológicas e imagenología seriadas de TC para mejorar la recuperación a corto o largo plazo, en la población general de pacientes con traumatismo craneoencefálico severo. Este hallazgo no argumenta en contra del uso del monitoreo de la presión intracraneal. Aquí sólo se probó el algoritmo de intervención basado en el monitoreo. Es posible que el protocolo de imagenología-exploración clínica haya proporcionado un control superior de la presión intracraneal.¹⁷ En forma alternativa, la falta de eficacia puede ser atribuible a otros factores, como el uso de un umbral universal para la presión intracraneal o la eficacia y efectos tóxicos de los agentes terapéuticos utilizados, individualmente o en combinación. Los motivos adicionales para la falta de eficacia pueden incluir la interpretación de los datos de la presión intracraneal (un enfoque en los valores instantáneos en lugar de tendencias o en la presión intracraneal en lugar del apego al tratamiento encefálico), la falta de identificación de subtipos de traumatismo craneoencefálico que requiere diferentes métodos de tratamiento (la identificación de subtipos puede evolucionar durante el ciclo de tratamiento), la primacía universal de la manipulación de la presión intracraneal en lugar de la consideración de otras intervenciones fisiológicas (por ejemplo, tratamiento de la presión de perfusión cerebral),

o incluso la consideración de la presión intracraneal como una variable del tratamiento en lugar de simplemente una indicación de la severidad de la enfermedad.

Aquí no se cuestiona el valor de conocer la presión intracraneal en forma precisa, ni se cuestiona el valor de tratar agresivamente el traumatismo craneoencefálico severo. En cambio, nuestros datos sugieren que se impone una revaloración del rol de manipular la presión intracraneal monitoreada como parte del monitoreo multimodal y el tratamiento dirigido del traumatismo craneoencefálico.

Patrocinado por los National Institutes of Health y el Fogarty International Center, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (ROINS058302) e Integra Life Sciences. Las formas de divulgación proporcionadas por los autores se pueden encontrar con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

REFERENCIAS