



## 16. INTERVENCIONES AGUDAS PARA LAS LESIONES CEREBRALES ADQUIRIDAS

## **Autores**

**Matthew J Meyer BA, David Lee, Jo-Anne Aubut BA, Robert Teasell MD FRCPC,  
Joseph Megyesi MD PhD FRCSC, Nestor Bayona MSc**

## **Supervisor de la versión en castellano**

**Manuel Murie-Fernández MD**

Unidad de Neurorrehabilitación. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra  
(España)

## Índice

Introducción	5
1. Control de la presión intracraneal y neuroprotección	5
1.1. Posición de la cabeza	6
1.2. Propofol	8
1.3. Manitol	10
1.4. Midazolam	13
1.5. Opiáceos	15
1.6. Hiperventilación	17
1.7. Drenaje de líquido cefalorraquídeo	19
1.8. Barbitúricos	21
1.9. Craniectomía descompresiva	26
1.10. Solución salina hipertónica	32
1.11. Terapia de rotación continua y posición en decúbito prono	38
1.12. Hipotermia	39
1.13. Oxígeno hiperbárico	48
1.14. Corticosteroides	51
1.15. Progesterona	54
1.16. Antagonistas de la bradicinina	55
1.17. Dimetilsulfóxido	57
1.18. Cannabinoides	58
2. Intervenciones para favorecer el despertar del coma	60
2.1. Amantadina	60
2.2. Estimulación sensorial	62
2.3. Musicoterapia	68
2.4. Electroestimulación	69
3. Resumen	71
Bibliografía	72

## PUNTOS CLAVE

- La elevación de la cabeza 30 grados mejora la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral.
- El propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.
- Las infusiones de propofol superiores a 4 mg/kg por hora deben administrarse con suma precaución.
- El lactato sódico es más eficaz que el manitol para reducir las elevaciones agudas de la PIC.
- El manitol en dosis altas se asocia a tasas de mortalidad más bajas y a mejores resultados clínicos que el manitol convencional.
- La administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.
- El manitol únicamente reduce la PIC cuando los valores iniciales están anormalmente elevados.
- El midazolam no afecta a la PIC, pero puede ocasionar hipotensión sistémica.
- La administración de opiáceos en bolo provoca un aumento de la PIC.
- Los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.
- El remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.
- La trometamina contrarresta los efectos adversos de la hiperventilación prolongada para el control de la PIC y mejora los resultados después de una LCA.
- La hiperoxia puede contrarrestar los efectos adversos de la hiperventilación prolongada para el control de la PIC después de una LCA.
- La hiperventilación por debajo de 34 mm Hg de PaCO<sub>2</sub> puede aumentar el tejido cerebral hipoperfundido.
- El drenaje de líquido cefalorraquídeo reduce los valores de PIC a corto plazo.
- Existen datos contradictorios acerca de la eficacia del pentobarbital para controlar la hipertensión intracraneal.
- El tiopental es mejor que el pentobarbital para controlar la PIC en pacientes que no responden a otras medidas.
- El pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.
- El tratamiento con barbitúricos más hipotermia puede mejorar los resultados clínicos.
- Los pacientes que reciban tratamiento con barbitúricos deben someterse a controles de la respuesta inmunológica y de la presión arterial sistémica.
- En adultos, la craniectomía convencional después de un traumatismo consigue un mejor control de la PIC y mejores resultados clínicos a los 6 meses que la craniectomía limitada.
- En niños, la craniectomía descompresiva reduce la PIC, pero no mejora los resultados clínicos después de una LCA.
- La resección de un colgajo óseo más grande durante la craniectomía puede conseguir una mayor reducción de la PIC, mejorar los resultados de los pacientes y evitar complicaciones posquirúrgicas.
- La solución salina se asocia a tasas más bajas de mortalidad que la albúmina.
- La solución salina hipertónica reduce la PIC con más eficacia que el manitol.
- La solución salina hipertónica y la solución de lactato sódico compuesta son igual de eficaces para reducir la PIC elevada y se asocian a resultados clínicos y de supervivencia similares hasta 6 meses después de la lesión.
- En niños, el uso de solución salina hipertónica en la UCI consigue una menor frecuencia de complicaciones precoces y acorta la estancia en la UCI en comparación con la solución de lactato sódico compuesta.
- La solución salina hipertónica reduce la hipertensión intracraneal que no puede controlarse con otras medidas convencionales.
- La solución salina hipertónica contribuye a la reanimación de los pacientes con lesiones cerebrales al aumentar la oxigenación cerebral.
- La terapia de rotación continua no empeora la presión intracraneal en los pacientes con lesión cerebral grave.
- La posición de decúbito prono puede aumentar la oxigenación y la presión de perfusión cerebral en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
- La hipotermia reduce la PIC elevada, pero no siempre mejora el resultado clínico o la mortalidad después de una LCA.
- La hipotermia sistémica aumenta el riesgo de neumonía después de una LCA.
- El oxígeno hiperbárico reduce la mortalidad después de una LCA.
- No está claro si el oxígeno hiperbárico mejora los resultados funcionales después de una LCA.
- El oxígeno hiperbárico puede reducir temporalmente la PIC elevada hasta 6 horas.
- La metilprednisolona aumenta las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA, por lo que no debe utilizarse.
- La triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una puntuación GCS < 8 y una lesión focal.
- La dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC > 20 mm Hg.
- La administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.
- Las infusiones de progesterona intravenosa pueden reducir las tasas de mortalidad a los 30 días.
- La progesterona reduce las tasas de mortalidad a los 30 días.
- La progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada 3 y 6 meses después de la lesión.

- Algunos antagonistas de la bradicinina evitan las elevaciones agudas de la PIC, pero sus efectos en los resultados clínicos a largo plazo no están claros.
- El dimetilsulfóxido puede reducir temporalmente las elevaciones de la PIC después de una LCA
- El dexanabinol no resulta eficaz para controlar la PIC ni para mejorar los resultados clínicos después de una LCA.
- La amantadina puede mejorar la conciencia y la función cognitiva en los pacientes comatosos con una LCA.
- La estimulación sensorial realizada por familiares mejora el grado de conciencia de los pacientes con una puntuación de 6-8 en la escala GCS.
- La estimulación sensorial puede ayudar a salir de un estado comatoso o vegetativo después de una LCA.
- La musicoterapia puede ser útil para estimular el despertar del coma después de una LCA.
- La estimulación eléctrica del nervio mediano no favorece el despertar del coma después de una LCA.

## LISTA DE ABREVIATURAS FRECUENTES

AANS	American Association of Neurological Surgeons
BTF	Brain Trauma Foundation
D&B	Escala de valoración de la calidad de Downs y Black.
DRS	Escala de valoración de la discapacidad
EBIC	European Brain Injury Consortium
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
GCS	Escala del coma de Glasgow
GOS	Escala de resultados de Glasgow
LCA	Lesión cerebral adquirida
mm Hg	milímetros de mercurio
PE德罗	Escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database
PIC	Presión intracraneal
PPC	Presión de perfusión cerebral
RLA	Escala del Rancho Los Amigos
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TMCO2	Tasa metabólica cerebral de oxígeno
VSC	Volumen sanguíneo cerebral

## INTRODUCCIÓN

En las fases iniciales de una lesión cerebral, se producen daños irreversibles de diversa consideración en el sistema nervioso central que comúnmente se conocen como lesión primaria. Posteriormente, se ponen en marcha toda una serie de acontecimientos que causan daños permanentes en el cerebro por el edema, la hipoxia y la isquemia que se producen como consecuencia de la elevación de la PIC, la liberación de cantidades tóxicas de neurotransmisores excitadores como el glutamato y la alteración de la

homeostasis iónica (2007). El tratamiento de las lesiones cerebrales agudas se centra, por tanto, en la prevención de las lesiones secundarias o la minimización de su magnitud, actuando sobre la hipertensión intracraneal, la oxigenación y la homeostasis iónica para reducir el daño celular.

## 1. CONTROL DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL Y NEUROPROTECCIÓN

La hipertensión intracraneal es una de las causas más frecuentes de muerte y discapacidad después de un traumatismo craneal grave. Se define como una presión intracraneal (PIC) superior a 20 mm Hg en cualquier espacio intracraneal (compartimentos subdural, intraventricular, extradural o intraparenquimatoso) (Sahuquillo y Arikian, 2006). La mortalidad y la morbilidad tras una lesión cerebral grave están estrechamente relacionadas con la elevación de la PIC. Dado que las consecuencias de la lesión cerebral primaria son irreversibles, el tratamiento posterior a la lesión se orienta fundamentalmente a la prevención y la reversión de las lesiones secundarias para mejorar los resultados. Después de una lesión cerebral, el cerebro es sumamente vulnerable a la isquemia secundaria causada por la hipotensión sistémica o la disminución de la perfusión cerebral como consecuencia de las elevaciones en la presión intracraneal (Doyle y cols., 2001). Por estas razones, los cuidados inmediatos que deben recibir los pacientes con un TCE consisten en el mantenimiento de una presión arterial adecuada y el control de las elevaciones anticipadas de la PIC.

La elevación de la PIC después de una LCA está causada generalmente por un edema o inflamación en el interior de la cavidad craneal. Existen una serie de mecanismos fisiológicos responsables de ese exceso de líquido que produce edema vasogénico, citotóxico e intersticial (Rabinstein, 2006). El edema vasogénico es consecuencia de una alteración de la barrera hematoencefálica que causa un aumento de la permeabilidad y la liberación de líquido al espacio extravascular. El edema citotóxico se debe a un fallo de las bombas de iones de las células que hace que aumente el contenido intracelular de agua. Por último, el edema intersticial se produce por el flujo forzado de líquido desde los compartimentos intraventriculares al parénquima, generalmente debido a una obstrucción del drenaje.

El control de la PIC es extremadamente importante en los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y suelen usarse diferentes opciones para el manejo de la PIC. Para que sean eficaces, los tratamientos deben dirigirse al tipo específico de edema que resulta problemático. El grado de elevación de la PIC y el momento en que se produce son también determinantes importantes del resultado clínico, por lo que es importante que las intervenciones dirigidas a la PIC se realicen cuanto antes para que sean eficaces.



El tratamiento no quirúrgico consiste en la administración de diuréticos osmóticos y diuréticos del asa, hipotermia, sedación y parálisis, hiperventilación controlada y barbitúricos. El tratamiento quirúrgico comprende ventriculostomía con drenaje terapéutico, evacuación de masas y craneotomía descompresiva.

El interés que atraen los posibles fármacos neuroprotectores ha empezado también a impulsar nuevas iniciativas de investigación. Los efectos negativos asociados al estrés postraumático que sufren las células pueden ser un posible objetivo para futuros tratamientos. Los tratamientos tradicionales han consistido en sedantes como los barbitúricos y opiáceos en un intento de inhibir el metabolismo celular. Otras iniciativas más recientes han empezado a centrarse en la producción de radicales libres y en el estrés oxidativo, que afectan a la viabilidad de la membrana. Algunos fármacos neuroprotectores que se han propuesto son sedantes, esteroides y antioxidantes.

### Recomendaciones contenidas en las directrices

En un intento de establecer unas normas comunes para el tratamiento agudo de las lesiones cerebrales adquiridas, se han elaborado una serie de directrices basadas en el consenso para la asistencia de estos pacientes. Las dos principales series de directrices son las publicadas por la *American Association of Neurological Surgeons* inicialmente en 1995 y más recientemente en 2007 (Carney y Ghajar, 2007), y las del *European Brain Injury Consortium* (EBIC) en 1997 (Maas y cols., 1997). Estas directrices, que gozan de credibilidad en todo el mundo, tienen una influencia ampliamente reconocida en la práctica clínica. Teniendo lo anterior en cuenta, hemos optado por añadir las recomendaciones que hacen estas dos organizaciones a nuestra evaluación de las distintas intervenciones. Sin embargo, las conclusiones aquí presentadas se basan en nuestra metodología y no se han visto influidas por las recomendaciones de dichas directrices.

El EBIC proporciona directrices descriptivas, pero no indica el nivel de comprobación científica (Maas y cols., 1997). La AANS establece recomendaciones basadas en

los siguientes niveles de comprobación (Carney y Ghajar, 2007):

- Nivel I - Ensayo controlado y aleatorizado (ECA) de buena calidad
- Nivel II - ECA de calidad moderada, cohorte de buena calidad, casos y controles de buena calidad
- Nivel III - ECA de mala calidad, cohorte de calidad moderada o baja, casos y controles de calidad moderada o baja, series de casos, bases de datos o registros

### 1.1. Posición de la cabeza

La práctica habitual en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos para pacientes con traumatismos craneales consiste en elevar la cabeza por encima de la altura del corazón en un intento de reducir la presión intracraneal al facilitar el flujo venoso sin comprometer la presión de perfusión cerebral (PPC) ni el gasto cardíaco (Ng y cols., 2004). Se ha sugerido que la elevación de la cabeza puede incluso mejorar ligeramente la PPC (Schulz-Stubner, 2006). La colocación de los pacientes en una postura con la cabeza elevada facilita también la administración precoz de alimentación enteral y, al mismo tiempo, reduce el riesgo de reflujo gástrico y aspiración pulmonar en comparación con los pacientes que se mantienen en decúbito supino (Ng y cols., 2004). Por el contrario, se ha sugerido que cuando el paciente se mantiene completamente tumbado, disminuye el riesgo de hipotensión sistémica inherente a la posición semirreclinada. Además, algunos autores sostienen que la postura horizontal aumenta la presión de perfusión cerebral, lo que mejora el flujo sanguíneo cerebral (Winkelman, 2000).

El *European Brain Injury Consortium* manifestó que no existía consenso sobre los efectos beneficiosos de la elevación de la cabeza a 30 grados en comparación con la posición tumbada (Maas y cols., 1997). La *American Association of Neurological Surgeons* no hace referencia alguna a la posición de la cabeza en sus directrices más recientes.

### Estudios específicos

**Tabla 1.** Postura de la cabeza para el control de la presión intracraneal elevada después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
March y cols. (1990) EE.UU. ECA PEDro = 3 D&B = 10	<b>N=4</b> Pacientes con traumatismo craneal empezaron el estudio totalmente tumbados y se les manipuló el respaldo para que adoptaran 3 posiciones diferentes: 30° de elevación de la cabeza, 30° de elevación de la cabeza con las rodillas elevadas y flexionadas, y tumbado en posición contraria a la de Trendelenburg. Los sujetos empezaron en una posición totalmente tumbada durante 15 minutos y siguieron con 15 minutos en una de las 3 posibles posiciones del respaldo asignadas de forma aleatoria. Todos los sujetos se evaluaron en las 4 posiciones del respaldo para ver si se producían cambios en la PIC, la PPC y el FSC.	No se observaron cambios significativos en ninguna de las medidas entre las cuatro posiciones del respaldo.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Winkelman (2000) ECA PEDro = 4 D&B = 18	<b>N=8</b> Se aleatorizó a pacientes con lesión cerebral grave no vascular y no penetrante (GCS <8) a una posición con el respaldo elevado 30° o plano (0° de elevación). Los pacientes permanecieron en la posición inicial durante 65-75 minutos antes de pasar a la otra posición. Se evaluaron la PIC y la PPC a los 5, 15, 30 y 60 minutos después de cambiar de postura.	No se realizó ninguna otra intervención durante el período de observación de 60 minutos. La elevación del respaldo 30° mejoró significativamente tanto la PIC como la PPC justo después de cambiar la posición del respaldo de 0° a 30° (p=0,001) y durante el equilibrio en la posición de 30° (p=0,003).
Durward y cols. (1983) Canadá Serie de casos D&B = 11	<b>N=11</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS <8) e hipertensión intracraneal asociada se mantuvieron en 4 posiciones distintas con elevación de la cabeza: 0 (basal), 15°, 30° y 60°. Cada posición se mantuvo durante 5-10 minutos y se evaluaron la PIC y la PPC.	La PIC disminuyó significativamente al elevar la cabeza entre 0° y 15° (p<0,001). Esa disminución de la PIC se mantuvo con una elevación de 30° (p<0,001), pero no difirió significativamente de la PIC con una elevación de 15°. La PIC con una elevación de la cabeza de 60° no fue significativamente diferente de la obtenida con una elevación de 0°. Además, la PPC no se vio significativamente afectada por una elevación de la cabeza de 15° ni de 30°, mientras que la elevación de la cabeza de 60° produjo una disminución significativa de la PPC en comparación con el valor basal (0°, p<0,02).
Feldman y cols. (1992) EE.UU. Serie de casos D&B = 12	<b>N=22</b> Los pacientes recibieron tratamiento en las 72 horas siguientes a la lesión. En los primeros 13 pacientes, la cabeza se mantuvo inicialmente elevada a 30°. En los 9 pacientes siguientes, la cabeza se mantuvo inicialmente con una elevación de 0°. La elevación de la cabeza se cambió por una de las posiciones del respaldo al cabo de 45 minutos. El flujo sanguíneo cerebral (FSC), la presión carotídea media (PCM), la PIC, la TCMCO <sub>2</sub> , la saturación de oxígeno en el bulbo yugular, la resistencia cerebrovascular (RCV), la PaCO <sub>2</sub> , la PaO <sub>2</sub> y la diferencia arteriovenosa de lactato, la presión arterial media (PAM) y la presión de perfusión cerebral (PPC) se compararon en las dos posiciones de la cabeza.	La PCM y la PIC fueron significativamente menores con 30° de elevación de la cabeza que con 0° de elevación (p=0,085 y p=0,0079, respectivamente). Además, los pacientes con la PIC más alta en la posición horizontal registraron las mayores reducciones en la PIC cuando se elevó la cabeza 30° (r=-0,5890). Los demás parámetros fisiológicos no se vieron afectados significativamente cuando se cambió la elevación de la cabeza.
Lee y cols. (1989) China Serie de casos D&B = 10	<b>N=30</b> Se midieron los cambios en la PIC en pacientes con traumatismo craneal grave (GCS <8) colocados en cuatro posiciones diferentes: cabeza a 0°, decúbito supino con el cabecero de la cama bajado 30°, tres cuartos de decúbito supino y tres cuartos de decúbito prono sin girar la cabeza.	En comparación con la posición de decúbito supino a 0°, la PIC aumentó significativamente con el cabecero bajado 30° (p<0,01) y con las posiciones de tres cuartos de decúbito supino (p<0,01) y tres cuartos de decúbito prono (p<0,01), aunque se observaron diferencias individuales en la PIC en respuesta a los cambios de posición.
Meixensberger y cols. (1997) Alemania Serie de casos D&B = 11	<b>N=22</b> Pacientes con lesión cerebral aguda fueron colocados inicialmente con el cuerpo en una postura de 30° y se recogieron valores basales durante 10 minutos; seguidamente se cambió la posición del cuerpo a 0° y se anotaron los valores después de alcanzar el estado de equilibrio (10-15 minutos). La PIC, la pO <sub>2</sub> tisular (pO <sub>2</sub> -ti) y la PPC se determinaron con la cabeza en esas dos posiciones.	En comparación con la posición de la cabeza a 30°, la PIC fue significativamente mayor (p<0,001) y la PPC significativamente menor (p<0,01) con la cabeza a 0°. Ni la pO <sub>2</sub> -ti ni la presión arterial media se vieron afectadas por la posición de la cabeza.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Ng y cols. (2004) Singapur Serie de casos D&B = 13	<b>N=38</b> Se comparó el efecto de la elevación de la cabeza en la PIC, la PPC, la presión arterial media, la oxigenación cerebral global y la oxigenación cerebral regional en un grupo de pacientes con traumatismo craneal cerrado (GCS $\leq$ 8) cuando la cabeza se elevó 30° o cuando se bajó a 0°. Los pacientes actuaron como sus propios controles.	La PIC fue significativamente menor con 30° que con 0° de elevación de la cabeza ( $p=0,0005$ ). La presión arterial media no registró cambios. La PPC aumentó ligeramente cuando la cabeza se elevó 30°, pero la diferencia no fue significativa ( $p=0,412$ ). La oxigenación cerebral global y la oxigenación cerebral regional no se vieron afectadas significativamente por la elevación de la cabeza.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Encontramos siete estudios que habían examinado los efectos de la elevación de la cabeza en el control de la PIC elevada después de una lesión cerebral. Solo dos de ellos eran ensayos controlados y aleatorizados, mientras que el resto consistieron en intervenciones en un único grupo sin grupos de control verdaderos.

En un ECA realizado por Winkelman (2000), los autores observaron que la elevación de la cabeza 30° mejoraba significativamente la PIC y la presión de perfusión cerebral en comparación con la posición plana. Todos los ensayos no aleatorizados y no controlados encontrados respaldaron también esas conclusiones y demostraron que la elevación de la cabeza a 30° reducía significativamente la PIC e inducía un aumento simultáneo de la presión de perfusión cerebral. Además, los resultados de Durward y cols. (1983) indican que se consiguen resultados óptimos con una elevación de la cabeza de entre 15° y 30°, ya que con una elevación a 60° no se observaron cambios en la PIC, aunque sí una disminución de la presión de perfusión cerebral en comparación con ninguna elevación.

A diferencia de estos resultados, un ECA de March y cols. (1990) demostró que la elevación de la cabeza a 30° no mejoraba la PIC ni la presión de perfusión cerebral en comparación con ninguna elevación. Hay que decir que ese estudio fue muy pequeño, ya que incluyó solo a 4 pacientes. Además, su calidad se consideró deficiente, al obtener una puntuación metodológica muy baja (PEDro = 3). Puesto que en todos los demás estudios antes mencionados se obtuvo un resultado positivo con la elevación de la cabeza y la calidad metodológica de este ECA fue mala, los resultados del estudio de March y cols. (1990) recibieron una menor prioridad a la hora de establecer el nivel de comprobación científica.

En los otros cinco estudios encontrados, se observó una clara tendencia a una disminución de la PIC con la elevación de la cabeza. Durward y cols. (1983) examinaron las diferencias en la PIC y la PPC con distintos grados de elevación. La presión intracraneal disminuyó significativamente con una elevación de 15° y 30°, pero no mostró

diferencias significativas con una elevación de 60° en comparación con 0°. Además, la PPC se redujo significativamente con una elevación de 60°. Aunque ninguno de estos cinco estudios se realizó con un diseño aleatorizado, todos ellos respaldan las conclusiones de Winkelman (2000).

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 2, basados en un ECA, que indican que la elevación de la cabeza 30 grados reduce la presión intracraneal al tiempo que aumenta la presión de perfusión cerebral.**

---

**La elevación de la cabeza 30 grados mejora la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral.**

---

## 1.2 Propofol

El propofol es un sedante de acción rápida que se absorbe rápidamente y se metaboliza con igual rapidez, produciendo efectos pronunciados de corta duración. Sus efectos beneficiosos están mediados por la reducción de la resistencia vascular periférica, lo que causa posibles efectos neuroprotectores que pueden resultar útiles en el tratamiento agudo de las LCA. Los resultados experimentales han revelado efectos positivos sobre la fisiología cerebral, incluidas reducciones del flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo del oxígeno cerebral, la actividad EEG y la PIC (Adembri y cols., 2007). Sin embargo, la administración de dosis altas puede causar el síndrome de infusión de propofol (SIPR), que se caracteriza por acidosis metabólica grave, rabdomiólisis, arritmias cardíacas y posible colapso cardiovascular (Corbett y cols., 2006). Los niños son especialmente sensibles al SIPR (Sabsovich y cols., 2007).

La AANS recomienda el uso de propofol para controlar la PIC, pero no para reducir la mortalidad o mejorar los resultados a 6 meses. También señala que el propofol en dosis altas puede producir una morbilidad significativa (Bratton y cols., 2007d). El EBIC recomienda la sedación como parte del ciclo de tratamiento de las LCA, pero no menciona específicamente el propofol.



## Estudios específicos

**Tabla 2.** Propofol para el tratamiento de una LCA aguda

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Kelly y cols. (1999) EE.UU. ECA PEDro = 8 D&B = 25	<b>N=42</b> Se asignó al azar a pacientes con una puntuación de 3-12 en la CGS que necesitaban ventilación mecánica para recibir propofol (20 mg/ml con EDTA al 0,005%) o morfina. Se evaluaron los efectos adversos, la respuesta fisiológica (incluida la PIC) y la GOS a los 6 meses.	El tratamiento de la presión intracraneal en el grupo de propofol fue menos intensivo que en el grupo de morfina (menor uso de bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas, pentobarbital y drenaje de LCR) y la PIC medida el día 3 fue significativamente menor ( $p<0,05$ ). Las puntuaciones GOS a los 6 meses no fueron significativamente diferentes entre los grupos en cuanto a las tasas de mortalidad y de resultados favorables.
Stewart y cols. (1994) Reino Unido Serie de casos D&B = 10	<b>N=15</b> Se sedó a los pacientes con una infusión continua de propofol (media de 232 mg/h, intervalo de 150-400 mg/h) o con infusiones de morfina (velocidad media de 2,3 mg/h, intervalo de 0-4 mg/h) y midazolam (velocidad media de 2,8 mg/h, intervalo de 0-5 mg/h). Se realizó una determinación continua de AVDO <sub>2</sub> , PAM, PIC y PPC.	Durante la administración de propofol se observó un descenso de la AVDO <sub>2</sub> después de 4 horas de $6,3 \pm 2,6$ ml/dl a $3,0 \pm 0,6$ ml/dl. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las otras mediciones en ninguno de los grupos.
Farling y cols. (1989) Irlanda Serie de casos D&B = 10	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismos craneales graves que precisaron sedación recibieron infusiones de propofol IV en una solución al 1 %, a una velocidad de 2-4 mg/kg/h. Se ajustó la dosis para mantener la PIC por debajo de 10 mm Hg y la PPC por encima de 60 mm Hg. Se monitorizó a los pacientes para determinar la FC, la PAM, la PIC, la PPC, el tamaño de las pupilas y la PaCO <sub>2</sub> .	Una velocidad de infusión media de 2,88 mg/kg/h fue suficiente para la sedación, y la recuperación fue rápida. La PPC aumentó significativamente a las 24 horas. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las otras variables.
Smith y cols. (2009) EE.UU. Casos clínicos	<b>N=146</b> Se analizó a pacientes con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) que habían recibido tratamiento con vasopresores o propofol. Se mantuvieron en observación por si presentaban síntomas de síndrome de infusión de propofol (SIPR)	De los 146 pacientes incluidos en el estudio, solo 3 que recibieron tanto propofol como vasopresores presentaron SIPR. Hay que destacar que ninguno de los pacientes que recibieron propofol o vasopresores presentaron SIPR. El SIPR no se asoció a una mayor mortalidad ( $p>0,05$ )

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

En un ECA, se comparó la sedación con propofol y con morfina para determinar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos. En este caso, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de morfina o a un grupo de propofol y recibieron intervenciones consistentes en tres inyecciones simultáneas (Kelly y cols., 1999). La inyección 1 contenía propofol o placebo; la inyección 2, morfina o placebo y la inyección 3, morfina en dosis bajas (ambos grupos). Los médicos podían administrar las inyecciones con la frecuencia necesaria, incluso cada 5 minutos. Este diseño permitió comparar la posología de propofol y su eficacia, además de mantener el carácter de experimento ciego. Sin embargo, todos los pacientes recibieron morfina junto con la infusión de propofol. El propofol tendió a reducir la PIC en general, y los valores fueron significativos el día 3 ( $p<0,05$ ). Los pacientes del grupo de propofol mostraron además una menor necesidad de bloqueantes neuromusculares, benzodiazepinas, pentobarbital y dre-

naje de LCR. A los 6 meses, no se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad ni en las puntuaciones GOS. Según los autores, el propofol es una alternativa segura, aceptable y posiblemente recomendable a la sedación con opiáceos (Kelly y cols., 1999).

En los otros dos estudios, el propofol consiguió una sedación satisfactoria con pocos efectos secundarios. Stewart y cols. (1994) comunicaron que el propofol produjo una sedación similar a la obtenida con una combinación de midazolam y morfina, sin que se observaran diferencias en los resultados a los 6 meses entre los grupos. Farling y cols. (1989) comprobaron también que la sedación con propofol era segura y eficaz. Estos dos estudios fueron pequeños y recibieron bajas puntuaciones metodológicas. De ahí la necesidad de estudios adicionales.

Preocupa la posibilidad de que el propofol en dosis altas cause un síndrome de infusión de propofol. Recientemente se han publicado algunos casos clínicos y artículos de síntesis de investigaciones en los que se advierte

de este efecto secundario potencialmente mortal. Cremer y cols. (2001) publicaron el informe más completo después de que 5 pacientes atendidos en su UCI fallecieron debido a una insuficiencia cardíaca inexplicada a los 4-5 días de tratamiento. Realizaron una evaluación retrospectiva de todos los pacientes tratados en su centro en el período de 1996-1999 e identificaron a 7 pacientes que fallecieron aparentemente por un síndrome de infusión de propofol. En la regresión logística se obtuvo un cociente de probabilidades "en bruto" de 1,93 (IC del 95%: 1,12-3,32,  $p=0,018$ ) para la aparición de síndrome de infusión de propofol por unidad (mg/kg por hora) de incremento en la dosis de propofol. Smith y cols. (2009) realizaron una revisión retrospectiva similar e identificaron a 3 pacientes (de 146) con síndrome de infusión de propofol (SIPR), todos los cuales estaban recibiendo vasopresores e infusiones de propofol. Los autores obtuvieron un cociente de probabilidades de 29 (IC del 95%: 1,5-581,  $p<0,05$ ) para la aparición de un SIPR durante la administración simultánea de vasopresores y propofol. Según los autores, ningún paciente tratado solo con propofol o solo con vasopresores presentó SIPR. Otterspoor y cols. (2008) publicaron una revisión de casos clínicos para evaluar los factores de riesgo asociados al síndrome de infusión de propofol. Identificaron como posibles factores de riesgos la acumulación de dosis elevadas, la edad más joven, la presencia de una lesión neurológica aguda, una ingesta baja de hidratos de carbono, una ingesta elevada de grasas, la infusión de catecolaminas, la infusión de corticosteroides, un estado crítico del paciente y errores congénitos en la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales. Otterspoor y cols. (2008) recomiendan que, hasta que no se realicen más investigaciones, la dosis de las infusiones no debe ser mayor de 4 mg/kg/h en los pacientes con alguno de los anteriores factores de riesgo y, en ningún caso, deben superarse los 5 mg/kg/h.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que el propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.**

## Estudios específicos

**Tabla 3.** Manitol para el control de la PIC y la hipertensión después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación	Métodos	Resultado
Ichai y cols. (2009) Francia ECA PEDro = 6 D&B = 22	<b>N=34</b> Pacientes con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) e hipertensión intracraneal se distribuyeron al azar para recibir un tratamiento igualmente hiperosmolar e isovolumétrico con manitol o lactato sódico, seguido de tratamiento de rescate en caso necesario. Los criterios de valoración fueron el descenso de la PIC a las 4 h y el porcentaje de episodios de PIC tratados con éxito.	En comparación con el manitol, el efecto del lactato sódico en la PIC fue más pronunciado (7 frente a 4 mm Hg, $p=0,016$ ), más prolongado (reducciones a las 4 horas de $5,9 \pm 1$ frente a $3,2 \pm 0,9$ mm Hg, $p=0,009$ ) y eficaz con mayor frecuencia (90,4% frente a 70,4%, $p=0,053$ ).

***El propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.***

***Las infusiones de propofol superiores a 4 mg/kg por hora deben administrarse con suma precaución.***

### 1.3. Manitol

La administración rápida de manitol es uno de los tratamientos de primera línea recomendados para la hipertensión intracraneal. Sin embargo, se ha descrito que este tratamiento se asocia a diuresis importante y puede causar insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, hipotensión y, en algunos casos, incrementos de la PIC de rebote (Battison y cols., 2005; Doyle y cols., 2001). Por estos motivos, la Brain Trauma Foundation recomienda que el manitol solo debe utilizarse si un paciente presenta signos de hipertensión intracraneal o deterioro del estado neurológico. En estos casos, los beneficios del manitol para el tratamiento agudo de la PIC son mayores que cualquier posible complicación o efecto adverso (ASNS 1995). También existen datos que indican que con la administración prolongada, el manitol puede atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual agrava la elevación de la PIC (Wakai y cols., 2005). A pesar de la eficacia del manitol en el tratamiento de la PIC, algunos datos recientes indican que la solución salina hipertónica puede ser un hiperosmótico más eficaz. En la sección 16.1.10 puede encontrarse información adicional.

La AANS hace una recomendación de nivel II según la cual el manitol es eficaz para el control de la PIC en dosis de entre 0,25 g/kg y 1 g/kg de peso corporal, pero no debe utilizarse en pacientes con una PA sistólica  $<90$  mm Hg. La AANS hace una recomendación de nivel III según la cual el uso de manitol antes de haberse controlado la PIC debe restringirse a los pacientes con signos de hernia transtentorial o deterioro neurológico progresivo no atribuible a causas extracraneales (Bratton y cols., 2007a). El EBIC recomienda el manitol como tratamiento osmótico de elección. Recomienda su administración mediante infusiones repetidas en bolo, o según esté indicado para conseguir una osmolaridad sérica  $\leq 315$  (Maas y cols., 1997).

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación	Métodos	Resultado
Cruz y cols. (2001) Brasil ECA PEDro = 4 D&B = 17	<b>N=178</b> Pacientes adultos con hematomas subdurales agudos por un traumatismo no causado por arma de fuego fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento intravenoso convencional con manitol (0,6-0,7 g/kg) o tratamiento con manitol en dosis altas (2 infusiones distintas de 0,6-0,7 g/kg). Ambos grupos recibieron infusiones de solución salina normal para compensar las pérdidas de orina inducidas por el manitol y evitar la hipotensión arterial. En el grupo tratado con manitol en dosis altas, la segunda infusión del manitol se inició 25-30 minutos después de la primera. Se evaluaron las mejorías pupilares (contracción pupilar parcial o total $\geq 1$ mm hacia el diámetro normal) y de la GOS a los 6 meses.	La mejoría de la dilatación pupilar anormal fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de manitol convencional ( $p < 0,0001$ ). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 14,3% con manitol en dosis alta y del 25,3% en el grupo de manitol en dosis convencionales, respectivamente. El resultado clínico global en la GOS fue significativamente mejor en el grupo de manitol en dosis altas, ya que un mayor número de pacientes de este grupo presentaron un resultado favorable (buena recuperación de una discapacidad moderada) en comparación con el grupo de manitol convencional ( $p < 0,01$ ).
Cruz y cols. (2002) Brasil ECA PEDro = 5 D&B = 18	<b>N=141</b> Se aleatorizó a pacientes adultos con hemorragia del lóbulo temporal intraparenquimatosa, aguda, traumática, no causada por arma de fuego (GCS 1-5) y dilatación pupilar anormal (pupila total o parcialmente dilatada con un diámetro $\geq 4$ mm asociada a respuesta a la luz muy lenta o ausente) para recibir tratamiento intravenoso con manitol en dosis convencionales (0,7 g/kg) o en dosis altas (1,4 g/kg). Inmediatamente después de las infusiones de manitol, ambos grupos recibieron infusiones de solución salina normal para compensar las pérdidas de orina inducidas por el manitol y evitar la hipotensión arterial. Se evaluaron las mejorías pupilares (contracción pupilar parcial o total $\geq 1$ mm hacia el diámetro normal) y de la GOS a los 6 meses.	La mejoría de la dilatación pupilar bilateral anormal fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de control ( $p < 0,03$ ). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 19,4% con manitol en dosis alta y del 36,2% en el grupo de manitol en dosis convencionales, respectivamente. El resultado clínico global en la GOS fue significativamente mejor en el grupo de manitol en dosis altas, ya que un mayor número de pacientes de este grupo presentaron un resultado favorable (buena recuperación de una discapacidad moderada) en comparación con el grupo de manitol en dosis convencionales ( $p < 0,005$ ).
Cruz y cols. (2004) Brasil ECA PEDro = 5 D&B = 18	<b>N=44</b> Se aleatorizó a pacientes con una LCA grave y signos clínicos recientes de muerte cerebral inminente a recibir manitol en dosis altas (500 ml de manitol mediante infusión intravenosa rápida en una dosis total de aproximadamente 1,4 g/kg) o manitol en dosis convencionales (250 ml de manitol 0,7 g/kg). Inmediatamente después de la infusión de manitol, los pacientes de los grupos de manitol en dosis altas y en dosis convencionales recibieron 1.000 o 500 ml de solución salina normal por vía intravenosa, respectivamente, para prevenir la hipovolemia aguda y una posible hipotensión arterial secundaria. Se evaluaron las mejorías pupilares (contracción pupilar parcial o total $\geq 1$ mm hacia el diámetro normal 5-10 min después del tratamiento) y la puntuación GOS a los 6 meses.	La mejoría de la dilatación pupilar anormal bilateral fue significativamente más frecuente en el grupo de manitol en dosis altas que en el grupo de dosis convencionales ( $p < 0,02$ ). Seis meses después de la lesión, las tasas de mortalidad eran del 39,1% con manitol en dosis alta y del 66,7% en el grupo de manitol en dosis convencionales, respectivamente. Los resultados clínicos en la escala GOS fueron significativamente mejores en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis convencionales ( $p < 0,02$ ).
Sayre y cols. (1996) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 20	<b>N=41</b> Pacientes con traumatismo craneal moderado o grave (GCS $< 12$ ) que fueron transportados en helicóptero a un centro traumatológico de primer nivel en las 6 horas siguientes a la lesión, en los que se aplicó un acceso IV, control de las vías respiratorias con intubación endotraqueal e hiperventilación fueron aleatorizados para recibir solución salina (5 ml/kg de solución salina al 0,9%; 308 mOsm/l) o manitol (5 ml/kg de manitol al 20%; 1.098 mOsm/l) en el avión. Se compararon las variaciones de la presión arterial sistólica (PAS) durante el periodo de observación de 2 horas.	Ni la PAS ni el pulso cambiaron significativamente durante el periodo de observación de 2 horas y no se observaron diferencias significativas entre los grupos, lo que indica que el manitol no causó hipotensión secundaria. No se observaron diferencias en el volumen de tratamiento administrado a los grupos. Sin embargo, la diuresis fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) y el sodio sérico fue significativamente menor ( $p < 0,00001$ ) en el grupo de manitol en comparación con el grupo placebo.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación	Métodos	Resultado
Smith y cols. (1986) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 16	<b>N=80</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (puntuaciones de la GCS $\leq 8$ ) fueron aleatorizados para recibir tratamiento con manitol cuando se confirmaran elevaciones de la PIC >25 mm Hg (grupo I) o tratamiento empírico con manitol con independencia de los valores de PIC (grupo II). Se compararon entre los grupos las tasas de mortalidad y la evolución neurológica.	No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos I y II (35% frente al 42,5%, $p=0,26$ ). Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en el resultado neurológico entre los grupos. La PIC más alta media en los pacientes que fallecieron en ambos grupos fue significativamente mayor que la determinada en los supervivientes de ambos grupos ( $p=0,0002$ ).
Hartl y cols. (1997) Alemania Antes y después D&B = 9	<b>N=11</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS <9) sometidos a sedación, intubación y ventilación mecánica para mantener un valor de PO <sub>2</sub> arterial >100 mm Hg y una PaCO <sub>2</sub> de aproximadamente 35 mm Hg recibieron manitol (125 ml de manitol al 20% en infusión en una vena central durante 30 minutos). Se evaluaron las variaciones de la PIC.	Cuando la PIC inicial antes de la infusión de manitol era inferior a 20 mm Hg, ni la PIC ni ningún otro parámetro varió significativamente durante o después de la infusión de manitol. Cuando la PIC previa a infusión era superior a 20 mm Hg, se constató una disminución significativa de la PIC y un aumento significativo de la PPC; sin embargo, no hubo ningún cambio en la oxigenación de la sustancia blanca cerebral ni en la oximetría del bulbo yugular.
Francony y cols. (2008) Francia ECA PEDro = 6 D&B = 22	<b>N=20</b> Pacientes estables con una PIC mantenida >20 mm Hg secundaria a un TCE (n=17) o a un ictus (n=3) recibieron una infusión equimolar única de manitol al 20% o 100 ml de solución salina hipertónica al 7,45% durante 20 minutos.	Una sola infusión equimolar de manitol al 20% es tan eficaz como la solución salina hipertónica al 7,45% para disminuir la PIC en pacientes con una LCA. El manitol ejerce efectos adicionales sobre la circulación cerebral mediante una posible mejora de la reología sanguínea.
Sorani y cols. (2008) EE.UU. Serie de casos D&B = 12	<b>N=28</b> Se vigiló continuamente la PIC en pacientes con LCA durante su estancia en la UCI neonatal. Los pacientes recibieron dosis de 50 g o 100 g (o ambas) de manitol para el tratamiento de la PIC elevada. Luego se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes para determinar la relación dosis-respuesta de manitol en la PIC.	La respuesta de la PIC al manitol fue proporcional a la dosis. Cada 0,1 g/kg de manitol administrado (hasta un máximo de 100 g) provocó un descenso aproximado de 1,0 mm Hg en la PIC.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

En un ECA reciente realizado en Francia se aleatorizó a los pacientes para recibir manitol o una solución de lactato sódico para el tratamiento de los episodios agudos de hipertensión intracraneal (Ichai y cols., 2009). Según los autores, una dosis equimolar de lactato sódico tuvo un efecto significativamente más pronunciado y más prolongado en las elevaciones agudas de la PIC que el tratamiento con manitol. Además, el lactato sódico fue eficaz en la reducción de la PIC elevada con más frecuencia. Estos resultados justifican la necesidad de investigar más a fondo la eficacia del lactato sódico para reducir la PIC.

En otro ensayo realizado en Francia, se compararon dosis equimolares (255 mOsm) de manitol y solución salina hipertónica (Francony y cols., 2008). Los autores señalaron que las dos intervenciones fueron similares en cuanto a la disminución de la PIC en los pacientes estables con autorregulación intacta. Se demostró que el manitol mejoró la circulación cerebral al mejorar la reología sanguínea, pero también aumentó significativamente la diuresis. Los autores sugieren que ambos tratamientos son eficaces, pero antes de elegir uno de ellos, deberían tenerse en cuenta los factores de los pacientes previos al tratamiento.



Cruz y cols llevaron a cabo 3 ECA independientes en pacientes con LCA para investigar los efectos del manitol en dosis altas sobre los resultados clínicos 6 meses después de la lesión (Cruz y cols., 2004; 2001; 2002). Los 3 ensayos mostraron resultados positivos que indicaban que el manitol en dosis altas (1,4 g/kg) era superior al manitol en dosis convencionales (0,7 g/kg) para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos. En un estudio retrospectivo de casos en los Estados Unidos, Sorani y cols. (2008) concluyeron que por cada incremento de 0,1 g/kg en la dosis de manitol, se producía un descenso de 1,0 mm Hg en la PIC, lo que corrobora los resultados publicados por Cruz y su equipo. Se recomienda realizar otros estudios.

La mayoría de los informes recomiendan administrar manitol solo cuando se demuestre o se sospeche firmemente la presencia de hipertensión intracraneal. Algunos desaconsejan el uso de manitol antes de la reposición de volumen y la estabilización del paciente debido a la diuresis osmótica y la hipotensión que podrían producirse después de la administración de manitol. Estos efectos adversos podrían comprometer aún más la perfusión cerebral. Sin embargo, esta estrategia podría privar a pacientes con traumatismo craneal de los efectos posiblemente beneficiosos del manitol en la PIC. Teniendo esto en cuenta, Sayre y cols. (1996) realizaron otro ECA para investigar los efectos de la administración precoz de manitol en pacientes con traumatismo craneal en el ámbito de la asistencia de urgencias no hospitalaria. Los autores comunicaron que, en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir solución salina, la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta significativamente a la presión arterial.

En otro ECA de Smith y cols. (1986), los autores señalaron que, en comparación con los pacientes que fueron aleatorizados para recibir manitol empírico con independencia de las mediciones de la PIC, los que recibieron manitol únicamente después de la aparición de hipertensión intracraneal (>25 mm Hg) no mostraron diferencias significativas en cuanto a las tasas de mortalidad o los signos neurológicos.

Los resultados de un estudio de intervención de un solo grupo realizado por Hartl y cols. (1997) indican que el manitol únicamente es eficaz para disminuir la PIC cuando existe hipertensión intracraneal inicial (>20 mm Hg), pero no cuando la PIC se encuentra por debajo de estos valores. Por tanto, el uso de manitol como profilaxis contra las elevaciones potenciales de la PIC no siempre es adecuado. Esto fue confirmado por Sorani y cols. en un estudio más reciente (2008).

Una revisión Cochrane de 2008 indica que el manitol puede tener efectos beneficiosos sobre la mortalidad en comparación con el pentobarbital, pero efectos perjudiciales cuando se compara con la solución salina hipertónica. También se ha informado de que no existen datos suficientes sobre la eficacia de la administración prehospitalaria de manitol (Wakai y cols., 2005).

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que el lactato sódico es más eficaz que el manitol para el tratamiento de las elevaciones agudas de la PIC.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el manitol en dosis altas es superior al manitol en dosis convencionales para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.**

**Hay datos científicos de nivel 4 de que el manitol es eficaz para disminuir la hipertensión intracraneal solo cuando los valores iniciales de PIC son elevados.**

---

***El lactato sódico es más eficaz que el manitol para reducir las elevaciones agudas de la PIC.***

---

***El manitol en dosis altas es superior a la dosis convencional para reducir las tasas de mortalidad y mejorar los resultados clínicos.***

---

***La administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.***

---

***El manitol únicamente reduce la PIC cuando los valores iniciales están anormalmente elevados.***

---

## 1.4. Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina de acción rápida con una semivida corta y metabolitos inactivos (McCullam y cols., 1999). Es un ansiolítico y tiene propiedades anti-epilépticas, sedantes y amnésicas. Este medicamento se une a las proteínas, es muy liposoluble, atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene un efecto rápido, de 1 a 5 minutos en la mayoría de los pacientes (McClelland y cols., 1995). No obstante, en algunos pacientes en estado crítico se ha demostrado una eliminación más lenta del midazolam que produce sedación prolongada.

Los estudios realizados en quirófanos o unidades de cuidados intensivos han demostrado que el midazolam siendo relativamente seguro en pacientes euvolémicos o sometidos a monitorización hemodinámica constante para la detección precoz de hipotensión (Davis y cols., 2001). Se ha comprobado que el midazolam reduce la presión del líquido cefalorraquídeo en pacientes sin lesiones intracraneales de tipo masa y que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno en el cerebro (McClelland y cols., 1995). Se revisaron un ECA y dos ensayos no aleatorizados y no controlados sobre uso de midazolam en el tratamiento de una LCA aguda.

Las directrices de la AANS no contienen recomendaciones basadas en datos científicos sobre la eficacia del midazolam, pero sí sugieren una dosis de prueba de 2 mg seguida de una infusión de 2-4 mg/h si se decide administrarlo (Bratton y cols., 2007d). El EBIC recomienda sedación, aunque no hace ninguna mención expresa al midazolam (Maas y cols., 1997).



**Tabla 4.** Midazolam para el tratamiento de una LCA aguda

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuaciones PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Sánchez-Izquierdo-Riera (1998) España ECA PEDro = 5 D&B = 17	<b>N=100</b> Pacientes con traumatismo fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos. Grupo A: administración de una infusión continua de midazolam (0,1 mg/kg/h hasta un máximo de 0,35 mg/kg/h); Grupo B: administración de una infusión IV continua de propofol (1,5 mg/kg/h hasta un máximo de 6 mg/kg/h); o Grupo C: administración de una infusión continua de midazolam (0,1 mg/kg/h hasta un máximo de 0,2 mg/kg/h) y propofol (1,5-3 mg/kg/h) solo si hacía falta más sedación. Todos los pacientes recibieron morfina también. Se vigiló en los pacientes la sedación y las variables hemodinámicas y oximétricas.	Los tres tratamientos consiguieron una sedación similar e incidencias parecidas de efectos adversos. No se observaron diferencias en la PIC, la PPC o la saturación de oxígeno en la vena yugular en los pacientes con traumatismo craneal. Las concentraciones séricas de triglicéridos fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron propofol, aunque el tiempo que tardaron en despertar fue más corto.
Papazian y cols. (1993) Francia Serie de casos D&B = 12	<b>N=12</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS $\leq 6$ ) recibieron dosis en bolo de midazolam (0,15 mg/kg por vía intravenosa). Se vigilaron la PAM, la PIC y la PPC en los pacientes.	Se observaron reducciones importantes de la PAM (de 89 mm Hg a 75 mm Hg, $p < 0,0001$ ) y de la PPC (de 71 mm Hg a 55,8 mm Hg, $p < 0,0001$ ). En general, no se observaron cambios significativos en la PIC. Sin embargo, la PIC aumentó en los pacientes con un valor inicial $\leq 18$ mm Hg y descendió en los pacientes con un valor inicial $> 18$ mm Hg.
Davis y cols. (2001) EE.UU. Serie de casos D&B = 10	<b>N=219</b> Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de pacientes en dos regiones diferentes que utilizaban distintos protocolos de administración de midazolam antes de la hospitalización. En los centros del norte se administraban 0,1 mg/kg de midazolam a todos los pacientes intubados, mientras que en los centros del sur se administraban 0,1 mg/kg hasta 5 mg. Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre la dosis de midazolam y la hipotensión y la presión arterial sistólica.	La dosis de midazolam estuvo significativamente relacionada tanto con la hipotensión como con el descenso de la presión arterial sistólica.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Las infusiones de midazolam o propofol parecen producir una sedación de calidad similar en pacientes con traumatismo craneal grave, si bien el propofol se ha asociado a una elevada incidencia de hipertrigliceridemia (Sánchez-Izquierdo-Riera y cols., 1998). En los dos estudios que evaluaron el midazolam y la PIC, no se observaron diferencias significativas después de la administración de midazolam (Sánchez-Izquierdo-Riera y cols., 1998; Papazian y cols., 1993). No obstante, se ha observado hipotensión significativa relacionada con dosis altas de midazolam (Davis y cols., 2001) y reducciones de la PAM que produjeron disminuciones de la PPC (sobre todo en pacientes con una PIC inicial  $\leq 18$  mm Hg) (Papazian y cols., 1993). En el estudio de Sánchez-Izquierdo-Riera y cols. (1998) se midieron la PIC, la PPC y la PAM en todos los pacientes,

sin que se observaran diferencias entre los grupos. Sin embargo, los autores no realizaron comparaciones con los valores basales, por lo que no queda claro si el midazolam tuvo o no efectos negativos. Teniendo en cuenta los datos científicos disponibles, se recomienda vigilar la hipotensión como un posible efecto secundario durante la administración de midazolam.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el midazolam no afecta a la PIC, pero los datos son contradictorios acerca de su efecto sobre la PAM y la PPC.**

***El midazolam no afecta a la PIC, pero puede ocasionar hipotensión sistémica.***

## 1.5. Opiáceos

Los opiáceos son sustancias que tienen una actividad similar a la de la morfina. Actúan uniéndose a los receptores opioideos, que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y el tubo digestivo. Cada opiáceo tiene una afinidad de unión diferente a los grupos de receptores opioideos que después determinará la respuesta farmacodinámica. La morfina ha sido el opiáceo más utilizado después de las LCA, mientras que el fentanilo y sus derivados han adquirido popularidad gracias a su acción más rápida

y a su efecto más corto (Metz y cols., 2000). Persiste la controversia acerca de los efectos de los opiáceos sobre la PIC y la presión de perfusión cerebral (PPC). Algunos autores han indicado que los opiáceos pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y originar con ello una elevación de la PIC (Marx y cols., 1989; de Nadal y cols., 2000; Werner y cols., 1995; Marx y cols., 1989; Bunegin y cols., 1989) en presencia de una patología intracraneal. Nuestra revisión halló 4 ECA y 5 ensayos no controlados y no aleatorizados que evaluaron el uso de opiáceos en el tratamiento de las LCA agudas.

### Estudios específicos

**Tabla 5.** Opiáceos para el tratamiento de las LCA agudas

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
de Nadal y cols. (2000) España ECA PEDro = 8 D&B = 23	<b>N=30</b> Pacientes con traumatismo craneal grave fueron asignados aleatoriamente para recibir morfina (0,2 mg/kg) y fentanilo (2 µg/kg) por vía IV durante 1 minuto cada 24 horas según un diseño cruzado. Se controlaron la PIC, la PAM y la PPC durante 1 hora después de la administración. Se calculó el flujo sanguíneo cerebral mediante ecografía Doppler transcraneal.	La reactividad del CO <sub>2</sub> se mantuvo en todos los pacientes, pero 18 mostraron una autorregulación alterada o abolida. Tanto la morfina como el fentanilo provocaron aumentos significativos de la PIC y reducciones de la PAM y la PPC. El flujo sanguíneo cerebral calculado se mantuvo sin cambios. No se observaron diferencias en la PIC entre los pacientes con y sin la autorregulación intacta.
Sperry y cols. (1992) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 19	<b>N=9</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS media, 6 ± 1) recibieron un bolo IV de fentanilo (3 µg/kg) o sufentanilo (0,6 µg/kg) de forma aleatorizada y enmascarada. A continuación los pacientes recibieron el otro opiáceo 24 horas después. Se registraron la PAM, la FC y la PIC de forma continua durante la primera hora después de la administración.	El fentanilo y el sufentanilo dieron lugar a aumentos significativos de la PIC (8 ± 2 mm Hg y 6 ± 1 mm Hg, respectivamente) y a reducciones estadísticamente significativas de la PAM (11 ± 6 mm Hg y 10 ± 5 mm Hg). No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca.
Karabinis y cols. (2004) Grecia ECA PEDro = 5 D&B = 19	<b>N=161</b> Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sedación a base de analgésicos (remifentanilo 9 µg/kg/h y propofol 0,5 mg/kg/h (días 1-3) o midazolam 0,03 mg/kg/h (días 4-5)), sedación a base de hipnóticos (propofol (días 1-3; midazolam, días 4-5) y fentanilo) o morfina. Las dosis se ajustaron para administrar la sedación óptima en los tres casos.	La sedación con remifentanilo permitió un despertar significativamente más rápido (p=0,001) y más previsible para la evaluación neurológica (p=0,024).
Lauer y cols. (1997) EE.UU. ECA PEDro = 5 D&B = 19	<b>N=15</b> Pacientes con lesiones cerebrales graves (GCS ≤8) recibieron aleatoriamente fentanilo, sufentanilo o morfina, con ajuste de la dosis hasta lograr una disminución máxima de la PAM del 10%, y después una infusión continua del mismo opiáceo durante 4 horas. Se controlaron la PIC, la PAM y la FC.	No se observó aumento de la PIC en ningún grupo. Se constató una disminución significativa de la PAM en el grupo de sufentanilo 10 minutos (p<0,05) y 45 minutos después del bolo inicial.
Albanese y cols. (1999) Francia Antes y después D&B = 15	<b>N=6</b> Pacientes recibieron aleatoriamente una inyección de 6 min de sufentanilo (1 µg/kg), alfentanilo (100 µg/kg) o fentanilo (10 µg/kg), seguida de una infusión de 0,005, 0,7 y 0,075 µg/kg/min, respectivamente, durante 1 hora. Se determinaron continuamente los valores de PAM, PIC, PPC y S <sub>jv</sub> O <sub>2</sub> cada minuto a lo largo de una hora.	Los tres fármacos se asociaron a incrementos significativos de la PIC, que alcanzó su valor máximo antes de 6 minutos y retornó a su valor basal al cabo de 15 minutos. El aumento de la PIC se acompañó de una disminución de la PAM y, en consecuencia, de la PPC. No se observaron signos de isquemia cerebral.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Scholz y cols. (1994) Alemania Antes y después D&B = 15	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismos craneales (GCS <6) recibieron un bolo IV de sufentanilo (2 µg/kg) seguido a los 30 min de una infusión de sufentanilo (150 µg/h) y midazolam (mediana de 9 mg/h) durante 48 horas. Se registraron las variables farmacocinéticas y fisiológicas.	Se observaron disminuciones de la PIC (16,1 ± 1,7 mm Hg a 10,8 ± 1,3 mm Hg, p<0,05) y de la PAM (85,5 ± 3,9 a 80,2 ± 4,9 mm Hg, p<0,05). La PPC se mantuvo estable.
Albanese y cols. (1993) Francia Serie de casos D&B = 15	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismo craneal sedados con propofol recibieron más sedación mediante una inyección intravenosa de 1 µg/kg durante 6 minutos y una infusión de 0,005 µg/kg/min. Se determinaron la PAM, la PIC y el CO <sub>2</sub> telespiratorio cada minuto durante 30 minutos.	La inyección de sufentanilo produjo un aumento significativo de la PIC (9 ± 7 mm Hg), que alcanzó su valor máximo después de 5 minutos y volvió gradualmente al valor basal después de 15 minutos. Esto se acompañó de una disminución significativa de la PAM y la PPC que aumentó gradualmente, pero siguió siendo significativa durante todo el estudio.
Engelhard y cols. (2004) Alemania Antes y después D&B = 14	<b>N=20</b> Pacientes con traumatismos craneales (GCS<8) sedados con propofol y sufentanilo recibieron un bolo IV de remifentanilo (0,5 µg/kg) seguido de una infusión de 0,25 µg/kg/min durante 20 minutos. Se monitorizó a los pacientes mediante flujometría Doppler transcraneal para controlar la PAM, la PIC y el volumen de flujo sanguíneo cerebral (VFSC).	No se observaron diferencias en la PAM, la PIC ni el VFSC tras la administración de remifentanilo.
Werner y cols. (1995) Alemania/EE.UU. Cohorte D&B = 14	<b>N=30</b> Pacientes con TCE grave (GCS <6) recibieron un bolo IV de sufentanilo (3 µg/kg) y fueron monitorizados durante 30 minutos.	No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca, la gasometría arterial ni la temperatura esofágica. La PAM disminuyó más de 10 mm Hg en 12 pacientes. La PIC se mantuvo constante en los pacientes con una PAM mantenida, pero aumentó significativamente en aquellos con una PAM reducida.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

La sedación analgésica con opiáceos se utiliza habitualmente junto con hipnóticos (es decir, midazolam, propofol) para reducir la estimulación nociceptiva. Este hecho dificulta la evaluación de los efectos de los opiáceos por sí solos. Cinco estudios revelaron aumentos de la PIC después de la administración de opiáceos (Werner y cols., 1995; de Nadal y cols., 2000; Sperry y cols., 1992; Albanese y cols., 1993; Albanese y cols., 1999), mientras que 2 no hallaron ningún incremento (Lauer y cols., 1997; Engelhard y cols., 2004) y otro mostró un descenso (Scholz y cols., 1994). Sin embargo, se ha propuesto que el modo de administración es un factor determinante de los aumentos de la PIC (Albanese y cols. 1999 y 1993). En los estudios en los que los pacientes recibieron solo inyecciones de opiáceos en bolo, se observaron aumentos significativos de la PIC (Werner y cols., 1995; de Nadal y cols., 2000; Sperry y cols., 1992).

Se ha propuesto que el fentanilo y sus derivados son los fármacos más adecuados para la sedación de los pacientes con lesiones cerebrales debido a su acción rápida y a su corto efecto (Metz y cols., 2000). En nuestra revisión identificamos un estudio en el cual el despertar fue significativamente más rápido con remifentanilo que con propofol o con midazolam (Karabinis y cols., 2004). Los autores sugirieron que esto permitió una evaluación neurológica

inmediata. Sin embargo, los pacientes del grupo de tratamiento recibieron remifentanilo como sedante principal y después un hipnótico, mientras que los pacientes de los grupos de control recibieron fentanilo o morfina junto con un hipnótico. Por consiguiente, la eficacia del remifentanilo puede compararse con la de la sedación basada en hipnóticos, pero no con la del fentanilo o la morfina.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la administración de opiáceos en bolo produce un aumento de la PIC, pero hay también datos contradictorios sobre los efectos de la infusión de opiáceos en los valores de PIC.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.**

---

***La administración de opiáceos en bolo provoca un aumento de la PIC.***

---

***Los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.***

---

***El remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.***

---

## 1.6. Hiperventilación

La hiperventilación controlada para conseguir una PaCO<sub>2</sub> de 30-35 mm Hg durante los primeros días después de un LCA parece mejorar los resultados. La hiperventilación produce vasoconstricción cerebral, lo que reduce el flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo cerebral, de manera que la PIC disminuye (Muizelaar y cols., 1991). Durante la hiperventilación leve, los mecanismos de extracción de oxígeno se intensifican y permiten compensar la disminución del flujo y el volumen de sangre, permitiendo así un metabolismo celular normal (Diringer y cols., 2000). Preocupa la posibilidad de que una hiperventilación intensa o prolongada pueda aumentar la acidosis metabólica, frecuente después de una lesión cerebral. El agotamiento de los suministros de oxígeno obliga al cerebro dañado a recurrir al metabolismo anaerobio, con lo que se produce un aumento de ácido láctico que se ha asociado a un peor pronóstico (DeSalles y cols., 1986; DeSalles y cols., 1987). Con la hiperventilación se reduce el CO<sub>2</sub> cerebral y se produce un aumento del pH que contrarresta los efectos nocivos de la acidosis. Sin embargo, este proceso depende de la disponibilidad de bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo. Por tanto, la hiperventilación prolongada no siempre es una medida terapéutica adecuada, ya que puede hacer que se agoten los niveles de bicarbonato, con lo que se favorecería la isquemia y empeoraría el pronóstico del paciente.

En algunos estudios se comentan también algunos problemas relacionados con la intubación prehospitalaria que produce una hiperventilación insuficiente (Warner y cols., 2007; Lai, Weiland, Newton y cols., 2003). La hiperventilación controlada para conseguir 30-45 mm Hg se ha asociado a unas tasas de mortalidad más bajas, aunque en estos casos se recomienda una regulación precisa y un entrenamiento adecuado.

La AANS hace recomendaciones de nivel II desaconsejando el uso de la hiperventilación profiláctica. Hace también recomendaciones de nivel III a favor del uso de la hiperventilación como posible medida para reducir la PIC elevada, pero no en las primeras 24 horas después de sufrir la lesión, cuando el nivel de LCR suele estar críticamente reducido. Se recomienda medir la saturación venosa yugular de oxígeno o la tensión de oxígeno del tejido cerebral cuando se recurra a la hiperventilación (Bratton y cols., 2007e). El EBIC recomienda la hiperventilación para controlar la PIC y la PPC elevadas en asociación con sedación y analgesia. Se recomienda una hiperventilación leve o moderada inicialmente para conseguir una PaCO<sub>2</sub> de 30-35 mm Hg. Si no se consigue controlar la PIC con terapia osmótica y drenaje de LCR, se recomienda una hiperventilación intensa hasta <30 mm Hg con vigilancia de la oxigenación cerebral mediante oximetría yugular para detectar una posible isquemia (Maas y cols., 1997).

## Estudios específicos

**Tabla 6.** Hiperventilación para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Muizelaar y cols. (1991) EE.UU. ECA PEDro = 20 D&B = 6	<p><b>N=113</b> Pacientes con una lesión cerebral grave (GCS &lt;6) fueron asignados aleatoriamente a tres grupos. Los grupos recibieron lo siguiente: 1) los pacientes del grupo de control recibieron ventilación normal con una PaCO<sub>2</sub> de 35 ± 2 mm Hg; 2) los pacientes del grupo de hiperventilación (HV) recibieron una PaCO<sub>2</sub> de 25 ± 2 mm Hg; y 3) los pacientes del grupo de hiperventilación más tampón de trometamina (TAM) recibieron una PaCO<sub>2</sub> de 25 ± 2 mm Hg y TAM (0,3 M solución IV). La administración inicial fue en forma de bolo, seguida de una infusión continua durante 5 días hasta alcanzar un pH arterial de 7,6. Se utilizó la puntuación GOS obtenida a los 3, 6 y 12 meses para evaluar los resultados.</p>	<p>Al cabo de 3 y 6 meses después de la lesión, el número de pacientes con un resultado favorable (buena recuperación o discapacidad moderada) en la escala GOS era significativamente menor (<math>p &lt; 0,03</math> y <math>p &lt; 0,05</math>, respectivamente) en el grupo de HV que en el grupo de control y el grupo de HV + TAM. Eso ocurrió únicamente en los pacientes con una puntuación motora del 4-5, pero no con una puntuación de 3 o menos. El efecto de interacción entre el grupo de tratamiento y la puntuación motora fue significativo (<math>p &lt; 0,02</math>), lo que indica que el efecto perjudicial de la hiperventilación se limitó a los pacientes con un mejor pronóstico en el momento del ingreso. Doce meses después de la lesión, esta diferencia en los resultados obtenidos por los distintos grupos dejó de ser significativa (<math>p = 0,13</math>). No hubo diferencias significativas en la puntuación GOS en ninguno de los 3 puntos temporales evaluados entre el grupo de HV + TAM y el grupo de control (no se indica el valor p).</p>



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Coles y cols. (2002) Reino Unido Casos y controles D&B = 8	<b>N=33</b> Pacientes con TCE (GCS 3-13) se sometieron a un PET para obtener imágenes del flujo sanguíneo cerebral en el momento basal y después de que la PaCO <sub>2</sub> descendiera a 29 ± 1 mm Hg. Se vigilaron en 25 pacientes la saturación venosa yugular de oxígeno (SjvO <sub>2</sub> ) y las diferencias arteriovenosas de contenido de oxígeno (AVDO <sub>2</sub> ) y se relacionaron con variables del PET.	Se calculó el volumen de cerebro críticamente hipoperfundido (VC-hipo) e hiperperfundido (VC-hiper) aplicando unos umbrales de 10 y 55 ml/100g/min, respectivamente. Solo los valores de VC-hipo fueron significativamente mayores en los pacientes hiperventilados que en los controles (p<0,05). La hiperventilación redujo la PIC (p<0,001) y aumentó la PPC (p<0,0001). A pesar de esta mejoría, la hiperventilación redujo el flujo sanguíneo cerebral total (de 31 ± 1 a 23 ± 1 ml/100g/min; p<0,0001) y aumentó el VC-hipo (p<0,0001). Los incrementos del VC-hipo producidos por la hiperventilación no fueron lineales, con un umbral de entre 34 y 38 mm Hg.
Diringer y cols. (2000) EE. UU. Casos y controles D&B = 14	<b>N=9</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS <9) fueron evaluados una media de 11,2 ± 1,6 horas después de sufrir un TCE y se les comparó con 10 controles normocápnicos sanos. Se hiperventiló a los pacientes hasta 30 ± 2 mm Hg de PaCO <sub>2</sub> durante 30 minutos. Se realizaron mediciones del FSC, el VSC, la TMC0 <sub>2</sub> , el factor de extracción de oxígeno (FEO) y el contenido cerebral venoso de oxígeno (CvO <sub>2</sub> ) antes y después de 30 minutos de hiperventilación.	El FSC total, el VSC y el CvO <sub>2</sub> no difirieron entre los grupos, pero en los pacientes con TCE disminuyeron la TMC0 <sub>2</sub> y el FEO (1,59 ± 0,44 ml/100 g/min (p<0,01) y 0,31 ± 0,06 (p<0,0001) respectivamente). Durante la hiperventilación, el FSC total se redujo a 25,5 ± 8,7 ml/100 g/min (p<0,0009), el VSC se redujo a 2,8 ± 0,56 ml/100 g (p<0,001), el FEO aumentó a 0,45 ± 0,13 (p<0,02) y el CvO <sub>2</sub> descendió a 8,3 ± 3 vol% (p<0,02). La TMC0 <sub>2</sub> se mantuvo igual.
Thiagarajan y cols. (1998) La India Serie de casos D&B = 13	<b>N=18</b> Pacientes con una lesión cerebral grave (GCS ≤9) sometidos a hiperventilación (PaCO <sub>2</sub> de 25 mm Hg) para el control de la PIC recibieron hiperoxia simultánea (PaO <sub>2</sub> de 200-250 mm Hg) para determinar si de esa forma se prevenían los efectos perjudiciales de la hiperventilación. Se evaluaron las diferencias en la saturación de oxígeno del bulbo yugular (SjvO <sub>2</sub> ) y la diferencia arteriovenosa de contenido de oxígeno (AVDO <sub>2</sub> ) como pruebas indirectas de la suficiencia del flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación total.	La SjvO <sub>2</sub> disminuyó significativamente durante la hiperventilación (PaCO <sub>2</sub> de 25 mm Hg) y retornó a su valor basal cuando la PaCO <sub>2</sub> volvió a 30 mm Hg (p<0,0001) o cuando se indujo hiperoxia (PaO <sub>2</sub> de 200-250 mm Hg). Igualmente, la AVDO <sub>2</sub> aumentó significativamente cuando se indujo hiperventilación (PaCO <sub>2</sub> de 25 mm Hg con una PaO <sub>2</sub> de 100-150 mm Hg) y retornó a los valores basales cuando la PaCO <sub>2</sub> volvió a 30 mm Hg (p<0,001) o cuando la PaO <sub>2</sub> se aumentó a 200-250 mm Hg (P<0,001).

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Muizelaar y cols. (1991) realizaron un ECA en el que los pacientes recibieron hiperventilación prolongada durante 5 días. Como cabía esperar, los autores observaron que la hiperventilación prolongada por sí sola conseguía peores resultados clínicos. Eso se debe probablemente al agotamiento de los suministros de bicarbonato en el cerebro. Los autores del estudio indicaron que con la combinación de hiperventilación y trometamina, una base débil y tampón que atraviesa la barrera hematoencefálica, se conseguían resultados significativamente mejores que con la hiperventilación sola (Muizelaar y cols., 1991). Lo anterior sugiere que los efectos perjudiciales de la hiperventilación prolongada podrían contrarrestarse con la adición de un sistema tampón capaz de intervenir cuando se agotan los niveles de bicarbonato en el cerebro. Muizelaar y cols. (1991) sugieren que “el uso de TAM parece contrarrestar el efecto negativo de la hiperventilación prolongada, de manera que su administración puede ser beneficiosa cuando se necesite hiperventilación sostenida para controlar la PIC”.

Un estudio británico realizado en 2002 concluyó que, a pesar del efecto beneficioso de la hiperventilación en la PIC y la PPC, el volumen de tejido cerebral intensamente hipoperfundido seguía aumentando (Coles y cols., 2002). Los autores realizaron exploraciones PET para evaluar el flujo sanguíneo cerebral durante la hiperventilación y observaron disminuciones de la perfusión regional que no se detectaban con los parámetros generales del oxígeno, como la saturación de oxígeno yugular y las diferencias arteriovenosas en la oxigenación. Identificaron un umbral de 34 mm Hg por debajo del cual los pacientes se hacían vulnerables a la hipoperfusión regional. Se necesitan estudios adicionales para evaluar con más precisión los resultados de los pacientes (Coles y cols., 2002).

Un estudio de Diringer y cols. (2000) reveló que la hiperventilación precoz, breve y moderada no altera el metabolismo cerebral general en los pacientes con TCE grave y, por tanto, es poco probable que cause nuevas lesiones neurológicas. Los autores sugieren la necesidad de evaluar una hiperventilación más intensa y los efectos de la hiperventilación en pacientes con elevación de la PIC.



Los resultados obtenidos por Thiagarajan y cols. (1998) indican que el aumento de la presión parcial de oxígeno por encima de lo normal (hiperoxia) podría también contrarrestar los efectos perjudiciales de la hiperventilación en pacientes con traumatismo craneal. Sin embargo, en este estudio se utilizó un diseño de intervención en un único grupo y, por tanto, la validez de sus conclusiones es limitada hasta que se realicen estudios adicionales con diseños aleatorizados y controlados que las corroboren.

### Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el uso de trome-tamina, una base y tampón débil que atraviesa la barrera hematoencefálica, puede contrarrestar los efectos negativos de la hiperventilación prolongada y mejorar los resultados clínicos en comparación con la hiperventilación sola.**

**Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la hiperoxia puede contrarrestar los efectos adversos de la hiperventilación para el control de la PIC después de una lesión cerebral.**

**Hay datos científicos de nivel 4 de que la hiperventilación por debajo de 34 mm Hg de PaCO<sub>2</sub> puede aumentar el tejido cerebral hipoperfundido.**

***La trome-tamina contrarresta los efectos adversos de la hiperventilación prolongada para el control de la PIC y mejora los resultados después de una LCA.***

***La hiperoxia puede contrarrestar los efectos adversos de la hiperventilación prolongada para el control de la PIC después de una LCA.***

***La hiperventilación por debajo de 34 mm Hg de PaCO<sub>2</sub> puede aumentar el tejido cerebral hipoperfundido.***

### 1.7. Drenaje de líquido cefalorraquídeo

Una técnica neuroquirúrgica utilizada con frecuencia para tratar de controlar la PIC es el drenaje ventricular de LCR. En general, esta técnica consiste en la introducción de

catéteres en el asta anterior de un ventrículo lateral en cuyo extremo llevan acoplados un transductor calibrado con presión externa (March, 2005; Bracke y cols., 1978). De esta forma se puede vigilar la presión al tiempo que se realiza el drenaje de líquido. Por lo general, se drenan unos pocos mililitros de líquido del ventrículo cada vez, con lo que se consigue un descenso inmediato de la PIC (Kerr y cols., 2000). Sin embargo, el espacio ventricular está con frecuencia comprimido debido al edema cerebral asociado, con lo que no siempre el drenaje es suficiente por sí solo para controlar la PIC (James y cols., 1976).

Cuando el drenaje ventricular no es posible, se ha propuesto el drenaje lumbar de LCR como método alternativo para reducir la PIC elevada.

La práctica habitual ha sido evitar el drenaje lumbar por temor a una hernia transtentorial o amigdalina; sin embargo, los avances tecnológicos han renovado el interés por su capacidad para reducir la PIC en pacientes que no responden a otros tratamientos (Tuettenberg y cols., 2009).

Se recomienda el drenaje del líquido cefalorraquídeo porque se cree que una PIC elevada puede asociarse a peores resultados para los pacientes con una LCA. Sin embargo, hay pocos datos empíricos que demuestren un efecto directo en la mejora de los resultados. En general, se acepta que las complicaciones asociadas a la elevación de la PIC son perjudiciales y que cualquier intervención que mejore los valores de PIC merece ser explorada. Las críticas dirigidas contra el drenaje ventricular suelen basarse en el carácter intrusivo del procedimiento y el riesgo de complicaciones infecciosas (Hoefnagel y cols., 2008; Zabramski y cols., 2003).

En las directrices más recientes de la AANS, no se hace mención alguna a indicaciones para el uso del drenaje de LCR. Ahora bien, si se recurre a esta técnica, no se recomienda la administración de antibióticos profilácticos ni el intercambio sistemático de catéteres para reducir las tasas de infecciones hospitalarias (Bratton y cols., 2007c). El EBIC menciona el drenaje de LCR como un tratamiento aceptable para reducir la PIC (Maas y cols., 1997).

**Tabla 7.** Drenaje de líquido cefalorraquídeo para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Kerr y cols. (2001) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 21	<b>N=58</b> Pacientes con TCE grave (GCS $\leq$ 8) fueron asignados aleatoriamente a uno de tres protocolos de drenaje (1 ml, 2 ml o 3 ml de volumen de LCR drenado) cada vez que se necesitó una intervención (PIC >20 mm Hg). Se vigilaron la PIC, la PPC, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación cerebral regional determinada mediante espectroscopia en el infrarrojo cercano. Las variables fisiológicas se promediaron en el tiempo en bloques de 1 minuto desde el momento basal hasta 10 minutos después de la retirada del drenaje.	Se observaron interacciones significativas entre dosis y tiempo en los tres protocolos de drenaje con relación al descenso de la PIC ( $p=0,0001$ ). Se constató una diferencia significativa en la PPC, dependiendo de la cantidad de LCR drenado ( $p=0,04$ ). La extracción de 3 ml de LCR dio lugar a una reducción del 10,1% en la PIC y un aumento del 2,2% en la PPC que se mantuvieron durante 10 minutos.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Tuettenberg y cols. (2009) Alemania Antes y después D&B = 17	<b>N=100</b> Los pacientes de este estudio fueron evaluados de forma prospectiva para detectar las variaciones de la PIC resistente a otras intervenciones después de iniciarse el drenaje lumbar de LCR. Los resultados de los pacientes se evaluaron también 6 meses después del tratamiento.	El inicio del drenaje lumbar de LCR se asoció a reducciones significativas de la PIC (de $32,7 \pm 10,9$ a $13,4 \pm 5,9$ mm Hg, $p < 0,05$ ) y a un aumento de la PPC (de $70,6 \pm 18,2$ a $86,2 \pm 15,4$ mm Hg, $p < 0,05$ ). Seis pacientes presentaron hernia cerebral con un desenlace mortal. Treinta y seis pacientes obtuvieron resultados favorables (en la GOS), 12 presentaron discapacidad grave, 7 quedaron en un estado vegetativo persistente y 45 fallecieron.
Timofeev y cols. (2008) Reino Unido Antes y después D&B = 16	<b>N=24</b> Se vigilaron la PIC y otros parámetros relacionados después del drenaje en pacientes con TCE que necesitaban ventilación mecánica, vigilancia neurológica y ventriculostomía debido a hipertensión intracraneal no controlada. Se permitió el drenaje libre, limitado solo por la altura del recipiente de recogida del líquido.	El drenaje se asoció a una disminución de la PIC en todos los casos, que se mantuvo durante más de 24 horas en 13 de 24 pacientes. Cuando se estabilizó el descenso de la PIC, se observaron también mejoras significativas en la compensación craneoespacial, la PPC y la PbtO <sub>2</sub> .
Kerr y cols. (2000) EE.UU. Serie de casos D&B = 16	<b>N=31</b> Pacientes con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) fueron sometidos a un procedimiento de drenaje de líquido cefalorraquídeo, con la extracción de 6 ml de líquido. Se vigilaron la PPC, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y la oximetría cerebral regional antes, durante y después del drenaje.	Se observó una variación significativa de la PIC inmediatamente después del drenaje que siguió siendo significativa hasta 10 minutos después de la intervención ( $p = 0,0001$ ). Se observó también un aumento significativo de la PPC inmediatamente después del drenaje, pero que no se mantuvo en el tiempo ( $p = 0,0001$ ).
Murad y cols. (2008) EE.UU. Serie de casos D&B = 13	<b>N=8</b> Pacientes con lesión cerebral y elevación de la PIC resistente a otras intervenciones médicas fueron sometidos a drenaje lumbar controlado. Los pacientes se mantuvieron bajo vigilancia para detectar reducciones de la PIC.	Los valores de PIC disminuyeron significativamente (de $27 \pm 7,8$ a $9 \pm 6,3$ mm Hg, $p < 0,05$ ) después del drenaje. En las 24 horas siguientes al drenaje, disminuyó la necesidad de solución salina hipertónica, manitol y sedación. No se produjeron complicaciones.
Fortune y cols. (1995) EE.UU. Serie de casos D&B = 10	<b>N=22</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $< 8$ ) recibieron tratamiento con hiperventilación, manitol intravenoso o drenaje de LCR, a discreción de los médicos que les atendían, cuando la PIC llegó a $> 15$ mm Hg. Se realizó una vigilancia continua de la S <sub>ijv</sub> O <sub>2</sub> , la PIC, la PA, la saturación arterial de O <sub>2</sub> y el CO <sub>2</sub> teleespiratorio durante el tratamiento.	Después del drenaje mediante ventriculostomía, la PIC se redujo en el 90% de las observaciones en $8,6 \pm 0,7$ mm Hg. En los pacientes que registraron un descenso de la PIC, la S <sub>ijv</sub> O <sub>2</sub> aumentó solo en un $0,39 \pm 0,4\%$ de saturación.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Encontramos un ECA en el que se habían evaluado los efectos del drenaje de líquido cefalorraquídeo en el control de la presión intracraneal. Kerr y cols. (2001) realizaron un ensayo aleatorizado en el que los pacientes fueron asignados a uno de tres protocolos (drenaje de 1 ml, 2 ml o 3 ml de LCR) cada vez que la PIC alcanzaba un valor  $> 20$  mm Hg. Se vigilaron continuamente la PIC, la PPC, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación cerebral regional determinada mediante espectroscopia

en el infrarrojo cercano, y los resultados se analizaron para determinar la relación dosis-respuesta al drenaje de LCR. Los pacientes registraron descensos significativos de la PIC y aumentos de la PPC con independencia del volumen de líquido drenado. Sin embargo, los valores de la PIC empezaron a aumentar hasta acercarse a los valores iniciales en los primeros 10 minutos de tratamiento. A pesar de ese descenso de la PIC, no se observaron mejoras en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral ni en la oxigenación regional. Además, la corta duración del seguimiento

no permite medir con total exactitud el efecto del drenaje de LCR en la PIC ni en ningún criterio de valoración a largo plazo.

En tres series de casos, se evaluaron también los efectos del drenaje de LCR ventricular en la PIC. En esos tres estudios se constató una disminución de los valores iniciales de la PIC después del drenaje. Timofeev y cols. (2008) informaron de que las reducciones de la PIC se mantenían en más del 50% de los pacientes y que esos pacientes tenían menos necesidad de intervenciones alternativas. Kerr y cols. (2000) trataron a pacientes con drenaje de LCR después de que los valores de la PIC alcanzaran >20 mm Hg. Observaron un aumento significativo de la PPC inmediatamente después del tratamiento y demostraron que la hipotermia asociada al vecuronio (un miorrelajante), la presión de perfusión cerebral basal y el estado crítico del paciente podían predecir el 61,5% de la variación en la respuesta de la PIC al drenaje (Kerr y cols., 2000). Por último, Fortune y cols. (1995) trataron a pacientes con una PIC >15 mm Hg con drenaje de LCR, administración de manitol o hiperventilación. Se determinaron los parámetros fisiológicos inmediatamente después de cada tratamiento y nuevamente al cabo de 20 minutos. Se observó un descenso significativo de la PIC inmediatamente después del tratamiento, pero también una reaccumulación de líquido que hizo que la PIC aumentara gradualmente nada más retirarse el drenaje. Por otra parte, los autores constataron solo mejorías leves en la oxigenación basada en la saturación venosa yugular de O<sub>2</sub> asociada a la reducción de la PIC. Estos resultados indican que las mejoras del flujo sanguíneo cerebral son solo mínimas (Fortune y cols., 1995).

Se encontraron dos estudios que habían evaluado los efectos del drenaje lumbar en pacientes con hipertensión intracraneal que no había respondido a otras intervenciones. En el primero de ellos, Tuettenberg y cols. (2009) evaluaron la seguridad y la eficacia del drenaje lumbar en pacientes con TCE (n=45) o HSA (n=55). Los autores comprobaron que el drenaje lumbar conseguía reducciones significativas de la PIC y aumentos de la PPC. Doce pacientes presentaron hernia cerebral con midriasis unilateral, 6 de ellos con un desenlace mortal. Después de 6 meses, 36 pacientes tenían un pronóstico favorable, 12 presentaban discapacidad grave, 7 seguían en un estado vegetativo persistente y 45 habían fallecido (Tuettenberg y cols., 2009). Los autores sugieren que el drenaje lumbar debe considerarse siempre que la PIC no responda a otros tratamientos y las cisternas basales sean perfectamente discernibles.

En el único otro estudio que realizó un drenaje lumbar de LCR, Murad y cols. (2008) refirieron una menor necesidad de intervenciones alternativas y la ausencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento. Basándose en estos dos estudios, el drenaje lumbar parece ser una opción posible cuando la PIC no responde a otras intervenciones, cuando no se puede realizar un drenaje ventricular y cuando las cisternas basales son claramente discernibles.

Solo en uno de los seis estudios, el de Tuettenberg y cols. (2009), se realizó algún tipo de seguimiento a largo plazo, si bien la ausencia de un grupo de control dificulta la interpretación de los resultados. Aunque el drenaje de LCR parece ser un método eficaz para conseguir reducciones inmediatas de la PIC, es posible que no actúe sobre las causas fisiológicas subyacentes de la PIC, y el descenso inicial de la PIC no siempre mejora el flujo sanguíneo o las tasas de oxigenación. Kerr y cols. (2000) creen que el drenaje ventricular solo ofrece la oportunidad de mejorar la PIC general si la autorregulación cerebral permanece intacta. Hay que decir que los seis estudios utilizaron el drenaje de LCR conjuntamente con otras técnicas de control de la PIC.

### Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 que indican que el drenaje de líquido cefalorraquídeo reduce la presión intracraneal a corto plazo.**

---

***El drenaje de líquido cefalorraquídeo reduce los valores de PIC a corto plazo.***

---

### 1.8. Barbitúricos

Desde hace tiempo se ha propuesto que los barbitúricos pueden ser útiles para controlar la PIC. Se cree que los barbitúricos reducen la PIC suprimiendo el metabolismo cerebral, con lo que disminuyen las necesidades metabólicas y el volumen sanguíneo cerebral (Roberts, 2000). Los trabajos iniciales revelaron que los barbitúricos reducen la PIC incluso en los pacientes que no responden a tratamientos rigurosos con las técnicas convencionales para la PIC, como manitol e hiperventilación (Marshall, Smith y Shapiro, 1979). Otros estudios respaldaron el potencial terapéutico de los barbitúricos y señalaron que si no se controla la PIC, puede producirse la muerte (Rea y Rockswold, 1983; Rockoff, Marshall y Shapiro, 1979). Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones iniciales proporcionaron datos poco fiables o meramente anecdóticos, pues se realizaron en cohortes muy pequeñas de pacientes y sin comparaciones con controles. En estudios más recientes se han evaluado los efectos secundarios adversos asociados al coma barbitúrico, como insuficiencia suprarrenal (Llompert-Pou y cols., 2007) y mielodepresión (Stover y Stocker, 1998).

La AANS hace recomendaciones de nivel II en las que desaconseja la administración profiláctica de barbitúricos para inducir la supresión de actividad EEG. También propone recomendaciones de nivel II según las cuales pueden utilizarse barbitúricos en dosis altas para controlar la hipertensión intracraneal que no responde al máximo tratamiento médico y quirúrgico habitual (Bratton y cols., 2007d). Las directrices del EBIC recomiendan el uso de barbitúricos para aumentar la sedación solo cuando no se haya logrado controlar la PIC mediante sedación, analgesia, hiperventilación, tratamiento osmótico y drenaje de LCR (Maas y cols., 1997).

## Estudios específicos

Tabla 8. Barbitúricos para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación	Métodos	Resultado
Eisenberg y cols. (Eisenberg, Frankowski, Contant, Marshall y Walker, 1988) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 18	<b>N=73</b> Pacientes con un traumatismo craneal grave (GCS $\leq 7$ ) fueron aleatorizados para recibir pentobarbital en dosis altas (dosis de carga de 10 mg/kg durante 30 minutos y 5 mg/kg cada hora x 3. Dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h o ajustada para alcanzar concentraciones séricas de 3-4 mg) o tratamiento convencional (elevación de la cabeza, hiperventilación, morfina, pancuronio, manitol, drenaje ventricular) para reducir la PIC. Se evaluaron los cambios en la PIC y la supervivencia a los 30 días y 6 meses.	Las probabilidades de control de la PIC en los pacientes con PIC resistente al tratamiento convencional fueron prácticamente del doble (cociente de 1,94, $p=0,12$ ) en el grupo tratado con barbitúricos en comparación con los controles. Cuando se confirmó el fracaso del tratamiento, 26 de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento convencional pasaron a recibir barbitúricos. La probabilidad de supervivencia al cabo de 1 mes fue del 92% en los pacientes que respondieron a los barbitúricos, mientras que el 83% de los pacientes sin respuesta fallecieron. El 80% de todas las muertes en ambos grupos se debieron a hipertensión intracraneal no controlada. El último seguimiento (mediana de 6 meses después de la lesión) mostró que el 36% de los pacientes con respuesta y el 90% de los que no respondieron estaban en estado vegetativo o habían fallecido.
Pérez-Barcena y cols. (2005) España ECA PEDro = 5 D&B = 20	<b>N=20</b> Se aleatorizó a pacientes con un traumatismo craneoencefálico grave (GCS $\leq 8$ ) que presentaban hipertensión intracraneal (PIC >20 mm Hg) resistente a las medidas convencionales de primer nivel para recibir tiopental (bolo inicial de 2 mg/kg durante 20 segundos) con el objetivo de reducir la PIC por debajo de 20 mm Hg. Si la PIC no disminuía, se administraba una segunda inyección en bolo con una dosis de 3 mg/kg, que posteriormente se aumentaba a 5 mg/kg si la PIC se mantenía elevada. Una vez conseguido el descenso de la PIC, los pacientes recibieron una infusión continua a una velocidad de 3 mg/kg/h o pentobarbital (dosis de carga de 10 mg/kg durante 30 min seguida de una infusión continua a una velocidad de 5 mg/kg/h durante 3 horas, seguido de una dosis de 1 mg/kg/h durante la última hora) para controlar las elevaciones resistentes de la PIC.	Se compararon las variaciones de la PIC y la mortalidad en el momento del alta y 6 meses después entre los grupos. El control eficaz de la PIC se definió como un descenso de la PIC por debajo de 20 mm Hg durante al menos 48 horas. El tiopental consiguió controlar la PIC en el 50% de los pacientes, mientras que el pentobarbital fue capaz solo de controlar la PIC en el 20% ( $p=0,16$ ). El 50% de los pacientes del grupo de tiopental fallecieron tras recibir el alta, porcentaje que aumentó al 80% en el grupo de pentobarbital ( $p=0,16$ ).
Pérez-Barcena y cols. (2008) España ECA PEDro = 4 D&B = 18	<b>N=44</b> Se aleatorizó a pacientes con un traumatismo craneoencefálico grave (GCS $\leq 8$ ) que presentaban hipertensión intracraneal (PIC >20 mm Hg) resistente a las medidas convencionales de primer nivel (directrices BTF) para recibir tiopental (bolo inicial de 2 mg/kg durante 20 segundos); si la PIC seguía sin responder (es decir, si era >20 mm Hg), se administraba un segundo bolo de 3 mg/kg que posteriormente se aumentaba a 5 mg/kg en caso necesario, seguido de una infusión continua de 3 mg/kg/h una vez controlada la PIC) o pentobarbital (dosis de carga de 10 mg/kg durante 30 min, seguida de una infusión continua a una velocidad de 5 mg/kg/h durante 3 horas, y luego una dosis de 1 mg/kg/h durante la última hora) para controlar las elevaciones persistentes de la PIC.	El análisis de regresión logística multifactorial arrojó una razón de posibilidades de 5,1 (IC del 95%: 1,2 - 21,9, $p=0,027$ ) a favor del tiopental para el control de la PIC resistente, en comparación con pentobarbital. El riesgo relativo para un control satisfactorio de la PIC fue de 2,26 con tiopental comparado con pentobarbital en pacientes con lesiones focales y de 3,52 en pacientes con lesiones difusas.



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación	Métodos	Resultado
Schwartz y cols. (1984) Canadá ECA PEDro = 5 D&B = 17	<b>N=59</b> Los pacientes con lesiones cerebrales graves (GCS $\leq 7$ ) que experimentaron un aumento de la presión intracraneal (PIC >25 mm Hg durante más de 15 minutos) fueron aleatorizados para recibir inicialmente tratamiento con manitol (20%, con una dosis inicial de 1 g/kg) o pentobarbital (bolo intravenoso inicial de hasta 10 mg/kg, seguido de una infusión continua de 0,5-3 mg/kg/h, siempre que la perfusión cerebral se mantuviera >50 mm Hg) y después con un segundo fármaco en caso necesario por hipertensión intracraneal persistente (definida como la falta de control de la PIC con el tratamiento actual). Se estratificó a los sujetos al comienzo en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de hematomas intracraneales. Se compararon entre los grupos la PIC y la supervivencia a los 3 meses.	No se detectaron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con hematomas evacuados entre los grupos de pentobarbital o manitol (40% y 43%, respectivamente); ahora bien, en aquellos con hematomas evacuados, el número de pacientes que precisaron manitol para controlar la hipertensión intracraneal fue el doble en el grupo de pentobarbital que entre los pacientes que comenzaron con manitol, lo que indica que el pentobarbital no es superior al manitol para controlar la PIC ( $p=0,04$ ). Los pacientes sin hematoma tratados inicialmente con pentobarbital mostraron una mortalidad del 77% en comparación con el 41% observado en los tratados inicialmente con manitol. Entre estos pacientes, se observó una mayor tasa de falta de control de la PIC en el grupo de pentobarbital que en el grupo de manitol, lo que indica que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la PIC ( $p<0,001$ ).
Ward y cols. (1985) EE.UU. ECA PEDro = 6 D&B = 18	<b>N=53</b> Pacientes con traumatismo craneal (GCS <8) se asignaron aleatoriamente a un grupo de control (tratamiento convencional de la PIC) o a un grupo tratado con barbitúricos que recibió pentobarbital intravenoso (dosis de carga de 5-10 mg/kg o suficiente para lograr la supresión de la actividad en el electroencefalograma. Después de la dosis de carga, el pentobarbital se administró cada hora, inicialmente en bolo y a continuación en infusión continua hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 1-3 mg/kg ajustada para mantener una concentración sérica de 25-45 mg). El pentobarbital se inició lo antes posible tras la lesión, con independencia de la PIC, y se mantuvo durante al menos 72 horas, tras lo cual se retiró lentamente. Se compararon las variaciones de la PIC y los resultados en la Escala de resultados de Glasgow al cabo de 1 año.	Los grupos eran semejantes en cuanto a edad, distribución por sexo, causa de la lesión, estado neurológico, lesiones intracraneales y PIC inicial. El resultado clínico en la GOS al cabo de un año no difirió entre los grupos (ambos grupos mostraron el mismo número de muertes, pacientes con un buen resultado y discapacidad moderada o grave). Durante los primeros 4 días no se detectaron diferencias significativas en las determinaciones de la PIC cada hora, el número de pacientes que fallecieron por hipertensión intracraneal no controlada o la duración de la elevación de la PIC.
Fried y cols. (1989) EE.UU. Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 17	<b>N=7</b> Pacientes con LCA (GCS de 4-8) participaron en este estudio en el que un grupo recibió una inyección en bolo de pentobarbital intravenoso seguida de infusiones continuas para lograr una concentración sérica de pentobarbital de 20-40 mg/l ( $n=4$ ) o el tratamiento convencional ( $n=3$ ). Se evaluaron el gasto energético medido (% del valor teórico), la excreción de nitrógeno en 24 horas y la excreción urinaria de 3-metilhistadina.	El gasto energético medido y la excreción de nitrógeno en 24 horas fueron significativamente inferiores en el grupo de pentobarbital en comparación con los controles ( $p<0,01$ en ambos casos). No hubo diferencias significativas en la excreción urinaria de 3-metilhistidina entre los grupos.
Llompert-Pou y cols. (2007) España Casos y controles D&B = 16	<b>N=40</b> Se estudiaron prospectivamente pacientes con un TCE moderado o grave. Diecisiete pacientes fueron tratados con coma barbitúrico y 23 lograron el control de la PIC con las medidas de nivel I y se utilizaron como controles. Se evaluó la función suprarrenal mediante la prueba de estimulación con corticotropina en dosis altas 24 h después de la lesión y tras la inducción del coma barbitúrico.	La función suprarrenal fue similar en los dos grupos en las primeras 24 horas. Después del coma barbitúrico, los pacientes del grupo A (barbitúricos) presentaron una insuficiencia más acusada que los controles (53% frente al 22%, $p=0,03$ ). Los pacientes tratados con barbitúricos que desarrollaron insuficiencia precisaron mayores niveles de norepinefrina para mantener la PPC que los tratados con barbitúricos sin insuficiencia.



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación	Métodos	Resultado
Stover y cols. (1998) Alemania Casos y controles D&B = 15	<b>N=52</b> Se estudiaron pacientes con traumatismo craneal grave. Veintitrés pacientes no respondieron al tratamiento de la hipertensión intracraneal y recibieron tiopental en dosis de 5-11 mg/kg de peso corporal en bolo, seguido de una infusión continua de 4-6 mg/kg/h para mantener un patrón de supresión de la actividad de 4-6 salvas. Se hicieron recuentos de leucocitos y se obtuvieron muestras de secreciones traqueobronquiales y de orina para comprobar si había crecimiento bacteriano.	Se demostró que el coma barbitúrico inducía leucopenia reversible y granulocitopenia, así como una mayor tasa de infecciones. Algunos pacientes mostraron mielodepresión en el examen histológico.
Nordby y Nesbakken (1984) Noruega Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 15	<b>N=38</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq$ 6, todos ellos menores de 40 años) experimentaron un aumento progresivo de la PIC hasta 40 mm Hg durante 25 minutos a pesar de recibir tratamiento intensivo con hiperventilación, esteroides y manitol, y fueron asignados a recibir una infusión continua de tiopental (dosis de carga de 10-20 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 3-5 mg/kg/h) e hipotermia (32-35°C) o a seguir recibiendo cuidados intensivos convencionales. Se evaluó la puntuación GOS 9-12 meses después de la lesión.	Se observó un mejor resultado en la GOS en el grupo de tiopental que en el grupo de tratamiento convencional ( $p=0,03$ ). El tratamiento con tiopental deparó 6 pacientes con resultado bueno o moderado; 3 pacientes graves y 7 pacientes muertos o en estado vegetativo. Por el contrario, el tratamiento convencional deparó 2 pacientes con resultados buenos o moderados y 13 pacientes muertos o en estado vegetativo.
Thorat y cols. (2008) Singapur Serie de casos D&B = 13	<b>N=12</b> Se trató con coma barbitúrico a pacientes con TCE grave cuyo tratamiento médico no había logrado controlar la hipertensión intracraneal. Se hizo una vigilancia continua de la PIC, la reactividad de la presión (PRx) y la PTiO <sub>2</sub> .	No se notificaron reducciones significativas de la PIC media, PAM, PPC, PTiO <sub>2</sub> ni PRx. Ocho de los pacientes experimentaron disminuciones de la PIC, pero solo 4 por debajo de 20 mm Hg. Se observó una mejoría de la oxigenación en 6 de los 8 pacientes con valores de PTiO <sub>2</sub> superiores a 10 mm Hg antes del coma.
Schalen y cols. (1992) Suecia Serie de casos D&B = 11	<b>N=38</b> Los pacientes con TCE grave que, a pesar del tratamiento convencional, presentaron una elevación peligrosa de la PIC recibieron tiopentona intravenosa en dosis altas (5-11 mg/kg, seguida de una infusión continua de 4-8 mg/kg/h para lograr y mantener un patrón de supresión de la actividad en el electroencefalograma (EEG). El tratamiento continuó hasta que la PIC disminuyó y se mantuvo estable por debajo de 20 mm Hg durante 12 h como mínimo o hasta que el tratamiento se consideró ineficaz. Se evaluaron los cambios en la PIC y la PPC.	Tras la inducción del tratamiento, se observó un descenso de la presión arterial media (PAM) en 31 pacientes, no hubo cambios en 4 pacientes y se detectó un pequeño aumento en 3 pacientes. Se observó una reducción simultánea de la PIC en 26 pacientes, no hubo cambios en 3 pacientes y se vio un pequeño aumento en 2 pacientes. La PPC disminuyó en 18 pacientes, aumentó en 10 y se mantuvo sin cambios en 3.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Los resultados del ECA realizado por Eisenberg y cols. (1988) indican que el uso de pentobarbital en dosis elevadas es un tratamiento complementario eficaz para la hipertensión intracraneal que no responde a las medidas terapéuticas convencionales. Sin embargo, este estudio solo respaldó el uso de este barbitúrico en dosis altas en un pequeño subgrupo de pacientes con LCA grave (GCS  $\leq$ 7). En cambio, los resultados de otro ECA realizado por Ward y cols. (1985) sugieren que el pentobarbital no es mejor

que las medidas convencionales para el control de la PIC, una conclusión que ha sido corroborada por Thorat y cols. (2008) en una serie de casos más pequeña. Los resultados del estudio realizado por Ward y cols. (1985) se contradicen con los de Eisenberg y cols. (1988). Schwartz y cols. (1984) compararon el pentobarbital y el manitol para el control de la PIC en otro ECA. Los resultados confirman los obtenidos por Ward y cols., lo que sugiere que el pentobarbital no es mejor que el manitol para el tratamiento de la PIC.

Además, en este último estudio también se describió que más de la mitad de los pacientes tratados con pentobarbital experimentaron hipotensión arterial, un efecto adverso que podría empeorar la situación de los pacientes con una LCA grave. Igualmente, Schalen y cols. (1992) observaron que, aunque el pentobarbital puede disminuir la PIC elevada, también puede reducir la presión de perfusión cerebral debido al descenso de la presión arterial.

Los resultados de un metanálisis indican que, aunque los barbitúricos reducen la PIC elevada, existen pocos datos que vinculen estas reducciones con descensos de la mortalidad o la discapacidad. Además, el tratamiento con barbitúricos se asoció a hipotensión considerable, lo que podría haber contrarrestado cualquier efecto de reducción de la PIC (Roberts, 2000).

Siguiendo las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation, Pérez-Barcena y cols. (2008) compararon la eficacia del pentobarbital y el tiopental para el control de la PIC en pacientes que no responden a otras medidas convencionales. En dos estudios vinculados (el segundo fue una extensión del primero), el tiopental resultó superior al pentobarbital para controlar la PIC resistente (Pérez-Barcena y cols., 2005; Pérez-Barcena y cols., 2008). En el primer informe se indicó que el tiopental ayudaba a reducir la PIC resistente en un mayor número de pacientes, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística (Pérez-Barcena y cols., 2005). En un informe de seguimiento, los autores obtuvieron resultados estadísticamente significativos a favor del tiopental en un análisis de regresión logística multifactorial (Pérez-Barcena y cols., 2008). Incluso después de la aleatorización, los resultados de la tomografía computarizada (TC) inicial fueron diferentes entre los grupos; sin embargo, los resultados fueron similares en los pacientes con lesiones focales y difusas en la TC inicial. Igualmente, Llampart-Pou y cols. (2007) constataron que el tiopental tiene menos probabilidades de inducir insuficiencia suprarrenal que el pentobarbital, lo que también respalda su uso cuando está indicado un coma barbitúrico. Hay que recordar que en un estudio muy anterior, Stover y cols. (1998) observaron que el uso de tiopental redujo significativamente la producción de leucocitos y pudo haber inducido leucopenia y granulocitopenia reversibles en comparación con los pacientes con TCE que no precisaron sedación con barbitúricos. Los autores también observaron interacciones con antibióticos mielodepresores (específicamente, tazobactam/piperacilina), lo que agravó aún más el problema. Por consiguiente, se recomienda vigilar la respuesta inmunitaria cuando esté indicado un coma barbitúrico.

Fried y cols. (1989) realizaron un estudio para comparar el gasto energético y la excreción de nitrógeno en pacientes tratados con pentobarbital y otros que recibieron tratamiento convencional para la PIC sin pentobarbital. Comunicaron que el pentobarbital disminuyó esencialmente el gasto energético y la excreción de nitrógeno, lo que a su vez permitió al cerebro lograr un equilibrio de energía y nitrógeno durante el apoyo metabólico en los pacientes con traumatismo craneal.

Hay algunos datos científicos que indican que el tratamiento con barbitúricos puede contribuir a mejorar los resultados clínicos a largo plazo. En un ensayo controlado prospectivo llevado a cabo por Nordby y Nesbakken (1984), los autores comunicaron que el tiopental combinado con hipotermia leve logró mejores resultados clínicos de acuerdo con la Escala de resultados de Glasgow un año después de la lesión, en comparación con las medidas terapéuticas convencionales de la PIC (como hiperventilación, esteroides y manitol). Sin embargo, dado que este estudio utilizó una combinación de tiopental e hipotermia, no es posible atribuir la mejoría de los resultados clínicos únicamente al tiopental.

Roberts (2000) comprobó en su metanálisis que es necesario realizar nuevos ensayos aleatorizados para determinar los efectos de los barbitúricos en los resultados clínicos, tales como mortalidad y discapacidad, después de una LCA grave. Asimismo, en una revisión Cochrane de 1999 se afirmó que no había indicios de que el uso de barbitúricos en pacientes con TCE mejorase los resultados y se señaló que estos fármacos reducen la presión arterial en uno de cada cuatro pacientes, lo que contrarresta el efecto de la disminución de la PIC sobre la PPC (Roberts 1999). Por tanto, teniendo en cuenta los datos actuales, debe evitarse el coma barbitúrico hasta agotar todas las demás medidas para controlar la hipertensión intracraneal.

## Conclusiones

**Existen datos contradictorios con respecto a la superioridad del pentobarbital sobre las medidas terapéuticas convencionales para la PIC.**

**Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el tiopental es más eficaz que el pentobarbital para controlar la PIC que no responde a otras medidas.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.**

**Hay datos científicos de nivel 4 de que el tratamiento con barbitúricos puede causar leucopenia reversible, granulocitopenia e hipotensión sistémica.**

**Hay datos científicos de nivel 4, basados en un único estudio, de que un tratamiento combinado con barbitúricos e hipotermia puede deparar mejores resultados clínicos durante un año después de la lesión.**

---

*Existen datos contradictorios acerca de la eficacia del pentobarbital para controlar la hipertensión intracraneal.*

---



---

*El tiopental es mejor que el pentobarbital para controlar la PIC en pacientes que no responden a otras medidas.*

---



---

*El pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.*

---



---

*El tratamiento con barbitúricos más hipotermia puede mejorar los resultados clínicos.*

---



---

*Los pacientes que reciban tratamiento con barbitúricos deben someterse a controles de la respuesta inmunológica y la presión arterial sistémica.*

---

### 1.9. Craniectomía descompresiva

Se ha propuesto la resección de fragmentos del cráneo como medida drástica para el tratamiento de la hipertensión intracraneal que no responde a otros tratamientos. Se cree que la descompresión quirúrgica puede mejorar el daño causado por lesiones secundarias (daño cerebral diferido) como una PIC elevada o una oxigenación cerebral reducida. En un metanálisis reciente de Sahuquillo y Arikan (2006), los autores describieron dos tipos de descompresión quirúrgica: la descompresión profiláctica o primaria y la craniectomía descompresiva terapéutica o secundaria. La primera consiste en un procedimiento quirúrgico como medida para prevenir elevaciones inesperadas en la PIC, mientras que la segunda se realiza para controlar la PIC elevada que “no responde al tratamiento médico máximo” (Sahuquillo y Arikan, 2006). No obstante, se sigue debatiendo la conveniencia de realizar esas intervenciones quirúrgicas y en qué casos. Se han propuesto como posibles factores de pronóstico la edad y la

puntuación GCS inicial (Guerra y cols., 1999; Munch y cols., 2000). Por supuesto, cualquier procedimiento quirúrgico entraña riesgos intrínsecos. Por consiguiente, la mayoría de las técnicas descompresivas se ven precipitadas por la evacuación de una lesión de tipo masa (Compagnone y cols., 2005). Una vez que se opta por la descompresión, generalmente se recomienda la resección de uno de los fragmentos óseos más grandes para permitir una mayor expansión de la duramadre y reducir el riesgo de hernia (Csokay y cols., 2001; Compagnone y cols., 2005; Skoglund y cols., 2006). La craniectomía descompresiva terapéutica se realiza únicamente cuando otras medidas terapéuticas (drenaje de LCR, hipocapnia moderada, manitol, barbitúricos, hiperventilación, hipotermia etc.) no logran controlar la PIC (Morgalla y cols., 2008).

La AANS no hace ninguna recomendación sobre la craniectomía descompresiva en sus directrices más recientes. El EBIC sugiere que la craniectomía descompresiva puede considerarse en “situaciones excepcionales” (Maas y cols., 1997).

### Estudios específicos

**Tabla 9.** Craniectomía descompresiva para controlar la hipertensión intracraneal resistente después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Taylor y cols. (2001) Australia ECA PEDro = 6 D&B = 20	<b>N=27</b> Se aleatorizó a niños mayores de 12 años que habían sufrido un TCE, se les había implantado un catéter intraventricular y presentaban hipertensión intracraneal mantenida al día siguiente de su hospitalización (PIC de 20-24 mm Hg durante 30 minutos, 25-29 mm Hg durante 10 minutos, 30 mm Hg o más durante 1 minuto) o signos de hernia (dilatación de una pupila o presencia de bradicardia), para recibir tratamiento médico convencional (grupo de control) o craniectomía descompresiva más tratamiento médico convencional (grupo de descompresión). Se realizó una craniectomía bitemporal descompresiva una mediana de 19,2 horas (intervalo de 7,3-29,3 horas) después del momento de la lesión. Se evaluaron el control de la PIC, la puntuación GOS y el índice de utilidad del estado de salud (HSU; Mark 1) 6 meses después de la lesión.	La PIC era significativamente menor en el grupo de descompresión después de la craniectomía en comparación con el grupo de control ( $p=0,057$ ). Se observó una tendencia hacia una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos en el grupo de descompresión que en el grupo de control ( $p=0,12$ ). La mediana de la estancia en el hospital fue de 26,8 días (intervalo de 13,8 a 73,3) en el grupo de descompresión y de 47,7 días (intervalo de 21,9-73,1) en el grupo de control ( $p=0,33$ ). En los niños del grupo de descompresión se obtuvo un resultado favorable 6 meses después de la lesión en los valores de GOS y HSU en comparación con el grupo de control ( $p=0,046$ , si bien el valor $p$ necesario para alcanzar el nivel de significación después de repetir el análisis era $<0,0221$ )
Jiang y cols. (2005) China ECA PEDro = 5 D&B = 19	<b>N=486</b> Se aleatorizó a pacientes adultos con TCE grave ( $GCS \leq 8$ ) e hipertensión intracraneal resistente a otras medidas para someterse a craniectomía convencional por traumatismo (CCT) con un colgajo unilateral de hueso frontotemporoparietal (12x15 cm) o a craniectomía limitada (CL) con un colgajo convencional de hueso temporoparietal (6x8 cm). En ambos grupos se extrajeron los colgajos óseos y se realizó la craneoplastia entre 3 y 6 meses después de la lesión. Se comparó la puntuación GOS obtenida a los 6 meses en los dos grupos.	Después de 6 meses de seguimiento, un mayor número de pacientes en el grupo de CCT obtuvieron una puntuación GOS favorable (buena recuperación/discapacidad moderada) que en el grupo de CL ( $p<0,05$ ). Además, la incidencia de algunas complicaciones secundarias (hematoma intracraneal diferido, hernia incisional y fístula de LCR) fue menor en el grupo de CCT ( $p<0,05$ ). La PIC descendió más deprisa y alcanzó un valor más bajo en el grupo de CCT que en el grupo de CL ( $p<0,05$ ).

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Flint y cols. (2008) EE.UU. Antes y después D&B = 19	<b>N=40</b> Se analizaron las tomografías computarizadas de pacientes con TCE grave no penetrante que habían sido sometidos a hemicraniectomía descompresiva. Se midió el tamaño de las contusiones en la exploración inicial, la última exploración preoperatoria y la primera exploración postoperatoria. Se registraron la mortalidad y las puntuaciones de GOS obtenidas a los 6 meses.	En el 58% de los pacientes se observaron contusiones hemorrágicas nuevas o extendidas de $\geq 5$ cm <sup>3</sup> . El volumen medio de extensión de la hemorragia en estos pacientes fue de 37,1 ml $\pm$ 36,3 cm <sup>3</sup> . La puntuación TC de Rotterdam se asoció al volumen total de extensión de la contusión. Las contusiones extendidas $>20$ cm <sup>3</sup> después de la hemicraniectomía se asociaron claramente a la mortalidad y a una mala puntuación en la escala GOS a los 6 meses incluso después de controlar la edad y la puntuación GCS inicial.
Howard y cols. (2008) EE.UU. Revisión de base de datos D&B = 18	<b>N=40</b> Se realizó una revisión retrospectiva de los datos de pacientes con TCE grave sometidos a craniectomía descompresiva (CD). Los resultados se evaluaron con la escala GOS-E.	La CD fue una intervención eficaz para reducir la PIC ( $p=0,005$ ). Veintidós pacientes fallecieron en el hospital. La puntuación GCS inicial y la reactividad pupilar se asociaron a los resultados, cosa que no ocurrió con la edad ni con la puntuación en la escala ISS. Doce de los 18 supervivientes obtuvieron buenos resultados en la GOSE.
Ho y cols. (2008) Singapur Serie de casos D&B = 18	<b>N=16</b> Pacientes con TCE aislado y PIC elevada que no había respondido a un tratamiento médico máximo fueron sometidos a craniectomía descompresiva. Se evaluaron los resultados clínicos obtenidos utilizando la escala GOS y seguidamente se dividió retrospectivamente a los pacientes en grupos de resultados favorables y desfavorables y se compararon la PIC, la PPC, la reactividad de la presión, la oxigenación cerebral y la microdiálisis cerebral.	Solo 5 pacientes obtuvieron un resultado favorable en el seguimiento realizado a los 6 meses y solo uno consiguió una buena recuperación. Se observaron reducciones importantes de la PIC y reactividad de la presión en los dos grupos. En los pacientes con resultados favorables se observaron mejoras significativas en la oxigenación y una disminución de la isquemia cerebral, mientras que en los pacientes con malos resultados no se produjeron mejoras en los índices bioquímicos.
Aarabi y cols. (2006) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 18	<b>N=50</b> Pacientes con edema cerebral difuso secundario a un TCE que fueron sometidos a craniectomía descompresiva sin la retirada de coágulos o contusiones fueron evaluados de manera retrospectiva para determinar la reducción de la PIC y la puntuación GOS más de 3 meses después.	La craniectomía redujo la PIC por debajo de 20 mm Hg en el 85% de los casos. El 40% de los pacientes obtuvieron buenos resultados en el momento del alta y 17/50 después de 3 meses. Los resultados fueron independientes de la respuesta papilar anormal, el momento de la CD, el desplazamiento del cerebro y la edad del paciente.
Huang y cols. (2008) Taiwán Revisión de historias clínicas D&B = 17	<b>N=54</b> Se estudió a pacientes con una puntuación GCS $\leq 8$ , contusión hemorrágica frontal o temporal de más de 20 cm <sup>3</sup> y desplazamiento de la línea media $>4$ mm o compresión cisternal. Dieciséis pacientes fueron sometidos a craneotomía convencional con evacuación de hematomas y 38, a craniectomía como tratamiento quirúrgico principal. Se compararon la mortalidad, la tasa de reintervención, las puntuaciones GOS-E y la duración de la estancia hospitalaria (DEH).	Los porcentajes de reintervención (7,9% frente a 37,5%, $p<0,05$ ) y las puntuaciones GOS-E a los 6 meses (5,55 frente a 3,56, $p<0,01$ ) mejoraron en el grupo de la craniectomía, mientras que la DEH y la mortalidad fueron similares en ambos grupos.



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Yang y cols. (2008) China Revisión de historias clínicas D&B = 15	<b>N=108</b> Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes sometidos a craneotomía descompresiva para establecer la incidencia de complicaciones secundarias y factores de riesgo asociados.	Veinticinco pacientes fallecieron durante el primer mes. La puntuación GCS más baja se asoció a peores resultados. Se produjeron complicaciones secundarias a la cirugía en el 50% de los pacientes, 28% de los cuales presentaron más de una complicación. Inicialmente, la complicación más frecuente fue hernia a través del defecto craneal, seguida de derrame subdural. El "síndrome del trepanado" y la hidrocefalia fueron otras complicaciones frecuentes al cabo de 1 mes. Los pacientes de más edad y con lesiones graves presentaron más complicaciones.
Li y cols. (2008) China Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 14	<b>N=263</b> Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de pacientes con TCE grave (GCS $\leq$ 8) para comparar la craneotomía descompresiva amplia con la craneotomía convencional.	El 71,1% de los casos en el grupo de la craneotomía amplia obtuvieron resultados satisfactorios (GOS de 3-5) en comparación con el 58,6% de los pacientes sometidos a craneotomía convencional ( $p < 0,05$ ). La craneotomía amplia fue incluso más eficiente en el tratamiento de los TCE muy graves ( $p < 0,01$ ). La craneotomía amplia se asoció también a una menor necesidad de cirugía recurrente y a menos complicaciones.
Salvatore y cols. (2008) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 13	<b>N=80</b> Se evaluó a pacientes con traumatismo craneal cerrado grave (GCS $<$ 8) que fueron sometidos a una uncoparahipocampectomía selectiva e incisión del margen tentorial con craneotomía descompresiva amplia. Se obtuvo la puntuación GOS durante el seguimiento (media de 30 meses).	El 75% de los pacientes consiguieron un resultado favorable. La edad más joven, y las operaciones más precoces se asociaron a mejores resultados. La puntuación GCS y la reactividad papilar en el preoperatorio no afectaron al resultado.
Olivecrona y cols. (2007) Suecia Revisión de historias clínicas D&B = 13	<b>N=93</b> En este estudio se incluyó a todos los pacientes tratados por un TCE grave entre 1998 y 2001, con una puntuación GCS $<$ 9 en el momento de la intubación y sedación, una primera PPC registrada $>$ 10 mm Hg, ingreso en las 24 horas siguientes a la lesión y con necesidad de cuidados intensivos durante $>$ 72 h. Se realizó una craneotomía a los pacientes en los que no se pudo controlar la PIC con la evacuación de hematomas, sedación, ventriculostomía, o perfusión de pentotal en dosis bajas. Veintiún pacientes fueron sometidos a craneotomía y se compararon la PIC, la PPC y las puntuaciones GOS de estos pacientes con las del grupo de pacientes no sometidos a craneotomía.	Los pacientes sometidos a craneotomía registraron un descenso de la PIC media de 36,4 a 12,6 mm Hg directamente después del procedimiento. Se observó un aumento de la PIC hasta 20 mm Hg 8-12 horas después de la estabilización quirúrgica en torno a 25 mm Hg al cabo de 72 h. Las puntuaciones GOS no mostraron diferencias significativas respecto a los pacientes sin craneotomía.
Skoglund y cols. (2006) Suecia Revisión de historias clínicas D&B = 13	<b>N=19</b> Se obtuvieron las historias de todos los pacientes sometidos a craneotomía descompresiva entre 1997 y 2002. Se evaluó la reducción de la PIC, las tasas de supervivencia y las puntuaciones GOS. Se evaluó también el tamaño de la craneotomía en relación con la reducción de la PIC.	La PIC se redujo de $29,2 \pm 3,5$ a $11,1 \pm 6,0$ mm Hg después de la descompresión y a $13,9 \pm 9,7$ mm Hg 24 horas después de la cirugía (en ambos casos, $p < 0,01$ ). El 68% de los pacientes obtuvieron resultados favorables al menos un año después de la cirugía. Se observó una correlación significativa entre el tamaño de la craneotomía y la reducción de la PIC.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Ucar y cols. (2005) Turquía Revisión de historias clínicas D&B = 12	<b>N=100</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS <9) que fueron sometidos a craniectomía descompresiva se dividieron retrospectivamente en dos grupos: grupo I (GCS de 4-5, N=60) y grupo II (GCS de 6-8, N=40). El pronóstico se evaluó en función de las puntuaciones GOS obtenidas a los 6 meses y se realizó un análisis de regresión retrospectivo para evaluar la edad, la GCS, el momento de la cirugía y la presencia de lesiones de tipo masa como indicadores.	Tras el análisis de regresión, solo la edad ( $p=0,046$ ) y la pertenencia al grupo II de GCS ( $p<0,05$ ) estuvieron significativamente relacionados con un resultado final "favorable" (GOS de 4-5). Una prueba de la t para datos emparejados reveló un descenso significativo de la PIC después de la descompresión de $29,8 \pm 5,2$ a $23,9 \text{ mm Hg} \pm 4,9$ ( $p<0,001$ ).
Morgalla y cols. (2008) Alemania Serie de casos D&B = 11	<b>N=33</b> Pacientes con un TCE grave (grados III y IV) y posterior edema fueron sometidos a una craniectomía descompresiva. Tres años después de la intervención quirúrgica se evaluó a los pacientes utilizando el índice de Barthel.	El 20% de los pacientes había fallecido y otro 20% continuaba en estado vegetativo. Trece de los pacientes supervivientes se recuperaron totalmente (BI 90-100). Cinco pacientes se reincorporaron a sus anteriores puestos de trabajo y 4 encontraron un empleo nuevo.
Williams y cols. (2009) EE.UU. Revisión de base de datos D&B = 11	<b>N=171</b> Se buscaron en el Registro de Traumatismos pacientes con TCE grave (API 4-5) que hubieran sido sometidos a una craniectomía descompresiva. Se evaluaron las puntuaciones GOS-E y las tasas de mortalidad en el seguimiento. Se realizó un análisis de regresión múltiple para identificar factores asociados a unos buenos resultados.	El 32% de los pacientes falleció en el hospital. El 82% de los supervivientes consiguieron buenos resultados (5-8 en el GOS-E). Los pacientes que consiguieron buenos resultados eran más jóvenes (26 frente a 43 años, $p=0,0028$ ) y habían experimentado un descenso más acusado de la PIC después de la intervención quirúrgica (23 mm Hg frente a 10 mm Hg, $p<0,0001$ ). Los supervivientes obtuvieron una puntuación GCS más alta (7 frente a 5, $p<0,0001$ ) inmediatamente después de la descompresión.
Polin y cols. (1997) EE.UU. Cohorte y controles D&B = 10	<b>N=35</b> Se emparejó a cuatro pacientes que habían sido sometidos a craniectomía descompresiva con pacientes del Banco de Datos de Coma Traumático como controles emparejados en función del sexo, la edad, las puntuaciones de GCS y la PIC máxima en el preoperatorio. Se compararon las tasas de mortalidad y las puntuaciones GOS en el momento del alta en los distintos grupos.	La PIC posoperatoria fue significativamente más baja en los pacientes sometidos a craniectomía respecto a los valores preoperatorios ( $p=0,0003$ ). Se observó un aumento significativo de los resultados favorables en los pacientes sometidos a craniectomía en comparación con los controles ( $p=0,014$ ). Los pacientes que no presentaron una PIC >40 mm Hg y que se sometieron a la intervención quirúrgica menos de 48 h después de la lesión obtuvieron una tasa de resultados favorables del 60% y evolucionaron mejor que los pacientes de control ( $p=0,0001$ ).
Meier y cols. (2008) Alemania Revisión de historias clínicas D&B = 9	<b>N=131</b> Se revisaron las historias clínicas de pacientes sometidos a craniectomía descompresiva. Los resultados se compararon con factores del paciente y radiográficos para tratar de identificar tendencias.	Los resultados se correlacionaron con la puntuación GCS inicial, así como con la edad de los pacientes, el estado de las cisternas basales, el grado de desplazamiento de la línea media, la reactividad pupilar en el momento del ingreso, trastornos confirmados de la coagulación, hidrocefalia interna postraumática, hiperglucemia y acidosis inicial.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Bao y cols. (2010) China Serie de casos retrospectiva D&B = 22	<b>N=37</b> Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes sometidos a craniectomía descompresiva bilateral (CDB). La edad de los pacientes estaba comprendida entre 18 y 69 años y el 67,6% eran varones. Se comparó la PIC y la PPC antes y después de la intervención quirúrgica y a los 6 meses se evaluó la puntuación GOS.	La PIC media se redujo de $37,7 \pm 7,5$ mm Hg antes de la cirugía a $27,4 \pm 7,3$ mm Hg ( $p < 0,05$ ) después de la resección de hueso y a $11,2 \pm 7,1$ mm Hg ( $p < 0,05$ ) después de la apertura de la duramadre y su agrandamiento. La PIC media era $16,3 \pm 5,9$ mm Hg 1 día después de la cirugía, de $17,4 \pm 6,3$ mm Hg 3 días después de la intervención y de $15,5 \pm 4,6$ mm Hg 7 días después de la intervención. La PPC media aumentó de $57,6 \pm 7,5$ mm Hg antes de la intervención a $63,3 \pm 8,4$ mm Hg ( $p < 0,05$ ) después de la resección ósea y a $77,8 \pm 8,3$ mm Hg ( $p < 0,05$ ) después de la apertura de la dura madre y su agrandamiento. A los 6 meses, el 54,1% de los pacientes consiguieron una recuperación moderada (GOS=4, 32,5%) o satisfactoria (GOS=5, 21,6%) en la escala GOS.
Daboussi y cols. (2009) Francia Estudio observacional prospectivo D&B = 23	<b>N=26</b> Pacientes sometidos a craniectomía descompresiva fueron objeto de un seguimiento prospectivo. Se evaluaron los resultados neurológicos y las tasas de mortalidad.	La PIC disminuyó de $37 \pm 17$ a $20 \pm 13$ mm Hg ( $P=0,0003$ ) y la presión de perfusión cerebral media aumentó de $61 \pm 22$ a $79 \pm 19$ ( $P < 0,05$ ) inmediatamente después de la cirugía, manteniéndose esa diferencia significativa 48 h después. La velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media aumentó también significativamente según la medida realizada mediante ultraecografía doppler transcraneal. La tasa de mortalidad fue del 27% y el 53% de los que sobrevivieron obtuvieron resultados neurológicos favorables.
Aarabi y cols. (2009) EE.UU. Cohorte retrospectiva D&B = 21	<b>N=54</b> Todos los pacientes sometidos a CD junto con extirpación de una lesión de tipo masa se distribuyeron de manera retrospectiva entre 2 grupos para su comparación: pacientes con CD realizada sin control de la PIC (n=27, grupo A) y pacientes con control de la PIC entre los días 1 y 14 antes de la CD (n=27, grupo B).	No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la supervivencia o el resultado. Fallecieron 12 pacientes del grupo A y 10 del grupo B, mientras que se consiguió una buena recuperación en 11 del grupo A y 8 del grupo B.
Adamo y cols. (2009) EE.UU. Serie de casos D&B = 15	<b>N=7</b> Se revisaron las historias clínicas de lactantes (2-24 meses) con un TCE grave que fueron sometidos a una craniectomía descompresiva.	Todos los pacientes presentaban empiemas epidurales y subdurales que precisaron desbridamiento y drenaje quirúrgico. Las puntuaciones KOSCHI en el seguimiento realizado al cabo de 1 año estuvieron entre 3b y 4b.
Timofeev y cols. (2008) Reino Unido Revisión retrospectiva de historias clínicas D&B = 15	<b>N=27</b> Se revisaron las historias clínicas de pacientes con lesión cerebral grave que habían sido sometidos a craniectomía descompresiva. Se evaluaron las reducciones de la PIC inmediatamente después de la cirugía y la reactividad de la presión.	Los valores medios de la PIC disminuyeron de 21,2 mm Hg en el preoperatorio a 15,7 mm Hg en el postoperatorio ( $P=0,01$ ). La PIC superó los 25 mm Hg en el 28,6% de los pacientes en el preoperatorio y solo en el 2,2% de los pacientes en el postoperatorio. La reactividad de la presión en el postoperatorio se asoció significativamente a un resultado favorable (GOS de 4 o 5) 6 meses después ( $p=0,02$ ), cosa que no ocurrió con la reactividad preoperatoria ( $p=0,462$ )

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Qiu y cols. (2009) China ECA D&B = 23 PEDro = 7	<b>N=74</b> Se aleatorizó a pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) y desplazamiento de la línea media $>5$ mm para someterse a craniectomía descompresiva (CD) unilateral o a craniectomía temporoparietal unilateral convencional (control). BUSCAR ARTÍCULO	Los valores de la PIC fueron significativamente menores en el grupo de CD realizada 24, 48, 72 y 96 horas después de la intervención que en los controles. Las tasas de mortalidad se redujeron del 57% al 27% en el grupo de CD con respecto a los controles ( $p=0,01$ ) y se obtuvo una puntuación GOS de 4 o 5 en el 56,8% de los pacientes del grupo de CD, frente al 32,4% de los controles.
Otani y cols. (2010) Japón Cohorte D&B = 16	<b>N=80</b> Pacientes con hematomas epidurales agudos recibieron tratamiento con evacuación del hematoma (EH) o EH además de descompresión externa (DE).	Se observaron diferencias significativas en las características de los pacientes de los distintos grupos. Se obtuvo un resultado favorable en el 78,2% de los pacientes del grupo de EH, frente a solo el 55,8% en el grupo de EH más DE.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

En dos ECA distintos realizados en adultos por Jiang y cols. (2005) y Qiu y cols. (2009), se evaluó a pacientes con hipertensión intracraneal sin respuesta a otras intervenciones que fueron asignados aleatoriamente para recibir una craniectomía convencional por traumatismo con un colgajo óseo frontotemporoparietal unilateral (12 x 15 cm) o una craniectomía limitada con un colgajo óseo temporoparietal convencional (6 x 8 cm). En ambos estudios, los autores observaron que el número de pacientes que obtuvieron resultados favorables en la GOS fue significativamente mayor en el grupo de la craniectomía convencional (más amplia) que en el grupo de la craniectomía limitada 6 meses (Jiang y cols., 2005) y 1 año (Qiu, 2009) después de la intervención quirúrgica. Además, la PIC disminuyó más rápidamente y alcanzó un valor más bajo en el grupo de la craniectomía convencional que en el grupo de la craniectomía limitada, y se redujo asimismo la mortalidad al cabo de un mes (Qiu, 2009).

En un estudio de pacientes pediátricos con TCE realizado por Taylor y cols. (2001), se aleatorizó a niños con hipertensión intracraneal para recibir una craniectomía descompresiva o para continuar con el tratamiento médico convencional (grupo de control). Los niños sometidos a craniectomía presentaron una PIC significativamente menor y un mayor número de ellos obtuvieron un resultado favorable en el GOS y en el Índice de utilidad del estado de salud (HSU) a los 6 meses (si bien la diferencia con respecto a los controles no fue significativa).

En el primero de los tres ensayos controlados pero no aleatorizados, Polin y cols. (1997) utilizaron pacientes del

Banco de Datos de Coma Traumático que no se habían sometido a craniectomía descompresiva y los emparejaron como controles con 35 pacientes que se habían sometido a descompresión quirúrgica. Se utilizaron las medidas de cuatro pacientes de control (emparejados por edad, sexo, GGS preoperatorio y PIC preoperatoria máxima) por cada paciente sometido a descompresión. Los pacientes quirúrgicos registraron un descenso de la PIC después de la intervención y una mejora de la PIC en comparación con las medidas de los controles obtenidas en una etapa posterior. La tasa de resultados favorables en el grupo de la descompresión fue significativamente mayor que en el grupo de control. Los pacientes sometidos a descompresión antes de que los valores de la PIC alcanzaran 40 mm Hg y en las 48 horas siguientes al traumatismo registraron la mejora más significativa en comparación con los controles. Polin y cols. (1997) sugieren que la craniectomía descompresiva debe considerarse lo antes posible cuando fracasen las medidas habituales para el control de la PIC.

En el segundo ensayo no aleatorizado y no controlado, Li y cols. (2008) analizaron retrospectivamente los datos clínicos de 263 pacientes sometidos a craniectomía descompresiva amplia ( $n=135$ ) o a craniectomía convencional ( $n=128$ ). Según los autores, los pacientes sometidos a resecciones más amplias obtuvieron resultados satisfactorios en la escala GOS en un porcentaje significativamente más alto. Se obtuvieron resultados semejantes en los pacientes con TCE grave. Los pacientes sometidos a craniectomías más amplias tuvieron también menos probabi-



lidades de tener que ser reintervenidos y presentaron menos complicaciones.

En el tercer ensayo no aleatorizado y no controlado, Aarabi y cols. (2009) evaluaron retrospectivamente las diferencias en los resultados obtenidos en la escala GOS entre los pacientes en los que se controló la PIC en los días 1-14 antes de la CD y los pacientes en los que no se controló. Los autores no observaron diferencias entre los dos grupos. En total, se encontraron 18 historias clínicas. De esas revisiones, nueve refirieron explícitamente reducciones de la PIC asociadas a la craniectomía descompresiva (Howard y cols., 2008; Aarabi y cols., 2006; Olivecrona y cols., 2007; Skoglund y cols., 2006; Ucar y cols., 2005; Tuettenberg y cols., 2009; Ho y cols., 2008; Bao y cols., 2010; Daboussi y cols., 2009; Timofeev y cols., 2008). De estos nueve, solo en uno se relacionó el descenso de la PIC con unos resultados mejores (Williams y cols., 2009). Otros factores que se correlacionaron con los resultados a largo plazo fueron: la puntuación inicial en la GCS (Meier y cols., 2008; Ucar y cols., 2005; Yang y cols., 2008; Howard y cols., 2008); la edad (Salvatore y cols., 2008; Ucar y cols., 2005; Williams y cols., 2009; Meier y cols., 2008); la reactividad pupilar (Howard y cols., 2008; Meier y cols., 2008) y las intervenciones quirúrgicas previas (Salvatore y cols., 2008). Las descompresiones más amplias se asociaron también a un descenso más marcado de la PIC (Skoglund y cols., 2006) y la craniectomía descompresiva resultó más eficaz para mejorar los resultados con la evacuación de contusiones hemorrágicas que la craneotomía (Huang y cols., 2008).

En uno de los estudios más originales, Salvatore y cols. (2008) realizaron una uncoparahipocampectomía con incisión del borde tentorial, seguida de craniectomía descompresiva en 80 pacientes, y obtuvieron resultados favorables en el 75% de los casos. Los autores sugirieron también que la edad más joven y las operaciones realizadas antes se asociaban a mejores resultados.

En un estudio observacional correctamente diseñado, Flint y cols. (2008) evaluaron los efectos de la expansión postoperatoria de contusiones hemorrágicas en los resultados de los pacientes. Los autores describieron que se detectaron contusiones nuevas o expandidas >5 cm<sup>3</sup> en el 58% de los pacientes después de la hemicraniectomía descompresiva y que las contusiones mayores de 20 cm<sup>3</sup> se asociaron significativamente a peores resultados y tasas de mortalidad más altas. Ese es un problema grave que debe vigilarse en los pacientes sometidos a procedimientos de descompresión.

Una revisión Cochrane de 2006 no encontró datos científicos suficientes para recomendar el uso sistemático de la craniectomía descompresiva para reducir los resultados desfavorables en adultos con hipertensión intracraneal no controlada (Sahuquillo y Arikan, 2006). Sin embargo, los autores recomiendan el uso de la craniectomía descompresiva como una opción eficaz en la población pediátrica cuando no se consiga controlar la PIC con el tratamiento médico máximo.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que, en adultos, la craniectomía convencional después de un traumatismo es más eficaz que la craniectomía limitada para reducir la PIC elevada y conseguir mejores resultados en la GOS a los 6 meses.**

**Hay datos científicos de nivel 1 que indican que, en los niños, la craniectomía descompresiva reduce la PIC elevada, pero no mejora significativamente los resultados clínicos después de una LCA.**

**Hay datos científicos de nivel 3 que indican que la resección de un colgajo óseo más grande consigue una mayor reducción de la PIC después de la craniectomía, mejores resultados clínicos y menos complicaciones posquirúrgicas.**

---

***En adultos, la craniectomía convencional después de un traumatismo consigue un mejor control de la PIC y mejores resultados clínicos a los 6 meses que la craniectomía limitada.***

---

***En niños, la craniectomía descompresiva reduce la PIC, pero no mejora los resultados clínicos después de una LCA.***

---

***La resección de un colgajo óseo más grande durante la craniectomía puede conseguir una mayor reducción de la PIC, mejorar los resultados de los pacientes y evitar complicaciones posquirúrgicas***

---

## 1.10. Solución salina hipertónica

El tratamiento osmolar es la principal estrategia terapéutica para controlar la hipertensión intracraneal y el edema después de una LCA. Aunque el manitol es el medicamento más utilizado para ese fin, la solución salina hipertónica ha ganado popularidad y algunos estudios justifican la evaluación de su eficacia como medida principal para el control de la PIC (Horn y cols., 1999; Ware y cols., 2005). La solución salina hipertónica actúa principalmente aumentando la concentración sérica de sodio y la osmolaridad, con lo que se establece un gradiente osmótico. Esto permite la difusión pasiva de agua desde el espacio intracelular e intersticial del cerebro a los capilares sanguíneos, con lo que se consigue una disminución del contenido de agua y el consiguiente descenso de la PIC (Khanna y cols., 2000). Aunque el manitol actúa de manera parecida, el cloruro sódico tiene un mejor coeficiente de reflexión (1,0) que el manitol (0,9) (Suárez, 2004), lo que significa que la barrera hematoencefálica tiene mayor capacidad de impedir el paso del cloruro sódico, lo que lo convierte en un agente osmótico más adecuado. Se ha propuesto también que la solución salina hipertónica normaliza el potencial de reposo de la membrana y el volumen celular al restablecer el equilibrio electrolítico intracelular normal en las células dañadas (Khanna y cols., 2000).

Las directrices de la AANS o del EBIC no incluyen recomendaciones sobre el uso de solución salina hipertónica.

## Estudios específicos

Tabla 10. Solución salina hipertónica para el control de la hipertensión intracraneal después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Rhind y cols. (2010) Canadá ECA PEDro = 7 D&B = 24	<b>N=65</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE para recibir tratamiento con 250 ml de solución salina normal al 0,9% (SN) o a una dosis equivalente de solución salina hipertónica al 7,5% mezclada con dextrano 70 al 6% (SHD) antes de su ingreso y posteriormente se compararon los marcadores inmunológicos y de coagulación entre los dos grupos de tratamiento y con controles normales.	Los autores observaron algunas diferencias entre la SN y la SHD, y comprobaron que en muchos casos la SHD es beneficiosa para modular la respuesta inflamatoria y puede ayudar a mitigar la lesión cerebral secundaria.
Baker y cols. (2009) Canadá ECA D&B = 26 PEDro = 10	<b>N=64</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave para recibir una infusión intravenosa de 250 ml de solución salina hipertónica al 7,5% en dextrano 70 al 6% (SHD) o una dosis equivalente de solución salina normal isotónica al 0,9% (SN) y se compararon con pacientes de control. Se observaron cambios en los valores de algunos biomarcadores séricos.	No se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes ni en los resultados neurocognitivos entre los grupos. Sin embargo, los valores máximos de los biomarcadores se correlacionaron de forma significativa con resultados desfavorables medidos con las escalas GOS y GOSE.
Kerwin y cols (2009) EE.UU. Cohorte D&B = 20	<b>N=22</b> Pacientes con lesión cerebral grave recibieron solución salina hipertónica al 23,4% o manitol para tratar la hipertensión intracraneal aguda. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas para determinar si la PIC se reducía inmediatamente después de la administración del tratamiento.	La reducción media de la PIC después de la administración de solución salina hipertónica fue de $9,3 \pm 7,37$ mm Hg, frente a $6,4 \pm 6,57$ mm Hg con manitol. Los pacientes tratados con manitol tuvieron más probabilidades de conseguir una reducción de la PIC $<5$ mm Hg, mientras que los tratados con solución salina hipertónica tuvieron más probabilidades de lograr una reducción superior a 10 mm Hg. Sin embargo, los pacientes que recibieron solución salina hipertónica presentaban ya una PIC significativamente mayor justo antes de la administración del tratamiento.
Myburgh y cols. (2007) NZ/Aus ECA PEDro = 10 D&B = 20	<b>N=460</b> En ese estudio se tuvo acceso a los datos de pacientes con lesión cerebral grave (GCS 3-12) que habían participado en un estudio previo para comparar la solución salina y la albúmina en una población heterogénea de pacientes ingresados en la UCI. Se utilizaron la mortalidad y las puntuaciones GOS-E a los 24 meses como criterios de valoración.	En general, se observó un aumento significativo de las tasas de mortalidad en el grupo de la albúmina ( $p=0,003$ ) a los 24 meses. Se observó también un aumento significativo de las tasas de mortalidad en los pacientes con TCE grave (GCS $<9$ ) tratados con albúmina ( $p<0,001$ ). No se observaron diferencias de las puntuaciones GOS-E entre los grupos.
Battison y cols. (2005) Reino Unido ECA PEDro = 5 D&B = 18	<b>N=9</b> Pacientes con lesión cerebral que precisaban control de la PIC como parte de su tratamiento por presentar una PIC $>20$ mm Hg durante $>5$ minutos no relacionada con un estímulo externo negativo transitorio o con una alteración sistémica (concentraciones séricas bajas de $\text{Na}^+$ , $\text{PaO}_2$ baja y $\text{PaCO}_2$ elevada) recibieron infusiones intravenosas rápidas equimolares de 200 ml de manitol al 20% o 100 ml de solución salina al 7,5% con dextrano 70 al 6% (SHD) durante 5 minutos con un diseño cruzado. Se aleatorizó el orden de los tratamientos.	Tanto el manitol como la SHD fueron eficaces para reducir la PIC, aunque la SHD consiguió un descenso significativamente más acusado de la PIC que el manitol ( $p=0,044$ ). El efecto de la SHD fue más prolongado que el del manitol ( $p=0,044$ ).

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Cooper y cols. (2004) Australia ECA PEDro = 9 D&B = 23	<b>N=229</b> Se aleatorizó a pacientes con lesión cerebral grave (GCS <9) para recibir 250 ml de infusión intravenosa de solución salina hipertónica al 7,5% (SHT) o 250 ml de solución de lactato sódico compuesta (controles) además de los líquidos habituales para la reanimación por vía intravenosa. Se compararon las puntuaciones GOS, FIM y Rancho Los Amigos 3 y 6 meses después de la lesión entre los grupos.	La proporción de pacientes que sobrevivieron fue similar en los dos grupos en el momento del alta hospitalaria (55% en el grupo de SHT y 50% en el grupo de control, $p=0,32$ ) y 6 meses después de la lesión (55% en el grupo de SHT y 47% en el grupo de control, $p=0,23$ ). A los 6 meses no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en la mediana (intervalo intercuartílico) de la puntuación GOS (5 en el grupo de SHT (3-6) frente a 5 en el grupo de control (5-6), $p=0,45$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en los resultados favorables (GOS 5-8, $p=0,96$ ) ni en otras medidas de la función neurológica después de la lesión.
Violet y cols. (2003a) Francia ECA PEDro = 7 D&B = 22	<b>N=20</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS <8) que presentaban coma persistente y necesitaban control de la PIC e infusión de un agente osmótico con el fin de corregir episodios de elevación de la PIC que no respondían a intervenciones médicas habituales, para recibir manitol al 20% (1160 mOsm/kg/H <sub>2</sub> O) o solución salina hipertónica al 7,5% (2400 mOsm/kg/H <sub>2</sub> O). El volumen perfundido fue el mismo en ambos casos (2 ml/kg de peso corporal en 20 minutos). Se compararon el número y la duración de los episodios de elevación de la PIC al día, la tasa de fracasos de cada tratamiento (definido como la persistencia de PIC elevada a pesar de dos infusiones sucesivas del mismo agente osmótico), la tasa de mortalidad y la puntuación GOS a los 90 días.	El número medio ( $6,9 \pm 5,6$ frente a $13,3 \pm 14,6$ ) de episodios de elevación de la PIC al día y su duración diaria ( $67 \pm 85$ frente a $131 \pm 123$ minutos) fueron significativamente menores en el grupo de la solución salina hipertónica ( $p<0,01$ ). La tasa de fracaso clínico fue también significativamente menor en el grupo de la solución salina hipertónica (1 de 10 pacientes frente a 7 de 10 pacientes, $p<0,01$ ). La tasa de mortalidad y el resultado GOS no mostraron diferencias entre los dos grupos.
Simma y cols. (1998) Suiza ECA PEDro = 6 D&B = 21	<b>N=32</b> Niños (<16 años) con traumatismo craneoencefálico grave (GCS <8) fueron asignados aleatoriamente a recibir solución de lactato sódica compuesta (sodio 131 mmol/l, 277 mOsm/l) o solución salina hipertónica (sodio 268 mmol/l, 598 mOsm/l) durante 72 horas. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto a la edad, las proporciones entre sexos o la puntuación inicial en la escala GCS. Se compararon los cambios registrados en la PIC y la PPC.	En ambos grupos se observó una correlación positiva entre unas mayores concentraciones séricas de sodio, una PIC más baja y una PPC más alta. Se constató una frecuencia significativamente menor de síndrome de dificultad respiratoria aguda, una estancia más corta en la UCI y una menor presencia de más de dos complicaciones en los niños que recibieron solución salina hipertónica durante los tres primeros días después de la lesión.
Shackford y cols. (1998) EE.UU. ECA PEDro = 5 D&B = 19	<b>N=41</b> Se aleatorizó a pacientes con LCA (GCS <13) que necesitaban control de la PIC para recibir solución salina hipertónica al 1,6% (SHT) o solución de lactato sódico compuesta (SLSC). Se compararon las diferencias en la PIC, el número de Intervenciones médicas para reducir la PIC y la puntuación GOS en el momento del alta hospitalaria entre los dos grupos. Los grupos eran similares en cuanto a la edad y la valoración de la gravedad de la lesión. Los pacientes que recibieron SHT obtuvieron una menor puntuación GCS en el momento del ingreso ( $p=0,057$ ), una PIC inicial más alta ( $p=0,06$ ) y una PIC máxima media inicial más alta ( $p<0,01$ ) que los del grupo de SLSC.	El tratamiento redujo la PIC en los dos grupos, sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos en la PIC en ningún momento del estudio. El número total medio de intervenciones para controlar las elevaciones de la PIC durante todo el estudio fue significativamente mayor en el grupo de SHT que en el grupo del SLSC ( $p<0,01$ ). Durante el estudio, la variación de la PIC máxima fue positiva en el grupo de SLSC, pero negativa en el grupo de SHT ( $p<0,05$ ). No se observaron diferencias significativas en la puntuación GOS media obtenida en el momento del alta hospitalaria entre los grupos.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Oddo y cols. (2009) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 15	<b>N=12</b> Se realizó una evaluación prospectiva de pacientes tratados con manitol (25%, 0,75 g/kg) por presentar episodios de PIC elevada, o solución salina hipertónica si el manitol no conseguía controlar la PIC. Se vigilaron la PbtO <sub>2</sub> , la PIC, la PAM, la PPC, la presión venosa central y el gasto cardíaco.	En total, se analizaron cuarenta y dos episodios. En comparación con el manitol, la solución salina hipertónica se asoció a una PIC más baja y a una PPC y un gasto cardíaco mayores. La solución salina hipertónica consiguió también mejoras significativas en la PbtO <sub>2</sub> (p<0,01), cosa que no ocurrió con el manitol.
Khanna y cols. (2000) EE.UU. Serie de casos D&B = 15	<b>N=10</b> Pacientes pediátricos con lesión cerebral grave (4 meses - 12 años de edad, GCS ≤8) que no habían respondido a tratamiento convencional para reducir la PIC recibieron una infusión continua de solución salina al 3% (514 mEq/l) para conseguir una determinada concentración sérica de sodio. Se evaluaron los cambios en la PIC, la PPC y la puntuación GOS en el momento del alta y 6 meses después.	Se produjo un aumento gradual de la concentración sérica de sodio a lo largo del tiempo, que fue estadísticamente significativo a las 24, 48 y 72 horas (p<0,01). Se observó un descenso significativo de la PIC y de la frecuencia de picos de PIC, así como un aumento significativo de la PPC al cabo de 6, 12, 24, 48 y 72 h (p<0,01). Se observó también un aumento significativo de la osmolaridad sérica a las 12 horas (p<0,05) y a las 24, 48 y 72 horas (p<0,01). La mediana de la puntuación GOS a los 6 meses fue de 4 (intervalo de 1-5). Un paciente falleció por hipertensión intracraneal no controlada. De los nueve pacientes restantes, 7 obtuvieron una puntuación GOS de 4 o 5 (discapacidad moderada-leve).
Schatzmann y cols. (1998) Alemania Serie de casos D&B = 10	<b>N=6</b> Pacientes con LCA grave (GCS ≤7) recibieron solución salina hipertónica (100 ml de NaCl por vía intravenosa durante 5 minutos) después de otros fármacos convencionales (manitol, sorbitol, TAM) sin conseguir reducir la PIC. Se evaluaron las variaciones de la PIC.	Después de las infusiones de solución salina hipertónica, la PIC relativa descendió un 43% por término medio. La presión correspondiente descendió 18 mm Hg (15-17 mm Hg). El descenso de la PIC se mantuvo durante 93 minutos (64-126 minutos) y la PIC mínima relativa se alcanzó 26 minutos después de la infusión (12-33 min). No se indican los valores p.
Qureshi y cols. (1998) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 12	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismo craneal (GCS = 7,1 ± 0,8) recibieron solución salina hipertónica/acetato al 3% compuesta de cloruro sódico y acetato sódico (50:50) a una velocidad variable (75-150 ml/h a través de un catéter venoso central). Se evaluaron los cambios en la PIC, la puntuación GCS y la puntuación GOS al cabo de un mes.	Se observó una tendencia favorable hacia un descenso de la PIC que se correlacionó con un aumento de la concentración sérica de sodio (r <sub>2</sub> = 0,91, p=0,03). La PIC media se redujo de 14,2 ± 4,2 a 7,3 ± 1,8 mm Hg (no se indica ningún valor p). Se observó un menor desplazamiento lateral del cerebro (de 2,8 ± 1,4 a 1,1 ± 0,9 mm). La puntuación GCS mejoró ligeramente a 7,4 ± 1,3 en comparación con 7,1 ± 0,8 antes del tratamiento (no se indica ningún valor p). La puntuación GOS obtenida 1 mes después del tratamiento fue de 3,6 ± 0,4.
Pascual y cols. (2008) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 6	<b>N=12</b> Pacientes con TCE grave e hipotensión (GCS ≤8) ingresados en la UCI recibieron solución salina hipertónica (SHT) como método de reanimación siguiendo un protocolo que cumplía las directrices durante un período de tres años y medio. Se vigilaron los cambios en la PIC, la PPC, la hemodinámica y la PbtO <sub>2</sub> .	La SHT se asoció a una tendencia significativa hacia una disminución de la PIC menor y un aumento de la PPC y la PbtO <sub>2</sub> . Los pacientes recibieron la SHT únicamente como complemento del protocolo habitual de reanimación. Solo 6 pacientes sobrevivieron a la rehabilitación.



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Lescot y cols. (2006) Francia Casos y controles D&B = 12	<b>N=14</b> Pacientes con TCE (GCS 4-14) recibieron una infusión de 40 ml de solución salina al 20% durante 20 minutos. Se realizó una exploración mediante TC antes y después de la infusión para determinar el volumen, el peso y la densidad específica del tejido cerebral contusionado y no contusionado.	La SHT aumentó significativamente la natremia de $143 \pm 5$ mmol/l a $146 \pm 5$ mmol/l y redujo la PIC de $23 \pm 3$ a $17 \pm 5$ mm Hg. El volumen de las zonas hemisféricas no contusionadas se redujo en $13 \pm 8$ ml, mientras que la densidad específica aumentó en un $0,029 \pm 0,027\%$ . El volumen de tejido hemisférico contusionado aumentó en $5 \pm 5$ ml sin variaciones simultáneas en la densidad. Se observó una gran variabilidad individual en la respuesta del tejido hemisférico no contusionado con cambios en la densidad específica de entre $-0,0124\%$ y $0,0998\%$ .
Ware y cols. (2005) EE.UU. Revisión de historias clínicas D&B = 10	<b>N=13</b> En este estudio se evaluó a pacientes con lesiones cerebrales que habían recibido solución salina hipertónica al 23,4% conjuntamente con manitol para controlar la PIC. Se revisaron las historias clínicas para hacer un seguimiento de la PIC, la PPC, la PAM, las concentraciones séricas de sodio y la osmolaridad sérica después del tratamiento con cloruro sódico al 23,4% y manitol.	Se demostró que la solución salina hipertónica reducía significativamente la PIC ( $P < 0,001$ ) y no se observaron diferencias significativas en el descenso de la PIC con solución salina hipertónica y manitol ( $P = 0,174$ ). La duración media del descenso de la PIC logrado con la SHT fue significativamente mayor (96 min) que con el manitol (59 min) ( $P = 0,016$ ).
Horn y cols. (1999) Alemania Casos y controles D&B = 11	<b>N=10</b> Pacientes con TCE o HSA y elevación de la PIC resistente al tratamiento recibieron SHT al 7,5%, 2 ml/kg de peso corporal por vía intravenosa a una velocidad de infusión de 20 ml/min. Solo se incluyó a pacientes con una PIC $> 25$ mm Hg y una concentración plasmática de sodio $< 150$ mmol/l.	Durante la primera hora siguiente a la administración de SHT, la PIC descendió de $33 \pm 9$ mm Hg a $19 \pm 6$ mm Hg ( $p < 0,05$ ) y posteriormente a $18 \pm 5$ mm Hg en el momento del efecto máximo. La PPC aumentó de $68 \pm 11$ mm Hg a $79 \pm 11$ mm Hg después de 1 hora ( $p < 0,05$ ) y a $81 \pm 11$ mm Hg en el momento del efecto máximo.
Rockswold y cols. (2009) EE.UU. Prospectivo D&B = 20	<b>N=25</b> Pacientes con TCE grave recibieron tratamiento con 23,4% de NaCl (30 mm durante 15 minutos). Se evaluaron la presión intracraneal (PIC), la presión arterial media (PAM), la presión de perfusión cerebral (PPC) y la tensión de oxígeno del tejido cerebral (PbtO <sub>2</sub> ). Para todas las evaluaciones se dividió a los pacientes en grupos de riesgo bajo, medio o alto.	La PIC media se redujo en 8,3 mm Hg ( $P < 0,0001$ ). Los valores de la PIC mejoraron en los 3 grupos ( $P < 0,05$ ). Cuanto mayor fuera el valor inicial de la PIC, más eficaz resultó el NaCl para reducir la PIC ( $P < 0,05$ ). La mejor respuesta de la PAM se obtuvo en los grupos con valores iniciales más bajos. En la mayoría de los pacientes, la solución salina hipertónica no influyó en los valores de la PAM. Los pacientes con una PPC inicial superior a 70 mm Hg no se vieron afectados por el tratamiento, mientras que aquellos con valores inferiores a 70 mm Hg registraron una mejoría significativa después del tratamiento ( $P < 0,05$ ). La PbtO <sub>2</sub> mejoró significativamente 1, 3 y 4 horas después del tratamiento y casi alcanzó el nivel de significación 2 y 5 horas después ( $p = 0,06$ ).

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

En un ECA retrospectivo, Myburgh y sus colaboradores compararon la solución salina con la albúmina en 460 pacientes (Myburgh y cols., 2007). Observaron un aumento significativo de las tasas de mortalidad en el grupo de la albúmina tras un seguimiento de 24 meses ( $p = 0,003$ ). Los datos de los pacientes se dividieron en subgrupos y se

volvieron a analizar. Los pacientes con lesiones graves (GCS 3-8) del el grupo de la albúmina tuvieron significativamente más probabilidades de morir que los del grupo de solución salina ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en los pacientes con lesiones moderadas (GCS 9-12), no se apreciaron diferencias estadísticas en las tasas de mortalidad entre los grupos ( $p = 0,50$ ). En general, no se observaron diferen-

cias en los porcentajes de resultados favorables obtenidos en la escala GOS-E.

En un ECA de diseño cruzado, se compararon los efectos del manitol y de una solución salina hipertónica y dextrano (Battison y cols., 2005). Aunque tanto el manitol como la solución salina fueron eficaces para reducir la hipertensión intracraneal, la solución salina consiguió una reducción significativamente mayor durante más tiempo. En un ECA similar realizado por Vailet y cols. (2003) en el que se compararon los efectos del manitol y la solución salina hipertónica, el uso de esta última se asoció a un número significativamente menor de episodios de elevación de la PIC. Además, el tratamiento con solución salina hipertónica se asoció a un menor número de fracasos clínicos (definidos como la persistencia de la elevación de la PIC a pesar de la administración de dos infusiones consecutivas del mismo fármaco osmótico). A pesar de estas diferencias aparentes, las tasas de mortalidad y el resultado obtenido en la escala GOS 90 días después de la lesión no difirieron entre los grupos. En otro ensayo no aleatorizado se demostró también que la solución salina hipertónica era superior al manitol para reducir la PIC, aunque las diferencias basales entre los grupos comparados dificultó la interpretación de los resultados (Kerwin y cols., 2009).

Cooper y cols. (2004) analizaron en otro ECA los resultados clínicos de pacientes que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con solución salina hipertónica o solución de lactato sódico compuesta. Los autores indicaron que 6 meses después de la lesión no se apreciaban diferencias entre los grupos en cuanto a la supervivencia, los resultados favorables en la GOS, ni las puntuaciones de las escalas FIM y del Rancho Los Amigos. Asimismo, en un ECA en el que se aleatorizó a los pacientes para recibir solución salina hipertónica o solución de lactato sódico compuesta, los autores comprobaron que ambos tratamientos conseguían reducciones de la PIC sin diferencias significativas entre los grupos (Shackford y cols., 1998). Sin embargo, los pacientes tratados con solución salina hipertónica necesitaron un número significativamente mayor de intervenciones médicas para reducir la PIC. Aunque eso puede parecer contrario al uso de solución salina hipertónica en pacientes con lesión cerebral, debe señalarse que en el grupo tratado con solución salina hipertónica había un número significativamente mayor de pacientes con lesiones cerebrales más graves. Por tanto, es posible que al ser más graves sus lesiones, estos pacientes precisaran un mayor número de intervenciones médicas para controlar la PIC. A pesar de la aleatorización dispar de pacientes con lesiones cerebrales más graves, en este estudio no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones GOS de los distintos grupos en el momento de recibir el alta hospitalaria.

Pascual y cols. (2008) demostraron que la solución salina hipertónica mejoraba la oxigenación cerebral, por lo que podía ser un componente útil para la reanimación de los pacientes con lesión cerebral. Los autores aconsejan realizar estudios adicionales debido al pequeño tamaño de la muestra ( $n=12$ ). Sus resultados fueron confirmados por otro estudio realizado por Oddo y cols. (2009). En este

caso, la solución salina hipertónica mejoró significativamente la oxigenación.

Lescot y cols. (2006) aplicaron tecnología de TC para evaluar la eficacia de la solución salina hipertónica en el volumen, el peso y la densidad específica del tejido cerebral contusionado y no contusionado. Tres días después del TCE, la barrera hematoencefálica seguía siendo semipermeable en las zonas no contusionadas, pero no en las zonas contusionadas. Se demostró un aumento del volumen del tejido contusionado tras la administración de solución salina hipertónica. Los autores recomiendan realizar un estudio adicional a fin de evaluar los efectos de la solución salina hipertónica en distintos tipos de tejido, de forma que puedan tenerse debidamente en cuenta el lugar y el tamaño de las contusiones en las decisiones clínicas (Lescot y cols., 2006).

En un estudio de niños con traumatismo craneal grave, Simma y cols. (1998) compararon los efectos de la reanimación hipotónica con solución de lactato sódico compuesta y con solución salina hipertónica durante los tres primeros días después del traumatismo craneal. Se observó una relación inversa entre la concentración de sodio y la presión intracraneal. Una concentración sérica de sodio más elevada se correlacionó con una PIC más baja y una PPC más alta. Los niños que recibieron solución salina hipertónica presentaron una frecuencia significativamente menor de síndrome de dificultad respiratoria aguda, una frecuencia menor de dos o más complicaciones y una estancia en la UCI significativamente más corta. Este estudio indica que la solución salina hipertónica consigue mejores resultados que la solución de lactato sódico compuesta para la reanimación precoz con líquidos en niños después de un TCE.

En dos estudios realizados en gran medida por el mismo equipo de investigación, se utilizaron diseños de ECA para comparar los efectos de la administración prehospitalaria de solución salina hipertónica con dextrano y solución salina normal (solución salina al 0,9%) en los valores de algunos biomarcadores inflamatorios y séricos (Rhind y cols., 2010; Baker y cols., 2009). La solución salina hipertónica con dextrano fue superior a la solución salina normal para controlar las alteraciones de los biomarcadores inflamatorios y séricos y reducir al mismo tiempo la hipertensión intracraneal. Los autores sugirieron que de esta forma podría evitarse la lesión cerebral secundaria a un TCE, pero no consiguieron demostrar mejoras en los resultados de los pacientes entre los grupos. Podría estar justificado hacer más estudios.

Los otros seis estudios encontrados sobre este tema (Qureshi y cols., 1998; Khanna y cols., 2000; Schatzmann y cols., 1998; Horn y cols., 1999; Ware y cols., 2005; Rockswold y cols., 2009) obtuvieron resultados positivos que indicaban que el tratamiento con solución salina hipertónica conseguía una reducción significativa de la PIC con mejoras apreciables de la presión de perfusión cerebral. Además, dos de esos estudios demostraron que las reducciones de la PIC estaban mediadas por incrementos simultáneos de las concentraciones séricas de sodio (Qureshi y cols., 1998; Khanna y cols., 2000).

## Conclusiones

Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la solución salina hipertónica reduce la PIC con más eficacia que el manitol.

Hay datos científicos de nivel 1 de que el tratamiento con solución salina hipertónica consigue un resultado clínico y una supervivencia similares a los logrados con la solución de lactato sódico compuesta hasta 6 meses después de la lesión.

Hay datos científicos de nivel 1 de que, en los niños, el uso de solución salina hipertónica en la UCI se asocia a una menor frecuencia de diversas complicaciones precoces y a una estancia más breve en la UCI en comparación con la solución de lactato sódico compuesta.

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que la solución salina se asocia a tasas más bajas de mortalidad en comparación con la albúmina.

Hay datos científicos de nivel 2 de que la solución salina hipertónica es similar a la solución de lactato sódico compuesta para reducir la PIC elevada.

Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el tratamiento con solución salina hipertónica reduce la PIC elevada que no ha respondido a otras medidas convencionales.

Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la solución salina hipertónica puede ser un componente útil de un protocolo de reanimación al aumentar la oxigenación cerebral.

---

***La solución salina hipertónica reduce la PIC con más eficacia que el manitol.***

---

***La solución salina hipertónica y la solución de lactato sódico compuesta son igual de eficaces para reducir la PIC elevada y se asocian a resultados clínicos y de supervivencia similares hasta 6 meses después de la lesión.***

---

***En niños, el uso de solución salina hipertónica en la UCI consigue una menor frecuencia de complicaciones***

## Estudios específicos

**Tabla 11.** Terapia de rotación continua y posición en decúbito prono en el tratamiento agudo después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de D&B	Métodos	Resultado
Tillet y cols. (1993) EE.UU. Serie de casos D&B = 12	N=58 Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq$ 9) recibieron terapia de rotación continua en las 24 horas siguientes a la lesión con rotación de un lado a otro mantenida a 40° (rotación del cuerpo para evitar escaras y otras complicaciones). Se compararon las diferencias en la PIC durante los periodos con y sin rotación.	No se observaron diferencias significativas en la PIC durante los periodos con rotación en comparación con los periodos sin rotación en ninguno de los momentos analizados (días 2, 3, 4 y 5 después del ingreso). La PIC más alta se registró en los pacientes con lesiones unilaterales cuando se giraron hacia el lado de las lesiones. Estos resultados indican una diferencia estadísticamente significativa en la PIC cuando los pacientes se giran hacia el lado de la lesión ( $p=0,025$ ).

***precoces y acorta la estancia en la UCI en comparación con la solución de lactato sódico compuesta.***

---

***La solución salina se asocia a tasas más bajas de mortalidad que la albúmina.***

---

***La solución salina hipertónica reduce la hipertensión intracraneal que no puede controlarse con otras medidas convencionales.***

---

***La solución salina hipertónica contribuye a la reanimación de los pacientes con lesiones cerebrales al aumentar la oxigenación cerebral.***

---

### 1.11. Terapia de rotación continua y posición en decúbito prono

El concepto de terapia de rotación continua se ha utilizado para la prevención de las complicaciones secundarias derivadas de la inmovilización. Algunas de esas complicaciones son escaras y úlceras, neumonía, atelectasia, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, atrofia muscular o contracturas. Existen algunos indicios de que el tratamiento de rotación continua puede ser útil para controlar las elevaciones de la presión intracraneal. Solo encontramos un estudio en el que se evaluó la eficacia de esta intervención después de una LCA.

Se ha demostrado que la posición en decúbito prono es un tratamiento eficaz para los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en la UCI (Pelosi y cols., 2002). Sin embargo, muchos estudios han excluido a pacientes con LCA por el temor a una elevación de la PIC durante el procedimiento de giro y la propia posición de decúbito prono (Johannigman y cols., 2000). Encontramos dos estudios que demostraron un aumento de la oxigenación en la posición de decúbito prono en pacientes con TCE y distensibilidad intracraneal reducida.

Ni el EBIC ni la AANS hacen recomendaciones sobre la terapia de rotación continua o la posición en decúbito prono.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de D&B	Métodos	Resultado
Nekludov y cols. (2006) Suecia Serie de casos D&B = 12	N=8 Pacientes con TCE (5 con GCS $\leq$ 8) o hemorragia subaracnoidea fueron estudiados en posición de decúbito supino y decúbito prono. Se midieron la hemodinámica, la oxigenación arterial, la mecánica respiratoria, la PIC y la PPC.	Se observó una mejora significativa de la oxigenación arterial en la posición de decúbito prono ( $P=0,02$ ). La PIC ( $P=0,03$ ) y la PAM ( $P=0,05$ ) aumentaron también en la posición de decúbito prono. Sin embargo, la PAM aumentó en mayor medida como resultado de la mejora de la PCC ( $P=0,03$ ).
Thelandersson y cols. (2006) Suecia Serie de casos D&B = 11	N=11 Pacientes ingresados en una unidad de cuidados neurológicos intensivos debido a un TCE o hemorragia intracerebral. Se vigilaron la PIC, la PPC, la FC, la presión arterial media (PAM), la presión arterial parcial de oxígeno (PaO <sub>2</sub> ) y dióxido de carbono, y la distensibilidad del aparato respiratorio. Las mediciones se realizaron antes de, tres veces durante y dos veces después de colocar a los pacientes en decúbito prono.	No se observaron cambios significativos en la PIC, la PPC ni la PAM. La PaO <sub>2</sub> y la SaO <sub>2</sub> aumentaron significativamente en la posición de decúbito prono y después de 10 minutos de cambiar de decúbito prono a supino ( $P<0,05$ ). La distensibilidad del sistema respiratorio aumentó 1 hora después del cambio de decúbito prono a supino ( $P<0,05$ ).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Encontramos un único estudio en el que se examinaron los efectos de la terapia de rotación continua en la presión intracraneal. En ese estudio se utilizó un diseño comparativo de antes y después de la intervención en un solo grupo que carecía de un verdadero grupo de control (Tillett y cols., 1993). Este estudio no pudo demostrar un beneficio directo de la terapia de rotación continua en el control de la hipertensión intracraneal. Sin embargo, la terapia de rotación continua no empeoró la PIC. Los autores del estudio recomiendan no girar a los pacientes con lesiones cerebrales unilaterales hacia el lado de la lesión para evitar que la PIC aumente todavía más.

En dos estudios, Thelandersson y cols. (2006) y Nekludov y cols. (2006), se analizaron los efectos de la posición de decúbito prono en las tasas de oxigenación de pacientes con LCA. Los dos fueron series de casos sin un grupo de control y con un diseño prospectivo comparativo antes y después de la intervención. Ambos estudios demostraron un aumento de la pO<sub>2</sub> en la posición de decúbito prono. Sin embargo, solo uno de ellos demostró un aumento de la oxigenación después de volver a la posición de decúbito supino (Thelandersson y cols., 2006). El otro estudio demostró un aumento de la PPC asociado a un aumento de la PAM en la posición de decúbito prono (Nekludov y cols., 2006). Es de destacar que, en este estudio, la PIC aumentó también significativamente en la posición de decúbito prono. El pequeño número de pacientes que participaron en ambos estudios llevó a los autores a recomendar que se hagan estudios adicionales para verificar la eficacia de la posición en decúbito prono.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la terapia de rotación continua no empeora la presión intracraneal en los pacientes con una lesión cerebral grave.**

**Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la posición en decúbito prono puede aumentar la oxigenación y la PPC en los pacientes con LCA e insuficiencia respiratoria aguda.**

---

***La terapia de rotación continua no empeora la presión intracraneal en los pacientes con lesión cerebral grave.***

---

***La posición de decúbito prono puede aumentar la oxigenación y la presión de perfusión cerebral en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.***

---

## 1.12. Hipotermia

La hipotermia leve o moderada es una estrategia neuroprotectora que se ha investigado para la disminución de las lesiones cerebrales secundarias. Se propuso por primera vez como un posible tratamiento para la LCA hace más de medio siglo (Fay, 1945) y los primeros estudios sugirieron que podría mejorar los resultados clínicos. Se cree que la hipotermia ejerce sus efectos neuroprotectores mediante una disminución del metabolismo cerebral, con lo que disminuye la respuesta inflamatoria y la liberación de concentraciones excitotóxicas de glutamato y radicales libres después de la LCA (Marion y cols., 1997; Alderson y cols., 2004; Globus y cols., 1995). Sin embargo, hay que decir que una hipotermia prolongada parece asociarse a efectos adversos como arritmias, coagulopatías, septicemia y neumonía (Alderson y cols., 2004; Schubert, 1995), lo que en última instancia podría empeorar el pronóstico del paciente. También se ha sugerido la posible existencia de un umbral durante el recalentamiento por encima del cual la reactividad de la presión alcanzaría niveles peligrosos (Lavinio y cols., 2007) y la existencia de un margen crítico más allá del cual la hipotermia podría dejar de ser eficaz (Clifton y cols., 2009). Estos conceptos no se han



evaluado todavía en un estudio debidamente aleatorizado, aunque en la actualidad se está realizando un ensayo multicéntrico (Clifton y cols., 2009).

Se han propuesto varios métodos de intervención hipotérmica. La hipotermia sistémica consiste en el enfriamiento de todo el cuerpo con mantas refrigeradas (Qiu y cols., 2007) y ocasionalmente un lavado gástrico (Marion y cols., 1993), mientras que la hipotermia selectiva se centra específicamente en la cabeza y utiliza un casco y un collarín refrigerados (Liu y cols., 2006).

Según la AANS, la hipotermia profiláctica no mostró una asociación significativa con la obtención de mejores resultados en comparación con los controles normotérmicos, si bien los resultados preliminares apuntaban a posibles riesgos de mortalidad cuando las bajas temperaturas se mantenían durante más de 48 horas. También ha sugerido que la hipotermia puede asociarse a puntuaciones significativamente más altas en la escala GOS (Bratton y cols., 2007b). La EBIC no ha hecho ninguna recomendación sobre la hipotermia.

## Estudios específicos

**Tabla 12.** Hipotermia para el tratamiento agudo de la hipertensión intracraneal después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Yan y cols. (2010) China ECA D&B = 20 PEDro = 6	<b>N=148</b> Pacientes con TCE grave se dividieron en tres grupos en función de la puntuación GCS (GCS de 7-8, GCS de 5-6 y GCS de 4-5) y seguidamente se les aleatorizó dentro de cada grupo para recibir normotermia ( $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia ( $32\text{-}34^{\circ}\text{C}$ ). Posteriormente, se les controló la oxigenación cerebral y los parámetros neuroelectrofisiológicos.	En los pacientes con una puntuación GCS de 7-8, los valores de $\text{PbrO}_2$ fueron significativamente menores en el grupo de hipotermia, mientras que los valores de $\text{rSaO}_2$ y la amplitud de onda de los potenciales provocados somatosensitivos de latencia corta (SLSEP) fueron significativamente mayores en el grupo de hipotermia. En cuanto a los pacientes con una puntuación GCS de 5-6, los valores de $\text{PbrO}_2$ , los valores de $\text{rSaO}_2$ y la amplitud de onda de los potenciales provocados somatosensitivos de latencia corta (SLSEP) fueron significativamente mayores en el grupo de hipotermia. No se observaron diferencias significativas en los pacientes con GCS 3-4 en ninguna de las mediciones.
Harris y cols. (2009) EE.UU. ECA D&B = 23 PEDro = 7	<b>N=21</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) para recibir tratamiento localizado con hipotermia (objetivo de $33^{\circ}\text{C}$ ) utilizando un casco refrigerado o normotermia. Se vigilaron la temperatura sistémica y cerebral y se evaluaron los resultados clínicos de mortalidad, GOS y FIM.	Después de las primeras 3 horas de tratamiento, la temperatura intracraneal media fue significativamente menor en el grupo de tratamiento que en el grupo control ( $p < 0,05$ ), salvo a las 6 horas ( $p = 0,08$ ) y a las 4 horas ( $p = 0,08$ ). No obstante, rara vez se consiguió la temperatura deseada de $33^{\circ}\text{C}$ y no se apreciaron diferencias significativas en ninguno de los resultados clínicos entre los grupos.
Hutchinson y cols. (2008) Canadá ECA D&B = 24 PEDro = 7	<b>N=205</b> Se aleatorizó a niños con TCE para recibir tratamiento de hipotermia ( $32,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) o normotermia ( $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ).	Los pacientes de 7 o más años de edad obtuvieron resultados peores en el grupo de hipotermia que en el grupo de normotermia ( $P = 0,06$ ). Los pacientes con presión intracraneal por debajo de 20 mm Hg presentaron también un mayor riesgo de resultados desfavorables cuando recibieron tratamiento de hipotermia en lugar de normotermia. No se observaron efectos beneficiosos en ninguno de los resultados a medio o largo plazo después del tratamiento de hipotermia.
Li y cols. (2008) China ECA D&B = 20 PEDro = 6	<b>N=22</b> Se aleatorizó a niños (6-108 meses) con una lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) para recibir tratamiento localizado con hipotermia utilizando un casco refrigerado ( $34,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ) o normotermia ( $38,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ).	El grupo tratado con hipotermia mostró valores de PIC menores que fueron estadísticamente significativos a las 8, 24, 48 y 72 horas ( $P < 0,05$ ). En el grupo de hipotermia, se redujeron las concentraciones de enolasa específica de las neuronas ( $P < 0,05$ ), las concentraciones de S-100 ( $P < 0,01$ ) y las concentraciones de creatina cinasa-BB ( $P < 0,0001$ ) en comparación con el grupo de normotermia.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Qiu y cols. (2007) China ECA PEDro = 7 D&B = 22	<b>N=80</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE grave que se sometieron a una craneotomía unilateral a un grupo de hipotermia con temperatura cerebral de 33-35°C mantenida durante 4 días o a un grupo de normotermia. Se realizó un análisis prospectivo de las constantes vitales, la presión intracraneal, las concentraciones séricas de superóxido dismutasa, las puntuaciones GOS y las complicaciones.	La PIC media a las 24, 48 y 72 horas fue menor en el grupo de tratamiento que en el grupo de control. ( $23,49 \pm 2,38$ , $24,68 \pm 1,71$ , y $22,51 \pm 2,44$ frente a $25,87 \pm 2,18$ , $25,90 \pm 1,86$ y $24,57 \pm 3,95$ mm Hg; $p=0,000$ , $0,000$ y $0,003$ ). Las concentraciones séricas medias de superóxido dismutasa fueron mayores en los días 3 y 7 en el grupo de intervención ( $533,0 \pm 103,4$ y $600,5 \pm 82,9$ frente a $458,7 \pm 68,1$ y $497,0 \pm 57,3$ $\mu\text{g/l}$ ; $p=0,000$ ). El porcentaje de resultados neurológicos favorables al cabo de 1 año fue del 70% y del 47,5% respectivamente ( $P=0,041$ ). Las complicaciones, incluidas las infecciones pulmonares, fueron más frecuentes en el grupo del tratamiento (57,5% frente al 32,5%; $p=0,025$ ).
Liu y cols. (2006) China ECA PEDro = 5 D&B = 22	<b>N=66</b> Pacientes con lesión cerebral (GCS $\leq 8$ ) fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: 22 a enfriamiento selectivo del cerebro (ESC), 21 a hipotermia sistémica leve (HSL) y 23 a un grupo de control. El ESC consistió en el enfriamiento de la cabeza y el cuello hasta 33-35°C utilizando un casco y un collarín refrigerados con agua circulante a 4°C. La HSL se consiguió utilizando una manta refrigerada y bolsas de hielo hasta alcanzar una temperatura rectal de 33-35°C. El grupo de control recibió el mismo tratamiento convencional menos la hipotermia.	Los dos grupos de hipotermia mostraron una reducción significativa de los valores de la PIC con respecto al grupo de control 24, 48 y 72 horas después de la lesión ( $p<0,05$ ). Las concentraciones de superóxido dismutasa fueron significativamente mayores en los grupos de hipotermia 3 y 7 días después de la lesión ( $p<0,01$ ). Los porcentajes de pacientes con una buena puntuación GOS dos años después de la lesión fueron del 72,7%, el 57,1% y el 34,8% en los grupos de ESC, HSL y control, respectivamente.
Clifton y cols. (2001) EE.UU. ECA PEDro = 6 D&B = 19	<b>N=392</b> Se aleatorizó a pacientes en coma profundo después de un traumatismo craneal no penetrante grave (GCS 3-8) para recibir tratamiento con hipotermia (33°C) iniciado en las 6 horas siguientes a la lesión y mantenido durante 48 horas, o con normotermia (37°C). Se evaluó la puntuación GOS a los 6 meses después de la lesión como criterio de valoración principal.	El 57% de los pacientes de ambos grupos obtuvieron una mala puntuación en la escala GOS (discapacidad grave, estado vegetativo, muerte). La mortalidad no difirió significativamente entre los grupos (28% en el grupo de hipotermia y 27% en los controles, $p=0,79$ ). Los pacientes del grupo de hipotermia permanecieron más días en el hospital a causa de las complicaciones que los del grupo de normotermia. Un menor número de pacientes del grupo de hipotermia presentó elevación de la PIC en comparación con el grupo de normotermia.
Jiang y cols. (2000) China ECA PEDro = 6 D&B = 23	<b>N=87</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) a hipotermia leve prolongada (33-35°C durante 3-14 días. El recalentamiento se inició cuando la PIC retornó a valores normales) o normotermia (37-38°C). Se compararon los cambios inmediatos de la PIC entre los grupos. Un año después se evaluaron las tasas de mortalidad y los resultados clínicos utilizando la escala GOS.	La tasa de mortalidad fue del 25,58% y el porcentaje de resultados favorables en la escala GOS (buena recuperación/discapacidad leve) fue del 46,51% en el grupo de hipotermia, mientras que en el grupo de normotermia la mortalidad fue del 45,45% y el porcentaje de resultados favorables, del 27,27% ( $p<0,05$ ). La hipotermia consiguió una disminución significativa de la PIC ( $p<0,01$ ) e inhibió la hiperglucemia ( $p<0,05$ ).

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Marion y cols. (1993) EE.UU. ECA PEDro = 6 D&B = 22	<b>N=40</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal cerrado grave (GCS 3-7) para recibir hipotermia (con mantas refrigeradas y lavado gástrico con solución salina fría en las 10 horas siguientes a la lesión, mantenida durante 24 horas. Luego se recalentó a los pacientes a 37-38°C durante 12 horas) o normotermia (37-38°C). Se evaluaron la PIC, el FSC y la T <sub>MC</sub> O <sub>2</sub> , así como las puntuaciones obtenidas en las escalas DRS y GOS 3 meses después de la lesión.	La hipotermia redujo significativamente la PIC ( $p<0,004$ ) y la FSC ( $p<0,021$ ) durante el período de enfriamiento. La T <sub>MC</sub> O <sub>2</sub> media en el grupo de hipotermia fue significativamente menor durante el enfriamiento y mayor 5 días después de la lesión en comparación con el grupo de normotermia ( $p<0,001$ ). Se constató una tendencia hacia un mejor resultado 3 meses después de la lesión en el grupo de hipotermia, puesto que 12 pacientes de ese grupo mostraron una discapacidad nula, leve o moderada (puntuación GOS de 3-4), mientras que solo 8 pacientes del grupo de normotermia consiguieron ese grado de recuperación ( $p<0,24$ ). Las puntuaciones de DRS reflejaron esa misma tendencia, con un mayor número de pacientes en el grupo de hipotermia que consiguieron un mejor resultado.
Marion y cols. (1997) EE.UU. ECA PEDro = 5 D&B = 20	<b>N=82</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal cerrado grave (GCS de 3-7) a un grupo de hipotermia (33°C, usando mantas refrigeradas y lavado gástrico con solución salina fría durante un período medio de 10 horas después de la lesión, y mantenida durante 24 horas. Después se recalentó a los pacientes hasta 37-38,5°C durante 12 horas a un ritmo de 1°C/hora), o a un grupo de normotermia (37-38,5°C). Se compararon los resultados obtenidos en la escala GOS 3, 6 y 12 meses después de la lesión.	A los 3 meses, el número de pacientes con resultados favorables (buen resultado/discapacidad moderada) en la escala GOS fue significativamente mayor en el grupo de hipotermia que en el grupo de normotermia (38% frente al 17%, $p=0,03$ ). A los 12 meses, se observó una diferencia parecida en el resultado favorable de la GOS entre los grupos (62% frente a 38%, $p=0,05$ ). Los pacientes con una puntuación GCS inicial de 3-4 no se beneficiaron de la hipotermia, a diferencia de los que tenían puntuaciones de 5-7. Entre los pacientes con una puntuación inicial en la GCS de 5-7, un número significativamente mayor de pacientes del grupo de hipotermia obtuvo un resultado favorable en la GOS al cabo de 6 meses que del grupo de normotermia (73% frente al 35%, $p=0,008$ ). Durante el período de enfriamiento, el grupo de hipotermia presentó una reducción significativa de la PIC ( $p=0,01$ ), el FSC ( $p=0,05$ ) y la frecuencia cardíaca ( $p<0,001$ ) y una PPC más alta ( $p=0,05$ ) en comparación con los controles.
Resnick y cols. (1994) EE.UU. ECA PEDro = 5 D&B = 18	<b>N=36</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS $\leq 8$ ) a tratamiento con hipotermia (enfriamiento en las 6 horas siguientes a la lesión hasta alcanzar una temperatura cerebral de 32-33°C durante 24 horas con mantas refrigeradas y lavado gástrico con solución salina fría. A continuación se recalentó a los pacientes durante 12 horas), o a un grupo de normotermia (temperatura cerebral de 37-38°C). En el momento del ingreso y de nuevo 24 horas después, se utilizaron como criterios de valoración la aparición de hematoma intracerebral traumático diferido (HICTD) y las pruebas de coagulación más frecuentes: tiempos de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuentos de plaquetas.	No se observaron diferencias significativas en la coagulopatía medida ni en los parámetros de la coagulación entre los grupos. La incidencia de HICTD no aumentó con la hipotermia moderada (6/20 de los pacientes en el grupo de hipotermia en comparación con 5/16 pacientes en el grupo de normotermia). Un período corto de hipotermia no parece aumentar el riesgo de complicaciones por hemorragias intracraneales en los pacientes con traumatismo craneal.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Shiozaki y cols. (1993) Japón ECA PEDro = 5 D&B = 19	<b>N=33</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS $\leq$ 8) con una PIC que seguía siendo $>20$ mm Hg a pesar de un tratamiento con barbitúricos en dosis altas a un grupo de hipotermia leve (33,5-34,5°C, mediante enfriamiento superficial utilizando mantas con agua circulante durante 2 días. Los pacientes se recalentaron después lentamente y la temperatura interior se mantuvo a 35,5-36,5°C durante 24 horas. Si la PIC se elevaba de nuevo, se volvía a enfriar a los pacientes hasta 34°C) o a un grupo sin hipotermia. Se evaluaron la PIC, la PPC y la puntuación GOS.	En el grupo de control, 12/17 pacientes murieron por hipertensión intracraneal, mientras que la hipotermia leve redujo significativamente la PIC ( $p<0,01$ ) y aumentó la PPC ( $p<0,01$ ). El 50% de los pacientes del grupo de hipotermia sobrevivieron en comparación con solo el 18% en el grupo de control ( $p<0,05$ ), mientras que el 31% en el grupo de hipotermia y el 71% en el grupo de control fallecieron como consecuencia de hipertensión intracraneal imposible de controlar ( $p<0,05$ ). El 38% de los pacientes del grupo de hipotermia obtuvieron una puntuación satisfactoria en la escala GOS (buena recuperación/discapacidad leve) a los 6 meses en comparación con solo el 6% en el grupo de control.
Tokutomi y cols. (2009) Japón Ensayo no aleatorizado y no controlado	<b>N=61</b> Se comparó a pacientes tratados con hipotermia a 35°C con pacientes tratados con hipotermia a una temperatura objetivo de 33°C. Se vigilaron los valores de PIC y PPC, la concentración sérica de potasio, la proteína C reactiva, la mortalidad y las complicaciones.	Los pacientes de ambos grupos registraron un descenso de la PIC por debajo de 20 mm Hg, sin que se observaran diferencias en la incidencia de hipertensión intracraneal o descenso de la PPC. Los pacientes enfriados a 35°C mostraron mejoras significativas en las concentraciones séricas de potasio y las concentraciones de proteína C reactiva, así como una tendencia a una disminución de las complicaciones y la mortalidad.
Qiu y cols. (2006) China Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 19	<b>N=90</b> Pacientes con TCE grave (GCS $\leq$ 8) fueron asignados a un grupo de enfriamiento cerebral selectivo (ECS) (con casco refrigerado a 4°C y collarín de hielo) o a un grupo de control. Los pacientes recibieron tratamiento durante 3 días y se vigiló la PIC. Posteriormente se realizó un seguimiento 6 meses después de la lesión.	Al cabo de 24, 48 y 72 horas, la PIC era más baja en el grupo de ESC en comparación con el grupo de normotermia ( $19,14 \pm 2,33$ frente a $23,41 \pm 2,51$ , $19,72 \pm 1,73$ frente a $20,97 \pm 1,86$ y $17,29 \pm 2,07$ frente a $20,13 \pm 1,87$ mm Hg respectivamente. $P<0,01$ ). También se observaron diferencias significativas en los resultados neurológicos satisfactorios obtenidos en la GOS 6 meses después de la lesión (68,7% con ESC frente a 46,7%, en el grupo de control; $P<0,05$ )
Chen y cols. (2001) China Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 13	<b>N=30</b> Se asignó a pacientes con traumatismo craneal grave a hipotermia moderada (33-35°C durante 10 horas durante 3-10 días) o al tratamiento habitual. Se compararon la mortalidad, la endotelina (ET) en suero, la enolasa específica de las neuronas (EEN) en suero y la superóxido dismutasa (SOD), un antioxidante, en los dos grupos.	La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de hipotermia que en el grupo de control. La hipotermia redujo considerablemente la ET y la EEN, y aumentó la SOD. No se observaron diferencias evidentes en el pH arterial, la pO <sub>2</sub> la pCO <sub>2</sub> ni las concentraciones séricas de K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> o Cl <sup>-</sup> entre los grupos.
Gal y cols. (2002) República Checa Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 19	<b>N=30</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS de 3-8) fueron asignados a un grupo de hipotermia (la temperatura central se redujo a 34°C en las 15 horas siguientes a la lesión y se mantuvo durante 72 horas mediante enfriamiento con aire forzado combinado con enfriamiento utilizando un colchón con agua circulante) o a un grupo de normotermia (36,5-37,5°C). Se evaluaron los cambios en la PIC, la PPC y la puntuación GOS a los 6 meses.	Los dos grupos fueron similares en cuanto a gravedad de la lesión, edad, proporción de sexos y hallazgos en la TC. Se observó una reducción significativa de la PIC en el grupo de hipotermia en comparación con el grupo de normotermia ( $p=0,0007$ ). Se observó también un aumento significativo de la PPC durante la hipotermia ( $p=0,0007$ ) y no hubo ningún cambio en los valores de la presión arterial sistólica ( $p=0,90$ ) en comparación con la normotermia. No se apreciaron diferencias significativas entre grupos en los resultados obtenidos en la GOS 6 meses después de la lesión ( $p=0,084$ ), si bien el 87% de los pacientes en el grupo de hipotermia consiguieron una buena recuperación neurológica (GOS de 4-5) en comparación con el 47% en el grupo de control.



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Polderman y cols. (2002) Países Bajos Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 18	<b>N=136</b> Se aleatorizó a pacientes con un traumatismo craneal grave (GCS $\leq 8$ ) y con una presión intracraneal PIC que seguía siendo $>20$ mm Hg a pesar de haber recibido tratamiento convencional para recibir tratamiento con hipotermia moderada (32-34°C) utilizando mantas con agua circulante (n=64) o tratamiento sin hipotermia (n=72). Si la PIC se mantenía $\leq 20$ mm Hg durante 24 horas, se procedía lentamente al recalentamiento del paciente (1°C cada 12 horas). Si la PIC aumentaba hasta $>20$ mm Hg, la temperatura volvía a reducirse hasta que la PIC descendía a menos de 20 mm Hg. La mortalidad y el resultado neurológico se evaluaron a los 6 meses utilizando la escala GOS.	La duración media de la hipotermia fue de 4,8 días (intervalo de 1-21 días). Se produjo un marcado descenso de la PIC en todos los pacientes durante el enfriamiento. Las tasas de mortalidad fueron significativamente menores en el grupo de hipotermia que en el grupo de control (62% frente al 72%, $p<0,05$ ). El número de pacientes que obtuvieron un buen resultado neurológico en la GOS fue también mayor en el grupo de hipotermia (15,7% frente a 9,7%, $p<0,02$ ).
Yamamoto y cols. (2002) Japón Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 17	<b>N=84</b> Pacientes con TCE grave (GCS 3-7) fueron asignados a tratamiento con hipotermia leve (33-35°C) durante un mínimo de 36 horas y un máximo de 7 días en función de la gravedad de las lesiones cerebrales, o a un grupo que recibió tratamiento sin hipotermia. Se comparó el resultado obtenido en la escala GOS 3 meses después de la lesión en los dos grupos. El grupo de hipotermia se subdividió en dos subgrupos según el resultado obtenido en la GOS: BUENO (buena recuperación/discapacidad leve) y MALO (discapacidad grave/estado vegetativo/muerte).	El grupo de hipotermia leve obtuvo un resultado significativamente mejor y una tasa de mortalidad significativamente menor que el grupo de control ( $p<0,05$ ). Los pacientes del subgrupo que obtuvo un buen resultado eran significativamente más jóvenes, y su presión de perfusión cerebral fue significativamente mayor durante la hipotermia en comparación con el subgrupo que obtuvo un mal resultado ( $p<0,05$ ).
Carhuapoma y cols. (2003) EE.UU. Serie de casos D&B = 15	<b>N=6</b> Pacientes con lesión cerebral aguda (GCS 5-9) que presentaban fiebre ( $\geq 38,0^\circ\text{C}$ ) resistente a los antipiréticos habituales recibieron tratamiento con hipotermia (36,5°C). Se recurrió al calentamiento manual profiláctico utilizando compresas de calor instantáneo (Hot Packs) para evitar tiritonas en el proceso de enfriamiento.	La fiebre se redujo significativamente a 36,9°C al cabo de 120 min ( $p<0,001$ ). La temperatura central se mantuvo controlada y sin cambios durante el resto del tratamiento (36,6°C, $p=0,5$ ; 36,6°C, $p=0,09$ , y 36,5°C, $p=0,09$ al cabo de 180, 300 y 600 minutos respectivamente).
Tateishi y cols. (1998) Japón Serie de casos D&B = 13	<b>N=9</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) y una PIC $\geq 20$ mm Hg a pesar de recibir medidas terapéuticas convencionales fueron sometidos a un máximo de 6 días de hipotermia leve inducida mediante enfriamiento intragástrico repetido con la infusión de solución salina medio congelada a través de una sonda nasoduodenal durante 15-30 minutos, complementado con enfriamiento superficial. Este proceso se repitió en caso necesario para reducir y mantener la PIC $<20$ mm Hg. Se evaluaron los cambios en la PIC y en la saturación de oxígeno venoso yugular en el momento basal y 3 horas después del inicio de la hipotermia. Se evaluaron también el recuento de plaquetas, la proteína C reactiva y la puntuación GOS 6-12 meses después del alta.	La hipotermia se indujo en las 24 horas siguientes al ingreso y se mantuvo durante 20-118 horas (media = 68 h). La temperatura cerebral más baja medida fue de 33-35°C. Se observó una reducción significativa de la PIC 3 horas después del enfriamiento ( $p<0,05$ ); no obstante, 4 pacientes presentaron complicaciones por infección sistémica. En todos los pacientes se observaron un aumento de la proteína C reactiva y una disminución del recuento de plaquetas durante la hipotermia. Siete de nueve pacientes mostraron una buena recuperación o una discapacidad moderada según la escala GOS 6-12 meses después del alta.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Tokutomi y cols. (2003) Japón Serie de casos D&B = 16	<b>N=31</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq 5$ ) se enfriaron a 33°C. La hipotermia se indujo mediante enfriamiento superficial utilizando mantas con agua circulante. Los pacientes se recalentaron lentamente después de 48-72 horas de hipotermia. Se evaluaron los cambios en la PIC y la PPC.	La incidencia de PIC elevada se redujo significativamente con la hipotermia ( $p > 0,0001$ ). La PIC descendió significativamente con temperaturas cerebrales $< 37^\circ\text{C}$ y más aún con temperaturas de $35-36^\circ\text{C}$ , sin que se apreciaran otras diferencias con temperaturas $< 35^\circ\text{C}$ . La PPC alcanzó su máximo a $35-35,9^\circ\text{C}$ y disminuyó con reducciones adicionales de la temperatura.
Bayir y cols. (2009) EE.UU. ECA D&B = 21 PEDro = 6	<b>N=28</b> Se aleatorizó a lactantes y niños con TCE grave (GCS $\leq 8$ ) para recibir tratamiento con hipotermia ( $32-33^\circ\text{C}$ ) o normotermia ( $36,5-37,5^\circ\text{C}$ ). Se vigilaron los parámetros de estrés oxidativo.	Los pacientes del grupo de normotermia mostraron una disminución de la reserva total de antioxidantes en comparación con los del grupo de hipotermia. Se observó una relación inversa entre la reserva total de antioxidantes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la temperatura después de la lesión ( $p = 0,022$ ). La concentración de glutatión en el LCR y la temperatura estuvieron inversamente relacionados después de la lesión ( $p = 0,002$ ). El efecto de temperatura no fue significativo en los valores de prot-SH ( $p = 0,104$ ) o F2-isoprostano ( $p = 0,104$ ) en el LCR.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

**Tabla 12a.** Resumen de los estudios ECA de la hipotermia aguda después de una LCA

Autores	Métodos	Resultados
Yan y cols. (2010)	N=148 Pacientes tratados con hipotermia ( $32-34^\circ\text{C}$ ) frente a normotermia ( $37 \pm 0,05^\circ\text{C}$ )	+ oxigenación y parámetros electrofisiológicos (GCS 5-6 y 7-8) ND oxigenación o parámetros electrofisiológicos (GCS 3-4) ND resultados clínicos (GOS 1-7 años)
Bayir y cols., (2009)	N=28 Lactantes y niños. Hipotermia ( $32-33^\circ\text{C}$ ) frente a normotermia ( $36,5-37,5^\circ\text{C}$ ).	+ atenuación del estrés oxidativo
Harris y cols., (2009)	N=21 Hipotermia con un casco refrigerado frente a normotermia	+ temperatura cerebral ND mortalidad, FIM, GOS
Hutchison y cols., (2008)	N=225 niños (1-17). Hipotermia ( $32,5^\circ\text{C}$ durante 24 h) frente a normotermia ( $37^\circ\text{C}$ ).	ND resultados desfavorables a los 6 meses
Li y cols., (2008)	N=22 niños (de 6 a 108 meses). Hipotermia mediante casco refrigerado ( $34,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ) frente a normotermia ( $38,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ )	+ reducción de la PIC + marcadores bioquímicos del LCR
Qiu y cols., (2007)	N=80 Hipotermia leve ( $33-35^\circ\text{C}$ ) durante 4 días después de una craneotomía descompresiva.	+ reducción de la PIC + aumento de la superóxido dismutasa + mejora de los resultados GOS al cabo de 1 año + aumento de las complicaciones pulmonares
Liu y cols., (2006)	N=66 Hipotermia leve ( $33-35^\circ\text{C}$ ), enfriamiento selectivo del cerebro (temp. cerebral: $33-35^\circ\text{C}$ )	+ reducción de la PIC en comparación con el grupo de control + aumento de la SOD en comparación con el grupo de control + mejora de los resultados 2 años después de la lesión en comparación con el grupo de control

Autores	Métodos	Resultados
Clifton y cols., (2001)	N=392 Hipotermia leve (33°C) en las 6 horas siguientes a la lesión y mantenida durante 48 horas frente a normotermia.	ND el resultado GOS ND mortalidad - complicaciones médicas + número de pacientes con PIC elevada
Jiang y cols., (2000)	N=87 Hipotermia leve (33-35°C) durante hasta 14 días frente a normotermia.	+ descenso de la mortalidad + resultado GOS favorable + reducción de la PIC
Marion y cols., (1993)	N=40 Hipotermia leve (32-33°C) durante <24 horas frente a normotermia.	+ disminución de PIC, FSC y TMC02 ND resultados GOS o DRS favorables
Marion y cols., (1997)	N=82 Hipotermia leve (33°C durante 24 horas) frente a normotermia.	+ resultado GOS favorable solo en pacientes con una puntuación inicial en la GCS de 5-7. + reducción de PIC, FSC y FC, y aumento de la PPC.
Resnick y cols., (1994)	N=36 Hipotermia leve (32-33°C) durante 24 horas frente a normotermia.	ND parámetros de coagulopatía
Shiozaki y cols., (1993)	N=33 Hipotermia leve (33,5-34,5°C) durante 2 días frente a normotermia.	+ reducción de la PIC y aumento de la PPC + supervivencia

ND = Ninguna diferencia entre los grupos; + = Mejores resultados en comparación con los controles; - = Peores resultados en comparación con los controles.

**Tabla 12b.** Resumen de los ensayos no aleatorizados y no controlados sobre la hipotermia aguda después de una LCA

Autores	Métodos	Resultados
Tokutomi y cols., (2009)	N=61 Hipotermia a 35°C frente a hipotermia a 33°C	+ concentración sérica de potasio y valores de proteína C reactiva; ND en control de la PIC, mortalidad, complicaciones
Qiu y cols., (2006)	N=90 Enfriamiento cerebral selectivo (33-35°C) durante 3 días en comparación con el grupo de control.	+ reducción de la PIC + resultado GOS positivo 6 meses después de la lesión
Chen y cols., (2001)	N=30 Hipotermia leve (33-35°C) durante 3-10 días en comparación con el tratamiento habitual.	+ descenso de la mortalidad + reducción de la TE y la EEN y aumento de la SOD
Gal y cols., (2002)	N=30 Hipotermia leve (34°C) durante 72 horas frente a normotermia.	+ reducción de la PIC y aumento de la PPC ND en la PA sistólica ND en el resultado GOS a los 6 meses ND en resultados GOS o DRS favorables
Polderman y cols., (2002)	N=136 Hipotermia leve (32-34°C) frente a ausencia de hipotermia.	+ reducción de la PIC + descenso de la mortalidad + resultado GOS favorable
Yamamoto y cols., (2002)	N=84 Hipotermia leve (33-35°C) durante 36 horas - 7 días dependiendo de la gravedad de la lesión frente a ausencia de hipotermia.	+ resultado GOS + descenso de la mortalidad + PPC en pacientes con un resultado GOS favorable
Carhuapoma y cols., (2003)	N=6 Hipotermia leve (36,5°C).	+ descenso de la fiebre después de 120 minutos de hipotermia
Tateishi y cols., (1998)	N=9 Hipotermia leve (33-35°C) durante hasta 6 días.	+ reducción de la PIC 3 horas después del enfriamiento + aumento de la proteína C reactiva y la disminución del recuento de plaquetas + resultado GOS favorable 6-12 meses después del alta
Tokutomi y cols., (2003)	N=31 Hipotermia moderada (33°C)	+ reducción de la PIC con temperaturas cerebrales de 35-37°C. ND con temperaturas <35°C. La PPC alcanzó valores máximos a 35-35,9°C y disminuyó con temperaturas más bajas.

ND = Ninguna diferencia entre grupos; + = Mejora en comparación con los controles.

## Discusión

Se han realizado numerosas investigaciones sobre los efectos de la hipotermia en los resultados clínicos después de una LCA. En el estudio más reciente, Yan y cols. (2010) aleatorizaron a 148 pacientes a un grupo de hipotermia o normotermia y vigilaron la oxigenación cerebral y los marcadores electrofisiológicos. Dividieron a los pacientes en tres grupos según su puntuación GCS (3-4, 5-6, 7-8) antes de la aleatorización y observaron que los resultados variaban de un grupo a otro. Tanto la oxigenación como los marcadores electrofisiológicos mejoraron en los pacientes que recibieron hipotermia y que tenían una puntuación GCS inicial de 7-8, pero no se apreciaron diferencias en los otros dos grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos entre los pacientes sometidos y no sometidos a hipotermia.

Harris y cols. (2009) realizaron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar los efectos del enfriamiento cerebral selectivo (utilizando un casco refrigerado) en la temperatura cerebral y los resultados clínicos. Aunque constataron una disminución de las temperaturas cerebrales con la hipotermia, no observaron diferencias entre grupos en la mortalidad, el aumento de la FIM ni el resultado GOS.

Tres ECA recientes han evaluado también los efectos de la hipotermia en niños. En un ensayo clínico extenso, Hutchison y cols. (2008) comprobaron que un período de hipotermia durante 24 horas después de la lesión no producía diferencias en los resultados favorables obtenidos a los 6 meses en la escala GOS en niños de 1 a 17 años de edad. De hecho, observaron algunas tendencias hacia peores resultados en pacientes sometidos a hipotermia. En otro ensayo de mucho menor tamaño, Bayir y cols. (2009) concluyeron que, en lactantes y niños, la hipotermia ayudaba a atenuar el estrés oxidativo en comparación con la normotermia. Igualmente, Li y cols. (2008) observaron que, en niños de 6-108 meses, el enfriamiento cerebral selectivo con un casco refrigerado reducía la PIC y mejoraba los marcadores bioquímicos del LCR. Desafortunadamente, en ninguno de los dos estudios se evaluaron las diferencias en los resultados clínicos.

Qui y cols. (2007) realizaron un ECA de la hipotermia leve en pacientes con TCE grave que se habían sometido a una craneotomía. La PIC media en el grupo del tratamiento al cabo de 24, 48 y 72 horas fue menor que en los controles. Las concentraciones séricas medias de superóxido dismutasa fueron mayores los días 3 y 7 en el grupo de la intervención ( $P=0,000$ ). El porcentaje de resultados neurológicos favorables en la escala GOS al cabo de 1 año fue del 70% frente al 47,5% en el grupo de tratamiento y el grupo de control, respectivamente ( $P=0,041$ ). Las complicaciones, incluidas las infecciones pulmonares, fueron mayores en el grupo de tratamiento (57,5% frente al 32,5%;  $p=0,025$ ). Qui y cols. (2007) señalaron que las complicaciones se controlaron sin secuelas graves y que la hipotermia leve fue un tratamiento eficaz después de la craneotomía descompresiva.

Liu y cols. (2006) realizaron un estudio aleatorizado y controlado para evaluar el uso del enfriamiento cerebral selectivo en comparación con la hipotermia sistémica leve y un grupo de control. En los dos grupos de hipotermia se obtuvieron valores más bajos de PIC y valores más altos de superóxido dismutasa después de la lesión en comparación con el grupo de control. Los resultados obtenidos en la escala GOS dos años después de la intervención indicaron que el enfriamiento cerebral selectivo tenía probabilidades de mejorar los resultados de los pacientes en comparación con otros grupos. Aunque el estudio presentaba limitaciones por el pequeño tamaño de la muestra, los autores recomendaron la refrigeración cerebral selectiva como un tratamiento seguro y eficaz después de un TCE (Liu y cols., 2006).

En un ECA realizado por Clifton y cols. (2001), no se encontraron diferencias significativas en el resultado GOS ni la mortalidad entre los pacientes aleatorizados al grupo de normotermia (grupo de control) y al grupo de hipotermia. Además, los pacientes del grupo de hipotermia presentaron un número significativamente mayor de complicaciones médicas. A pesar de estos resultados negativos, los autores señalaron que la hipotermia se asociaba a reducciones significativas de la PIC elevada (Clifton y cols., 2001).

Jiang y cols. (2000) investigaron los efectos de la hipotermia leve prolongada (33-35°C) durante hasta 14 días en pacientes con TCE grave. Según los autores, el grupo de hipotermia exhibió tasas de mortalidad significativamente menores, y el número de pacientes con resultados favorables en la GOS un año después de la lesión fue considerablemente mayor, en comparación con los pacientes aleatorizados a normotermia (grupo de control). Además, los autores del estudio informaron de que después de 7 días de tratamiento, la hipotermia conseguía reducir significativamente la PIC elevada en comparación con los pacientes del grupo de control. A diferencia de las creencias clínicas habituales, los autores observaron que un año después de la lesión, los pacientes sometidos a hipotermia prolongada no presentaban un mayor número de complicaciones, como neumonía, arritmias o hipotensión, en comparación con el grupo de normotermia (Jiang y cols., 2000).

Marion y cols. (1993) publicaron los resultados de la aplicación de hipotermia leve (32-33°C) precoz de corta duración (<24 horas). Sus resultados indicaron que, durante el período de enfriamiento, los pacientes aleatorizados al grupo de hipotermia registraron reducciones significativas de la PIC, el FSC y el metabolismo cerebral en comparación con los pacientes del grupo de normotermia. Aunque se observó una tendencia a favor del grupo de hipotermia, no se apreciaron diferencias significativas en los resultados favorables obtenidos en las escalas GOS y DRS 3 meses después de la lesión. En un estudio posterior realizado por los mismos investigadores con el mismo protocolo de tratamiento y la misma metodología general, se esclarecieron los resultados anteriores (Marion y cols., 1997). Los autores observaron que los pacientes con le-



siones más graves (GCS inicial de 3-4) no se beneficiaban de la hipotermia. Sin embargo, en los pacientes con una puntuación GCS inicial de 5-7, un número significativamente mayor en el grupo de hipotermia obtuvo un resultado GOS favorable a los 6 meses en comparación con el grupo de normotermia.

En un estudio relacionado sobre la hipotermia leve de corta duración, Resnick y cols. (1994) trataron de investigar la incidencia de coagulación como posible efecto adverso asociado a la hipotermia. Observaron que la hipotermia no aumentaba la incidencia de coagulopatía medida por las diferencias en los parámetros de coagulación 24 horas después del tratamiento (Resnick, Marion y Darby, 1994). Sin embargo, sus resultados no excluyeron la posibilidad de que la hipotermia pudiera aumentar las complicaciones hemorrágicas a largo plazo.

Shiozaki y cols. (1993) realizaron un ECA para investigar la eficacia de la hipotermia leve (33,5-34,5°C durante 2 días) para el tratamiento de la hipertensión intracraneal no controlada. Según los autores, la hipotermia redujo significativamente la PIC y aumentó también la presión de perfusión cerebral. Además, el tratamiento con hipotermia se asoció a una tasa significativamente menor de mortalidad y a una mayor incidencia de resultados favorables en la GOS en comparación con la normotermia a los 6 meses.

Los restantes ocho estudios encontrados en nuestra revisión utilizaron diseños no aleatorizados (Tokutomi y cols., 2009; Tokutomi y cols., 2003; Qiu y cols., 2006; Gal y cols., 2002; Polderman y cols., 2002; Yamamoto y cols., 2002; Carhuapoma y cols., 2003; Tateishi y cols., 1998; Tokutomi y cols., 2003; Chen y cols., 2001). En todos estos estudios, la hipotermia redujo notablemente la elevación de la PIC. Además, dicha reducción se asoció a un aumento simultáneo de la PPC, lo que podría explicar las tasas de mortalidad más bajas en los pacientes tratados con hipotermia. Los resultados obtenidos por Chen y cols. (2001) sugieren también que los efectos favorables de la hipotermia podrían deberse a las reducciones de mediadores del daño cerebral secundario, así como al aumento paralelo de los niveles de algunos antioxidantes. No obstante, debe señalarse que el estudio anterior obtuvo la puntuación metodológica más baja (D&B=13), lo que debilita la fuerza de esta supuesta correlación.

En una revisión de Cochrane realizada en 2004 se concluyó que no existían pruebas de que la hipotermia fuera beneficiosa para el tratamiento de un TCE (Alderson y cols., 2004). Según los autores, aunque los estudios iniciales sobre el tema indicaban que la hipotermia podía ser beneficiosa, no se había realizado ningún estudio de mayor tamaño que hubiera obtenido esos resultados. Señalaron también que el mayor riesgo de neumonía y otros efectos secundarios potencialmente perjudiciales desaconsejaban su uso salvo en los casos en los que se anticiparan beneficios claros. Otro ECA encontrado en nuestra revisión obtuvo resultados similares a los de ese metanálisis (Clifton y cols., 2001). No obstante, después de estas revisiones se han publicado otros estudios y se

siguen investigando los beneficios de la hipotermia en el tratamiento de la LCA.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la hipotermia reduce la PIC elevada.**

**Los datos acerca del efecto de la hipotermia sobre la mortalidad o los resultados clínicos son contradictorios.**

**Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la hipotermia sistémica se asocia a una mayor incidencia de neumonía.**

---

***La hipotermia reduce la PIC elevada, pero no siempre mejora los resultados clínicos o la mortalidad después de una LCA.***

---

***La hipotermia sistémica aumenta el riesgo de neumonía después de una LCA.***

---

### 1.13. Oxígeno hiperbárico

El tratamiento con oxígeno hiperbárico es otra intervención aguda que se ha utilizado para mejorar los resultados después de una lesión cerebral. El tratamiento consiste en la administración de oxígeno al 100% a más de 1 atmósfera de presión absoluta en un compartimiento hermético (Bennett y cols., 2004) con el objetivo de aumentar la presión parcial de oxígeno suministrado a los tejidos. La finalidad del tratamiento es resolver la hipoxia, que forma parte de los daños secundarios producidos después de una lesión cerebral. Las condiciones hipóxicas obligan al cerebro a recurrir al metabolismo anaerobio, lo que produce acidosis (Rockswold y cols., 1992). El resultado es una acumulación de radicales libres y una disminución de la homeostasis iónica dentro del cerebro dañado, lo que termina produciendo la muerte celular (Bennett y cols., 2004). Se pensaba que la exposición de los pacientes a un tratamiento precoz con oxígeno hiperbárico mejoraría la disponibilidad de oxígeno y reduciría, en consecuencia, esos procesos lesivos. También disminuye el flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la vasoconstricción (Rockswold y cols., 1992), con la consiguiente reducción de la PIC. El oxígeno hiperbárico puede causar efectos adversos como lesiones de los oídos, los senos nasales y los pulmones por la elevación de la presión. La intoxicación debida a elevadas concentraciones de oxígeno puede aumentar también la concentración de radicales libres en los tejidos cerebrales normalmente perfundidos (Bennett y cols., 2004). Se ha sugerido que el oxígeno hiperbárico puede disminuir el umbral convulsivo (Alternative Therapy Evaluation Committee for the Insurance Corporation of British Columbia, 2003; Weaver, 1983), razón por la cual se administran antiepilépticos preventivos como fenitoína conjuntamente con oxígeno hiperbárico para reducir ese riesgo.

La ANNS y el EBIC no hacen ninguna recomendación relacionada con el oxígeno hiperbárico.

## Estudios específicos

Tabla 13. Oxígeno hiperbárico en las lesiones cerebrales adquiridas agudas

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Rockswold y cols. (2010) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 24	<b>N=69</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE grave para recibir oxígeno hiperbárico (OHB; durante 60 minutos a 1,5 atmósferas absolutas (ATA)), oxígeno normobárico (ONB; 3 horas de una fracción de oxígeno al 100% inspirado a 1 ATA) o el tratamiento habitual. Estas opciones de tratamiento se administraron una vez al día durante tres días.	Los valores de PO <sub>2</sub> en el tejido cerebral aumentaron a $86 \pm 12$ mm Hg con el ONB y a $223 \pm 29$ mm Hg con el OHB ( $p < 0,0001$ ). El flujo sanguíneo cerebral y la tasa metabólica cerebral de oxígeno se incrementaron durante 6 horas con el OHB ( $p \leq 0,01$ ). El OHB redujo también significativamente la PIC durante 6 horas después del tratamiento en comparación con los controles, cosa que no ocurrió con el ONB.
Lin y cols. (2008) Taiwán Cohorte D&B = 17	<b>N=44</b> Se aleatorizó a pacientes con un TCE al grupo de intervención y seguidamente se emparejó a cada uno con un paciente de control de características similares. Se compararon las puntuaciones GCS de los grupos después del tratamiento y las puntuaciones GOS a los 3 y 6 meses.	Los pacientes que recibieron TOHB obtuvieron una puntuación media en la GCS significativamente mayor después del tratamiento (13,5 frente a 11,5, $p < 0,05$ ). Solo los pacientes con una GOS inicial de 4 presentaron una mejora significativamente mayor que los controles. Ningún otro grupo mostró diferencias significativas.
Rockswold y cols. (2001) EE.UU. Antes y después D&B = 14	<b>N=37</b> Pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) que obtuvieron una puntuación $> II$ en la TC según la clasificación del Banco de Datos de Coma Traumático recibieron oxígeno hiperbárico (OHB) durante 60 minutos cada 24 horas (oxígeno al 100% a una presión de 1,5 atm y a una velocidad de 1 psi/minuto durante 15 minutos). El segundo tratamiento se administró a la mañana siguiente con un intervalo mínimo de 8 horas entre las dos sesiones. Los tratamientos posteriores se administraron con 24 horas de diferencia durante 5 días más (máximo de 7 tratamientos/paciente). Se evaluaron el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la tasa metabólica cerebral de oxígeno (TMCO <sub>2</sub> ), la diferencia arteriovenosa de oxígeno (AVDO <sub>2</sub> ) y la PIC 1 h y 6 h después del tratamiento con OHB.	El tiempo medio transcurrido desde la lesión hasta el tratamiento inicial fue de $23 \pm 2$ horas (intervalo de 9-49 horas). En pacientes que tenían un FSC reducido antes de las sesiones de OHB, tanto el FSC como los valores de la TMCO <sub>2</sub> aumentaron entre 1 y 6 horas después del OHB ( $p < 0,05$ ). En pacientes con un FSC normal antes del tratamiento con OHB, tanto el FSC como la TMCO <sub>2</sub> aumentaron al cabo de 1 h ( $p < 0,05$ ), aunque volvieron a descender 6 horas después del OHB. El FSC volvió a disminuir 1 y 6 horas después de la OHB ( $p < 0,05$ ), pero la TMCO <sub>2</sub> se mantuvo igual en los pacientes que tenían un FSC elevado antes del tratamiento con OHB. La AVDO <sub>2</sub> se mantuvo constante antes y después del tratamiento con OHB. Los valores de PIC superiores a 15 mm Hg antes del tratamiento con OHB (PIC elevada) disminuyeron significativamente 1 y 6 horas tras la aplicación de OHB ( $p < 0,05$ ). Ninguno de los efectos de los tratamientos con OHB duraron hasta el tratamiento siguiente.
Ren y cols. (2001) China ECA PEDro = 4 D&B = 17	<b>w</b> Se aleatorizó a pacientes con lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) a un grupo de tratamiento con oxígeno hiperbárico (OHB) (oxígeno al 100% durante 40-60 minutos con un intervalo de 10 minutos entre sesiones. Cada ciclo de tratamiento constó de 10 sesiones. Los pacientes recibieron un ciclo de tratamiento cada 4 días. Todos los pacientes recibieron 3-4 ciclos de tratamiento en total) o a un grupo de control (tratamiento de deshidratación con corticosteroides y antibióticos). Se evaluaron la puntuación GCS, la actividad eléctrica cerebral (BEAM) y la puntuación GOS antes y después del tratamiento.	Se observaron mejoras significativas en la puntuación GCS después de 1 y 3 ciclos de tratamiento con OHB ( $p < 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente). Las puntuaciones GCS en el grupo de control no mostraron mejoras significativas. Después de 3 ciclos de tratamiento, las puntuaciones GCS en el grupo de OHB fueron significativamente mayores que en el grupo de control ( $p < 0,01$ ). Asimismo, las alteraciones de la BEAM mejoraron significativamente durante uno ( $p < 0,01$ ) y tres tratamientos con OHB ( $p < 0,001$ ), mientras que se mantuvieron sin cambios en el grupo de control. Seis meses después de la lesión, el grupo de OHB obtuvo resultados significativamente mejores en la GOS en comparación con el grupo de control (83,7% de los pacientes con discapacidad leve/moderada en comparación con solo 30% en el grupo de control, $p < 0,01$ ). El porcentaje de pacientes con discapacidad moderada-grave fue del 70% en el grupo de control y de solo el 26,3% en el grupo de OHB, $p < 0,001$ ).

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Rockswold y cols. (1992) EE.UU. ECA PEDro = 6 D&B = 23	<b>N=168</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave agudo (GCS $\leq 9$ ) para recibir tratamiento con oxígeno hiperbárico (compresión con oxígeno al 100% a 1,5 atm a una velocidad de 1 psi/min. Los pacientes se mantuvieron a profundidad durante 60 minutos y, a continuación, se descomprimieron a la misma velocidad) cada 8 horas durante 2 semanas, junto con fenitoína profiláctica (grupo de oxígeno hiperbárico) o fenitoína profiláctica sola (grupo de control). Se compararon la puntuación GOS obtenida 12 meses después de la lesión y las tasas de mortalidad.	Por término medio, se administraron 21 tratamientos con oxígeno hiperbárico a cada paciente. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de control (32%) que en el grupo del oxígeno hiperbárico (17%, $p=0,037$ ). Entre los pacientes con una presión intracraneal máxima $>20$ mm Hg, se observó una tasa de mortalidad significativamente menor en los del grupo del oxígeno hiperbárico en comparación con el grupo de control (21% frente al 48%, $p=0,02$ ). No se observaron diferencias significativas en los resultados favorables (buena recuperación/discapacidad moderada) en la GOS a los 12 meses.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

### Discusión

Ren y cols. (2001) realizaron un ECA en el se aleatorizó a los pacientes para recibir tratamiento con oxígeno hiperbárico o a un grupo de control. Los pacientes de ambos grupos tenían características similares en el momento basal en cuanto a los factores de confusión, como las puntuaciones iniciales en la GCS. Sin embargo, después de tres ciclos de tratamiento, los pacientes en el grupo de oxígeno hiperbárico obtuvieron puntuaciones GCS significativamente mayores que los controles. Además, los tratados con oxígeno hiperbárico lograron resultados clínicos notablemente mejores en la GOS a los 6 meses que los pacientes del grupo de control.

En un ECA anterior realizado por Rockswold y cols. (1992), los autores indicaron que, entre los pacientes con una presión intracraneal máxima superior a 20 mm Hg, la tasa de mortalidad era significativamente menor en el grupo del oxígeno hiperbárico que en los controles. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el resultado favorable obtenido en la GOS un año después de la lesión. En un estudio de seguimiento realizado por los mismos autores, se observó que la PIC se reducía significativamente en los pacientes con lesión cerebral grave y PIC elevada ( $>15$  mm Hg) antes de iniciar el tratamiento con oxígeno hiperbárico (Rockswold y cols., 2001). Sin embargo, estos efectos duraban solo 6 horas como máximo después del tratamiento. Tras los tratamientos posteriores administrados a intervalos de 24 horas, los valores de la PIC habían retornado a los valores basales elevados previos al tratamiento. Esto indica que el oxígeno hiperbárico tiene solo una eficacia temporal para controlar la PIC elevada. Los mismos autores realizaron un tercer ECA en el que los pacientes recibieron oxígeno hiperbárico u oxígeno normobárico y se compararon con un grupo de control. Los dos tratamientos con oxígeno consiguieron un aumento de la oxigenación cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, pero solo el oxígeno hiperbárico consiguió reducciones significativas de la PIC en comparación con los controles y ese efecto se mantuvo hasta la siguiente

sesión de tratamiento (Rockswold y cols., 2010). Los autores sugieren que el tratamiento con oxígeno podría tener efectos beneficiosos graduales.

Lin y cols. (2008) midieron las puntuaciones GCS inmediatamente después del TOHB y observaron que los pacientes tratados conseguían mejoras significativas en la GCS en comparación con los controles. Sin embargo, solo un subgrupo de pacientes (GOS inicial de 4) registró mejoras significativas en el resultado 6 meses después del tratamiento.

Bennett y cols. (2004) realizaron una revisión Cochrane del tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos con oxígeno hiperbárico. Este metanálisis se basó en los resultados de Ren y cols. (2001) y de Rockswold y cols. (1992), así como en otros dos estudios previos realizados en los años setenta. Llegaron a la conclusión de que posiblemente la supervivencia se viera afectada positivamente por el tratamiento con oxígeno hiperbárico, pero que no existían datos que indicaran mejores resultados funcionales en los supervivientes.

### Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 que indican que el tratamiento con oxígeno hiperbárico reduce la tasa de la mortalidad.**

**Existen datos contradictorios acerca de si el tratamiento con oxígeno hiperbárico consigue mejores resultados funcionales 6-12 meses después de la lesión.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que el tratamiento con oxígeno hiperbárico reduce temporalmente la PIC elevada hasta 6 horas después del tratamiento.**

---

***El oxígeno hiperbárico reduce la mortalidad después de una LCA.***

---

***No está claro si el oxígeno hiperbárico mejora los resultados funcionales después de una LCA.***

---

***El oxígeno hiperbárico puede reducir temporalmente la PIC elevada durante hasta 6 horas.***

---

### 1.14. Corticosteroides

Se han utilizado numerosos corticosteroides en el tratamiento de las lesiones cerebrales, como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, betametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona y triamcinolona (Alderson y Roberts, 2005). El uso de una variedad de fármacos tan amplia en grupos de pacientes diferentes ha dificultado el conocimiento de la eficacia de los corticosteroides. Esta dificultad se suma a la falta de información sobre el mecanismo de acción de los esteroides. Grumme y cols. (1995) han señalado que los estudios de laboratorio han mostrado una asociación de la reducción del peso del cerebro húmedo, la facilitación de la transmisión sináptica, la disminución de la peroxidación lipídica, una mejoría del flujo sanguíneo, la conservación de la distribución de electrolitos y la estabilización de la membrana con el uso de corticosteroides (Grumme y cols., 1995). Aunque se había pensado que los beneficios podían deberse a las reducciones de la PIC, así como a una actividad neuroprotectora, algunos estudios han señalado ciertas limitaciones en el uso de corticosteroides. Las lesiones focales parecen responder bien al tratamiento con corticosteroides, mientras que las lesiones cerebrales difusas y los hematomas son menos sensibles (Grumme y cols., 1995; Cooper y cols., 1979).

Se han planteado dudas sobre la seguridad de los corticosteroides a raíz de varios ensayos a gran escala. Alderson y Roberts (1997) realizaron una revisión sistemática de las publicaciones sobre corticosteroides y concluyeron que se observó una mejora del 1,8% en la mortalidad asociada al uso de corticosteroides; sin embargo, el intervalo de confianza del 95% varió entre una reducción de la mortalidad del 7,5% y un aumento del 0,7%. Esto no hizo más que acrecentar la incertidumbre acerca de la seguridad de los corticosteroides e impulsó la realización de un gran ensayo multicéntrico. Roberts y cols. (2004) estudiaron la utilización de corticosteroides en pacientes con lesión cerebral aguda; el objetivo era reclutar a 20.000 pacientes con TCE, pero tras la inclusión de 10.008 pacientes, resultó evidente que el uso de corticosteroides provocaba aumentos significativos de la mortalidad, por lo que se puso fin al estudio.

Según la AANS, no se recomienda el uso de esteroides para mejorar los resultados o reducir la PIC y la metilprednisolona en dosis altas se asocia a una mayor mortalidad, por lo que está contraindicada (Bratton y cols., 2007f). El EBIC afirma que no hay ninguna indicación establecida para el uso de esteroides en el tratamiento de un traumatismo craneal agudo (Maas y cols., 1997).

### Estudios específicos

**Tabla 14.** Corticosteroides para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y como neuroprotección después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Roberts y cols. (2004) Internacional ECA PEDro = 10 D&B = 27	<b>N=10.008</b> Se aleatorizó a los pacientes con traumatismo craneal (GCS $\leq$ 14) cuyo médico no estaba seguro de si administrar metilprednisolona a un grupo de tratamiento (administración durante 48 h) o a un grupo de control. Se hizo un seguimiento de los pacientes a las 2 semanas para determinar la muerte y a los 6 meses para determinar la muerte o discapacidad.	En comparación con el placebo, el riesgo de muerte fue mayor en el grupo tratado con corticosteroides (riesgo relativo 1,18, $p = 0,0001$ ). El aumento relativo de la mortalidad atribuido a los corticosteroides no difirió en función de la gravedad de la lesión ( $p=0,22$ ) ni el tiempo transcurrido desde la lesión ( $p=0,05$ ).
Grumme y cols. (1995) Alemania/ Austria ECA PEDro = 9 D&B = 19	<b>N=396</b> Se aleatorizó a pacientes diagnosticados de traumatismo craneal a un grupo de tratamiento (200 mg de acetónido de triamcinolona en las 4 h siguientes al traumatismo, seguido de 3x40 mg/día IV durante 4 días y 3X20 mg/día durante otros 4 días) o a un grupo placebo. Los resultados se midieron usando la GOS en el momento del alta y 1 año después del traumatismo.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos, aunque se observó una tendencia a obtener mejores resultados en el grupo de tratamiento. Se observó una diferencia significativa en el subgrupo de pacientes con una puntuación GCS<8 y lesiones focales en comparación con placebo ( $p=0,0145$ ) cuando se compararon los resultados favorables.
Dearden y cols. (1986) Reino Unido ECA PEDro = 4 D&B = 19	<b>N=130</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave para recibir dexametasona (50 mg al ingreso, 100 mg los días 1, 2 y 3, 50 mg el día 4 y 25 mg el día 5) o placebo. Se determinaron la PIC y la puntuación GOS a los 6 meses.	Los pacientes del grupo placebo con una PIC >20 mm Hg mostraron resultados significativamente peores que los demás pacientes del grupo placebo ( $p=0,0377$ ). No se observaron otras diferencias.



Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Gianotta y cols. (1984) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 20	<b>N=88</b> Pacientes con una puntuación GCS $\leq 8$ seis horas después de sufrir un traumatismo craneal no penetrante recibieron succinato sódico de metilprednisolona en dosis altas (30 mg/kg cada 6 h x 2, después 25 mg cada 6 h x 6 y luego reducción progresiva durante 8 días), metilprednisolona en dosis bajas (1,5 mg/kg cada 6 horas x 2, después 25 mg cada 6 h x 6, y luego reducción progresiva durante 8 días) o placebo. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes a los 6 meses y se evaluaron según la GOS.	A los seis meses, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos. Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en la morbilidad entre los grupos.
Braakman y cols. (1983) Países Bajos ECA PEDro = 4 D&B = 20	<b>N=161</b> Se aleatorizó a los pacientes comatosos ingresados después de un traumatismo craneal no causado por arma de fuego para recibir dexametasona en dosis altas o placebo. Se utilizaron la supervivencia al cabo de un mes y las puntuaciones GOS a los 6 meses como evaluaciones de la eficacia.	No se observaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia al cabo de un mes ni en las puntuaciones GOS a los 6 meses entre los grupos.
Saul y cols. (1981) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 16	<b>N=100</b> Se administró metilprednisolona (5 mg/kg/día) o ningún fármaco a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS $<8$ ). Se midió a diario la GCS durante la hospitalización y se utilizó la puntuación GOS a los 6 meses como resultado final.	No se observaron diferencias significativas entre la proporción de resultados “buenos” y “discapacidad” y los resultados “estado vegetativo” y “muerte” entre los grupos ( $p=0,22$ ).
Kaktis y cols. (1980) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 15	<b>N=76</b> Adultos con traumatismos craneales que estaban comatosos en el momento del ingreso fueron asignados aleatoriamente a un grupo de dosis altas (dexametasona 24 mg/día), un grupo de dosis bajas (dexametasona 16 mg/día) o un grupo placebo. Se controlaron los niveles de PIC en incrementos de 6 horas durante 72 horas después de la lesión.	No se observaron diferencias significativas en la PIC entre los grupos en ningún momento durante las primeras 72 horas después de la lesión.
Cooper y cols. (1979) EE.UU. ECA PEDro = 8 D&B = 19	<b>N=76</b> Pacientes con un grado 3-5 en la Escala del coma de Grady fueron estratificados atendiendo a la gravedad de las lesiones y después fueron divididos en grupos de tratamiento con dexametasona en dosis altas (96 mg/día), dexametasona en dosis bajas (16 mg/día) o placebo durante 6 días. El resultado se evaluó a los 6 meses después del tratamiento con un sistema de puntuación GOS.	No se apreció ninguna mejoría significativa en el resultado entre los grupos en cuanto a los resultados favorables a los 6 meses, los patrones de PIC ni las exploraciones neurológicas sucesivas en el hospital.
Watson y cols. (2004) EE.UU. Cohorte y controles D&B = 15	<b>N=404</b> Se incluyó a los pacientes que cumplían uno de los siguientes criterios: una contusión cortical visible en la TC; hematoma subdural, epidural o intracerebral; fractura craneal deprimida; herida penetrante en la cabeza; crisis convulsiva en las 24 h siguientes a la lesión; o puntuación GCS $\leq 10$ ( $n=125$ ). Después de controlar el riesgo de crisis convulsivas, se comparó la probabilidad de sufrir crisis postraumáticas tardías por primera y segunda vez entre los pacientes tratados con glucocorticoides y los que no recibían glucocorticoides.	Los pacientes tratados con glucocorticoides en el día siguiente al TCE tuvieron más probabilidades de presentar crisis tardías por primera vez que el resto ( $p=0,04$ , razón de riesgos instantáneos = 1,74). Los pacientes que recibieron glucocorticoides $\geq 2$ días después de la lesión no presentaron asociaciones similares ( $p= 0,66$ , RRI = 0,77) La administración de glucocorticoides no se asoció a la aparición de crisis tardías una segunda vez en ningún grupo.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

A raíz de una serie de estudios no concluyentes sobre la eficacia y la seguridad del uso de corticosteroides, en 1999 se inició una gran colaboración aleatorizada multinacional para evaluar la administración precoz de metilprednisolona (Roberts y cols., 2004). En el ensayo CRASH (Corticosteroid Randomization After Severe Head Injury), se pretendía reclutar 20.000 pacientes para conseguir una potencia estadística mínima del 90%. Tras la asignación aleatoria de 10.008 pacientes, se puso fin al ensayo. De los 4.985 pacientes asignados al grupo de tratamiento con corticosteroides, 1.052 fallecieron en menos de 2 semanas, en comparación con 893 de los 4.979 pacientes del grupo placebo. Este estudio indicó un riesgo relativo de muerte de 1,8 en el grupo tratado con esteroides ( $p=0,0001$ ). Un análisis adicional no mostró diferencias en cuanto a los resultados entre los 8 subgrupos de TC ni entre los pacientes con lesión extracraneal grave y el resto. Los autores también llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de los estudios existentes en los que se habían administrado corticosteroides a pacientes con traumatismos craneales. Antes del ensayo CRASH, se observó un riesgo relativo de muerte de 0,96 en el grupo tratado con corticosteroides. Cuando se añadieron los pacientes del ensayo CRASH, el riesgo relativo pasó a ser de 1,12. A partir de los resultados de este gran ensayo multinacional, los autores concluyeron que no deben utilizarse corticosteroides en el tratamiento de los traumatismos craneales, con independencia de su gravedad.

Otros dos estudios evaluaron la metilprednisolona en el tratamiento de las LCA. Giannotta y cols. (1984) llevaron a cabo un ECA en pacientes con una puntuación GCS  $\leq 8$  tratados con metilprednisolona. Se dividió a los pacientes en tres grupos: un grupo de dosis altas, un grupo de dosis bajas y un grupo placebo, y se les evaluó a los 6 meses utilizando el sistema de valoración de la GOS. No se comunicaron diferencias en las tasas de mortalidad entre los grupos. A continuación, los autores combinaron los grupos de dosis bajas y de placebo y realizaron más análisis. Comprobaron que los pacientes menores de 40 años del grupo de dosis altas mostraron descensos significativos de la mortalidad en comparación con el grupo de dosis bajas/placebo. Sin embargo, no detectaron diferencias significativas entre estos grupos en cuanto a los resultados positivos. Aun teniendo en cuenta la disminución de la mortalidad, los autores señalan que una reducción de la mortalidad que no se acompañe de una reducción de la morbilidad podría no ser valiosa. Saul y cols. (1981) realizaron otro ECA en el que una parte de los pacientes recibieron metilprednisolona y la otra no recibió medicación alguna. No observaron diferencias entre los dos grupos en las puntuaciones GOS obtenidas a los 6 meses.

Grumme y cols. (1995) llevaron a cabo un ECA en Alemania y Austria en el cual se evaluaron las puntuaciones GOS un año después de la lesión en pacientes tratados con triamcinolona, un corticosteroide sintético. Aunque no se observó ningún efecto global entre los grupos,

se realizó un análisis adicional en subgrupos de pacientes. Se constató un incremento significativo de los resultados beneficiosos en los pacientes que tenían una puntuación GCS  $< 8$  y una lesión focal. Los autores sugieren que, teniendo en cuenta estos datos, los pacientes con una puntuación GCS  $< 8$  y una lesión focal podrían beneficiarse de la administración de esteroides inmediatamente después de la lesión.

Se identificaron cuatro ensayos aleatorizados que evaluaron el uso de dexametasona en las LCA. Dearden y cols. (1986) evaluaron a pacientes con traumatismos craneales ingresados de forma consecutiva que fueron tratados dexametasona. Observaron que los pacientes que tenían una PIC  $> 20$  mm Hg mostraron resultados significativamente peores en las puntuaciones GOS a los 6 meses. Braakman y cols. (1983) no encontraron diferencias entre los pacientes tratados con dexametasona en comparación con placebo en cuanto a las tasas de supervivencia al cabo de un mes ni en las puntuaciones GOS a los 6 meses. Igualmente, Cooper y cols. (1979) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado de los efectos de la dexametasona en los resultados de los pacientes con traumatismos craneales graves. Se dividió a los pacientes en tres grupos y no se observó ninguna diferencia significativa en los resultados. Los autores llevaron a cabo varias autopsias e indicaron que, a menudo, los pacientes diagnosticados inicialmente de lesiones focales presentaban en realidad lesiones difusas que no podían corregirse con corticosteroides. Por último, Kaktis y Pitts (1980) evaluaron los efectos de la dexametasona en dosis bajas (16 mg/día) y dosis altas (14 mg/día) sobre los valores de la PIC en pacientes con lesión cerebral. No observaron diferencias en la PIC en ningún momento durante el período de seguimiento de 72 horas.

En el estudio de una cohorte realizado por Watson y cols. (2004) se comparó el riesgo de aparición de crisis postraumáticas entre los pacientes que recibieron cualquier forma de tratamiento con glucocorticoides (98% dexametasona, 2,4% prednisona, 1,6% metilprednisolona, 1,6% hidrocortisona) y los tratados sin corticosteroides. Los criterios de inclusión permitían la participación de pacientes que presentasen una sola complicación de una lista, por lo que se obtuvo un grupo diverso de pacientes con TCE. Observaron que los pacientes que recibían tratamiento con glucocorticoides el primer día después de la lesión tenían un mayor riesgo de sufrir crisis convulsivas tardías por primera vez, en comparación con los pacientes que no recibían ningún tratamiento. Tampoco se apreció ninguna mejoría en los pacientes tratados con glucocorticoides después del primer día. Los autores señalan que estos datos corroboran el argumento en contra del uso sistemático de corticosteroides en los pacientes con TCE (Watson y cols., 2004).

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la metilprednisolona aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes con LCA y no debe utilizarse.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que la triamcino-  
lona puede mejorar los resultados en los pacientes con  
una GCS <8 y una lesión focal.**

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la dexameta-  
sona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los  
resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.**

**Hay datos científicos de nivel 3 de que la adminis-  
tración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo  
de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.**

***La metilprednisolona aumenta las tasas de mortalidad  
en los pacientes con LCA, por lo que no debe utilizarse.***

***La triamcinolona puede mejorar los resultados en los  
pacientes con una puntuación GCS <8 y una lesión focal.***

***La dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede  
empeorar los resultados en los pacientes con una  
PIC >20 mm Hg.***

***La administración de glucocorticoides puede  
aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas  
tardías por primera vez.***

### 1.15. Progesterona

La progesterona ha suscitado gran interés como posible neuroprotector. Los estudios realizados con animales indican que la progesterona modula la excitotoxicidad, reconstruye la barrera hematoencefálica, reduce el edema cerebral, regula la inflamación y disminuye la apoptosis (Stein, 2008). En una población de pacientes con TCE, Groswasser y cols. (1998) observaron que las mujeres se recuperaron aparentemente mejor que los varones y propusieron la progesterona como posible causa de esta diferencia. Se están realizando estudios para valorar con precisión los efectos de la progesterona en la población con LCA.

La AANS y el EBIC no han hecho recomendaciones sobre el uso de progesterona en el tratamiento de la LCA.

### Estudios específicos

**Tabla 15.** La progesterona en el tratamiento de las LCA agudas

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Wright y cols. (2007) EE.UU. ECA PEDro=10 D&B=26	<b>N=100</b> Se aleatorizó (proporción 4:1) a un grupo de pacientes adultos con TCE (GCS: 4-12) que llegaron al hospital en las 11 horas siguientes al traumatismo para recibir progesterona IV o placebo. Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron 0,71 mg/kg de progesterona a un ritmo de 14 ml/h durante 1 hora; a continuación, 0,5 mg/kg a 10 ml/h durante 11 horas y después infusiones de mantenimiento a 10 ml/h cada 12 horas durante un total de 3 días. Se evaluaron las tasas de acontecimientos adversos, la mortalidad a los 30 días y las puntuaciones GOS-E a los 30 días.	Las tasas de acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos y no hubo ningún acontecimiento adverso grave asociado a la progesterona. Los pacientes del grupo de progesterona presentaron tasas de mortalidad a los 30 días más bajas (RR: 0,43; IC del 95%: 0,18-0,99). Los pacientes con lesiones moderadamente graves (GCS: 9-12) del grupo de progesterona tuvieron más probabilidades de presentar una recuperación moderada o buena en la GOS-E (p=0,0202).
Xiao y cols. (2008) China ECA PEDro = 7 D&B=23	<b>N=159</b> Pacientes con un TCE grave (GCS: 3-8) fueron aleatorizados de forma prospectiva para recibir progesterona (1,0 mg/kg por inyección intramuscular 2 veces al día) o placebo. El resultado neurológico se determinó mediante la GOS. También se evaluaron la FIM y las tasas de mortalidad.	Los pacientes tratados con progesterona presentaron resultados más favorables en la GOS a los 3 meses (p=0,034) y a los 6 meses (p=0,048). Los pacientes del grupo de progesterona mostraron además puntuaciones mFIM más altas (p<0,05 y p<0,01) y tasas de mortalidad inferiores (p<0,05) en los seguimientos a los 3 y 6 meses. No se observaron complicaciones tras la administración de progesterona.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

### Discusión

Se identificaron dos ECA en los que se evaluó el uso de progesterona para el tratamiento de la LCA aguda. Wright y cols. (2007) realizaron un ensayo clínico en fase II de progesterona para el tratamiento de pacientes con LCA moderada y grave (GCS: 4-12) a raíz de las observaciones clínicas positivas y los estudios en animales. Al tratarse de un ensayo en fase II, el objetivo inicial era evaluar la segu-

ridad de la administración de progesterona. Para ello, se asignó a los pacientes en una proporción 4:1 al grupo de progesterona o al grupo placebo. Se vigiló a los pacientes para detectar posibles complicaciones y poder realizar comparaciones entre los grupos. Los pacientes del grupo de progesterona no mostraron aumentos de la tasa de complicaciones y presentaron una tasa de mortalidad a los 30 días más baja. Los pacientes con lesiones moderadamente

graves de este grupo también mostraron tasas significativamente superiores de puntuaciones GOS-E moderadas o buenas. Los autores indican que las limitaciones del tamaño de la muestra y la distribución en grupos son factores negativos, pero piensan que los resultados son alentadores y justifican un estudio clínico más amplio y exhaustivo.

Más recientemente, Xiao y cols. (2008) realizaron un ECA controlado con placebo sobre el uso de progesterona en pacientes con TCE en China. Los pacientes recibieron un ciclo de 5 días de progesterona durante la fase de tratamiento agudo. Notificaron mejoras significativas de las puntuaciones GOS y mFIM en los seguimientos a los 3 y 6 meses, así como una disminución de las tasas de mortalidad a los 6 meses. Además, no describieron complicaciones asociadas a la administración de progesterona.

Estos dos estudios indican que la progesterona es segura y eficaz para la mejora de los resultados de los pacientes después de una LCA. Deberían realizarse más estudios para verificar estos resultados e identificar indicaciones específicas para su utilización.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada y reduce las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA.**

***La progesterona reduce las tasas de mortalidad a los 30 días.***

***La progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada 3 y 6 meses después de la lesión.***

### 1.16. Antagonistas de la bradicinina

Las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de un TCE suelen descuidar la fase aguda de la lesión, que se caracteriza por una inflamación aguda que contribuye a la

patología del TCE. Se ha demostrado que la lesión o la muerte de cualquier tipo de tejido actúan como desencadenantes importantes de la respuesta inflamatoria. La vía de la cinina-caliceína es uno de los componentes de esta cascada inflamatoria aguda que se pone en marcha después de una lesión cerebral (Marmarou y cols., 1999; Narotam y cols., 1998). La producción de bradicinina a través de esta vía activa una cascada negativa de acontecimientos que terminan por alterar la permeabilidad vascular y producir edema en los tejidos (Francel, 1992). Se ha descrito la activación de las cininas después de una conmoción cerebral en ratas y de un traumatismo contuso en seres humanos, lo que pone de relieve su importancia en la fisiopatología de las lesiones cerebrales. Investigaciones recientes en animales en las que se utilizaron ratones con inactivación de los receptores BK2 han demostrado la intervención directa de estos receptores en la aparición de daños secundarios inducidos por la inflamación y los posteriores déficit neurológicos resultantes de un TCE difuso (Hellal y cols., 2003). Estos hallazgos indican claramente que la inhibición específica de los receptores BK2 podría ser una estrategia terapéutica eficaz después de una lesión cerebral.

Bradycor es un antagonista de la bradicinina que actúa principalmente sobre los receptores BK2 (Marmarou y cols., 1999; Narotam y cols., 1998), por lo que resulta atractivo para el tratamiento de la inflamación después de una LCA. Anatibant es otro antagonista de los receptores BK2 que parece unirse con más fuerza a estos receptores (Marmarou y cols., 2005). La investigación en animales ha sugerido que Anatibant reduce la inflamación aguda, reduce el edema cerebral y mejora la función neurológica a largo plazo (Hellal y cols., 2003; Kaplanski y cols., 2002; Pruneau y cols., 1999; Stover, Dohse, y Unterberg, 2000).

La AANS y el EBIC no hacen recomendaciones sobre los antagonistas de la bradicinina.

## Estudios específicos

**Tabla 16.** Los antagonistas de la bradicinina como estrategia terapéutica aguda después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Shakur y cols. (2009) Reino Unido ECA PEDro = 9 D&B = 22	<b>N=219</b> En este estudio participaron pacientes con un traumatismo craneoencefálico (GCS $\leq 12$ ) de 16-65 años de edad que habían sufrido la lesión menos de 8 horas antes de la exploración. Se aleatorizó a los pacientes para recibir placebo o Anatibant en dosis altas (dosis de carga de 30 mg y después 15 mg/día), en dosis intermedias (dosis de carga de 20 mg y después 10 mg/día) o en dosis bajas (dosis de carga de 10 mg y luego 5 mg/día). Se administró una dosis de mantenimiento durante 4 días. Se realizó un seguimiento de los pacientes para determinar los acontecimientos adversos graves (AAG), la mortalidad y la morbilidad (GCS, DRS, puntuación de la Escala de discapacidad de Oxford modificada) 15 días después del acontecimiento.	Debido a problemas de seguridad de los pacientes, el estudio finalizó antes de lo previsto. Se observaron más efectos adversos graves en los pacientes tratados con Anatibant (26,3%) que en los tratados con placebo (19,3%). Los análisis indicaron que Anatibant no mostró una relación causal significativa con los efectos secundarios adversos graves al cabo de 2 semanas ( $p=0,19$ ). Las diferencias en los resultados obtenidos en la escala GCS y la Escala de valoración de la discapacidad no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Marmarou y cols. (2005) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 17	<b>N=25</b> Se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS de 3-8) para recibir una dosis única de Anatibant (LF16-0687MS en dosis de 3,75 o 22,5 mg), un antagonista selectivo y potente de los receptores B2 de la bradicinina o placebo. Las inyecciones se administraron en las 8 horas siguientes a la lesión, o en las 12 horas siguientes si se necesitaba cirugía. Se compararon la puntuación GOS obtenida al cabo de 1, 3 y 6 meses después de la lesión, la PIC máxima durante los 5 primeros días y la PPC.	El pequeño tamaño de muestra y el hecho de que los grupos no fueran equivalentes al inicio del estudio impidieron extraer conclusiones sobre la eficacia de Anatibant en la prevención del edema cerebral, el aumento de la PIC o la disminución de la PPC. Un mayor número de pacientes tratados con Anatibant 22,5 mg experimentaron una mejoría y obtuvieron resultados favorables (resultado satisfactorio/discapacidad moderada) en la GOS a los 3 y 6 meses en comparación con los otros dos grupos (Anatibant 3,75 mg o placebo).
Marmarou y cols. (1999) EE.UU. ECA PEDro = 8 D&B = 22	<b>N=139</b> Se aleatorizó a pacientes con TCE grave (GCS 3-8) para recibir Bradycor (deltibant, CP-1027 en dosis de 3 µg/kg/min) o placebo mediante infusión intravenosa continua durante 5 días, iniciándose la infusión en las 12 horas siguientes a la lesión. Se compararon los cambios en la PIC y en los grados de intensidad terapéutica (GIT, necesidad de intervenciones terapéuticas para controlar la PIC). Se evaluó el resultado a largo plazo obtenido 3 y 6 meses después de la lesión utilizando la escala GOS.	El porcentaje de tiempo con una PIC >15 mm Hg los días 4 y 5 fue significativamente menor en el grupo de Bradycor que en el grupo de placebo (p=0,035). Hubo menos muertes en el grupo de Bradycor (20% frente al 27% con placebo). Los pacientes del grupo de Bradycor mostraron una mejora del 10,3% y del 12% en la puntuación GOS a los 3 y 6 meses respectivamente (p=0,26). Los pacientes tratados con Bradycor precisaron menos tratamiento para controlar la PIC (manitol, vasopresores, barbitúricos, drenaje ventricular, hiperventilación), aunque ese efecto no fue estadísticamente significativo.
Narotam y cols. (1998) Sudáfrica ECA PEDro = 6 D&B = 21	<b>N=20</b> Se aleatorizó a pacientes con contusiones cerebrales focales que acudieron al hospital en las 24-96 horas siguientes a un traumatismo craneal cerrado (GCS de 9-14) para recibir durante 7 días infusiones de CP-0127 (BradycorTM 3,0 µg/kg/min) o placebo (solución de lactato sódico compuesta). Se compararon entre los grupos el grado de intensidad del tratamiento (GIT, necesidad de intervenciones terapéuticas para controlar la PIC), los cambios en la PIC y la función neurológica evaluada utilizando la escala GCS.	No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la edad, la GCS basal ni la PIC inicial. Sin embargo, en el grupo de CP-0127 transcurrió un intervalo más largo entre el momento de la lesión y el inicio de la infusión del fármaco (p=0,027). El aumento medio de la PIC máxima respecto al momento basal fue mayor en el grupo de placebo que en el grupo de CP-0127 (p=0,018). El deterioro medio de la puntuación GCS fue significativamente mayor en el grupo de placebo que en el grupo de CP-0127 (p=0,002). El CP-0127 tuvo un efecto significativo en la prevención de la elevación de la PIC (10/11 pacientes en comparación con el grupo de placebo, en el que 7/9 pacientes mostraron una elevación de la PIC, p=0,005). El deterioro neurológico clínicamente significativo (GIT más alto) fue más frecuente en el grupo de placebo que en el grupo de CP-0127 (77% frente al 9%, p=0,005).

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Se identificaron dos estudios que evaluaron la eficacia de Bradycor en el tratamiento agudo de una LCA. En el primero de ellos, Narotam y cols. (1998) aleatorizaron a un pequeño número de pacientes para recibir tratamiento con Bradycor o con placebo durante 7 días. Observaron que el tratamiento con Bradycor reducía significativamente las

elevaciones de la PIC. Además, en comparación con el grupo de Bradycor, los pacientes del grupo de placebo experimentaron un mayor deterioro en las puntuaciones GCS durante el estudio. Asimismo, la necesidad de otras intervenciones terapéuticas para controlar la PIC fue mucho menor en el grupo que recibió Bradycor (Narotam y cols., 1998).

Un RCA a mayor escala realizado por Marmarou y cols. (1999) confirmó parcialmente la eficacia terapéutica del Bradycor para la LCA. Marmarou y cols. (1999) indicaron que, en comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los pacientes del grupo de Bradycor experimentaron una reducción significativa de la hipertensión intracraneal (PIC >15 mm Hg). Sin embargo, a pesar de las tendencias favorables al tratamiento con Bradycor, no se observaron diferencias significativas respecto al placebo en las tasas de mortalidad, las mejoras de las puntuaciones GOS a los 3 y 6 meses ni la intensidad de las intervenciones terapéuticas necesarias para controlar la PIC (Marmarou y cols., 1999).

En un estudio más reciente de Marmarou y cols. (2005), se aleatorizó a pacientes con traumatismo craneal grave para recibir Anatibant (3,75 o 22,5 mg) o placebo. Se cree que Anatibant es un antagonista de la bradicinina más potente, y este estudio piloto estuvo inspirado probablemente en los resultados desiguales obtenidos sobre la eficacia terapéutica de Bradycor, un medicamento menos potente. Ahora bien, debido al pequeño tamaño de la muestra y a la desigualdad inicial de los grupos en este estudio, los autores no pudieron extraer ninguna conclusión que confirmara o rechazara la eficacia de Anatibant en la prevención del edema cerebral o el deterioro de la PIC y la PPC (Marmarou y cols., 2005). Los autores sugirieron la necesidad de realizar un estudio a mayor escala con Anatibant, puesto que un mayor número de pacientes que recibieron la dosis más alta de este medicamento obtuvieron resultados favorables en la GOS a los 3 y 6 meses en comparación con los otros grupos (Anatibant 3,75 mg o placebo) (Marmarou y cols., 2005).

En consecuencia, Shakur y cols. realizaron un ensayo multicéntrico a gran escala de Anatibant (2009). Cuatrocientos pacientes iban a ser aleatorizados en las 8 horas siguientes a sufrir una lesión cerebral grave para recibir una de tres dosis de Anatibant o placebo. Sin embargo, el ensayo se interrumpió tras la aleatorización de 228 pacientes debido al elevado riesgo de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con Anatibant. Este estudio

parece haber sido sumamente problemático. Se incumplieron una serie de protocolos del tratamiento y hubo que resolver un conflicto entre los promotores y el equipo del ensayo clínico en el Tribunal Superior de Justicia (Shakur y cols., 2009). El análisis de los resultados de los pacientes que llegaron a ser incluidos en el estudio indicó unas tasas más altas de acontecimientos adversos graves en los pacientes tratados con Anatibant y no mostró ninguna mejora de la mortalidad o la morbilidad. No obstante, los autores señalan que no se produjeron AAG que los investigadores atribuyeran a la medicación del estudio y sugieren que se realice un estudio a mayor escala.

### Conclusiones

**Existen datos científicos de nivel 1, basados en dos ECA, que indican que Bradycor (un antagonista de la bradicinina) es eficaz para la prevención de las elevaciones agudas de la PIC después de una LCA.**

**Existen datos contradictorios a favor del uso de antagonistas de la bradicinina para mejorar los resultados clínicos funcionales como la puntuación GOS.**

***Algunos antagonistas de la bradicinina evitan las elevaciones agudas de la PIC, pero sus efectos en los resultados clínicos a largo plazo no están claros.***

### 1.17. Dimetilsulfóxido

Se ha propuesto el uso de dimetilsulfóxido (DMSO) para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA. Este fármaco causa una diuresis intensa, protege a las células de daños mecánicos, reduce el edema tisular gracias a su capacidad para estabilizar las membranas celulares y se cree que actúa como antioxidante (Kulah y cols., 1990). También se piensa que el DMSO aumenta la perfusión tisular, con lo que favorece la oxigenación celular, neutraliza la acidosis metabólica y disminuye la retención de líquido intracelular (Kulah y cols., 1990).

La AANS y el EBIC no hacen recomendaciones sobre el dimetilsulfóxido.

## Estudios específicos

**Tabla 17.** El DMSO como estrategia terapéutica aguda después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de D&B	Métodos	Resultado
Kulah y cols. (1990) Turquía Serie de casos D&B = 8	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismo craneal cerrado grave (GCS ≤6) que llegaron al hospital en las 6 horas siguientes a la lesión recibieron una infusión intravenosa de DMSO (50 cm <sup>3</sup> de DMSO en solución de glucosa al 5%) cuando la PIC era ≥25 mm Hg. Se evaluaron PIC, la PPC y la presión arterial antes y después del tratamiento.	Tres de los 10 pacientes fallecieron por hipertensión intracraneal no controlada. En la mayoría de los casos, el DMSO redujo la PIC elevada en los 10 minutos siguientes al inicio de la infusión, con un aumento paralelo de la PPC. El DMSO no afectó a la presión arterial sistémica. No se produjeron alteraciones cardíacas ni circulatorias después de la inyección de DMSO. Sin embargo, el DMSO causó solo un descenso transitorio de la PIC, puesto que las infusiones continuas de DMSO (durante hasta 7 días) no impidieron que la PIC retornara a los valores basales elevados.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de D&B	Métodos	Resultado
Marshall y cols. (1984) EE.UU. Recopilación de casos clínicos Sin puntuación	<b>N=5</b> Pacientes con traumatismo craneal grave y un paciente con trombosis venosa cortical en los que no pudo controlarse la PIC con los métodos habituales (elevación de la cabeza, hiperventilación, drenaje ventricular, manitol, barbitúricos) recibieron una infusión rápida de DMSO al 10% en una dosis de 1 g/kg o DMSO al 20% ajustado en función de la PIC en lugar de una infusión en bolo. En ambos casos, se estableció un límite superior de la dosis de 8 g/kg/día.	Todos los pacientes consiguieron un control satisfactorio de la PIC elevada (definido como una reducción de la PIC hasta <25 mm Hg durante más de 15 minutos) al cabo de unos minutos (intervalo de 2-24 minutos) después de la administración de DMSO. Sin embargo, a pesar de las mejoras iniciales de la PIC, con el tiempo se produjo retención de líquidos, alteraciones electrolíticas graves y finalmente la pérdida de control de la PIC. La mayoría de los pacientes presentaron hipernatremia significativa como efecto secundario.
Karaca y cols. (1991) Turquía y Canadá Serie de casos D&B = 10	<b>N=10</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS $\leq$ 9) e hipertensión intracraneal recibieron DMSO cada 6 horas durante 1-10 días (solución al 28% diluida en solución salina fisiológica hasta obtener una dosis final de 1,2 g/kg administrada por vía intravenosa). Cuatro de los 10 pacientes recibieron también oxígeno de forma intermitente durante las primeras 24 horas. Se evaluaron los cambios agudos en la PIC y en la valoración neurológica al cabo de 6 días y 3 meses.	Todos los pacientes mostraron un descenso de la PIC al cabo de 24 horas y 7 presentaron una PIC normal después de 6 días de tratamiento. Aunque el descenso de la PIC se produjo en los primeros 30 minutos después de la administración de DMSO, este efecto no se mantuvo y la mayoría de los pacientes necesitaron dosis de mantenimiento durante 2-10 días para minimizar las fluctuaciones de la PIC. En la evaluación neurológica realizada a los 6 días, dos pacientes presentaban déficit neurológicos graves; dos pacientes, déficit moderados y seis pacientes, déficit leves o ningún déficit. Tras un seguimiento de 3 meses, un paciente seguía mostrando un deterioro grave y 7 tenían déficit leves o ningún déficit.

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Se identificaron tres estudios que examinaron los efectos del DMSO en el control de la PIC y el edema cerebral después de una LCA. En un estudio con un diseño de intervención en un único grupo realizado por Kulah y cols. (1990), 10 pacientes con lesión cerebral grave y elevación de la PIC recibieron tratamiento con una única inyección en bolo de DMSO en las 6 horas siguientes a la lesión. Los autores comprobaron que, en la mayoría de los casos, el DMSO era eficaz para controlar la elevación de la PIC en solo unos minutos después de la inyección (Kulah y cols., 1990). Este efecto fue seguido de un aumento concomitante en la PPC. Lamentablemente, estos efectos beneficiosos parecen ser solo transitorios, ya que las infusiones continuas de DMSO durante hasta siete días no consiguieron controlar las elevaciones de la PIC.

En un estudio similar realizado por Karaca y cols. (1991), 10 pacientes con traumatismo craneal grave recibieron tratamiento con inyecciones repetidas de DMSO durante hasta 10 días. Los autores indicaron que, a pesar de las reducciones de la PIC observadas en los 30 primeros minutos después de la administración de DMSO, ese efecto no se mantenía y la mayoría de los pacientes necesitaban dosis de mantenimiento durante 2-10 días para reducir al mínimo las fluctuaciones de la PIC.

Las observaciones de Marshall y cols. (1984) indican también que las infusiones rápidas de DMSO son eficaces para controlar la hipertensión intracraneal cuando las medidas convencionales no surten efecto.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el dimetilsulfóxido reduce de manera transitoria las elevaciones de la PIC.**

*El dimetilsulfóxido puede reducir temporalmente las elevaciones de la PIC después de una LCA*

### 1.18. Cannabinoides

El dexamabinol (HU-211) es un cannabinoide sintético, no psicótropo (Mechoulam y cols., 1988), que actúa como antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (Feigenbaum y cols., 1989) para reducir la excitotoxicidad del glutamato. Se cree asimismo que este fármaco posee propiedades antioxidantes (Eshhar y cols., 1995). El dexamabinol ha mostrado efectos neuroprotectores muy prometedores en modelos animales de TCE (Shohami y cols., 1995).

La AANS y el EBIC no hacen ninguna recomendación sobre los cannabinoides.

## Estudios específicos

**Tabla 18.** Los cannabinoides como estrategia de tratamiento agudo después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Knoller y cols. (2002) Israel ECA PEDro = 22 D&B = 8	<p><b>N=67</b> Se aleatorizó a los pacientes con traumatismo craneal grave (GCS 4-8) para recibir dexamabinol IV (50 mg o 150 mg de dexamabinol/1 ml de etanol-Cremophor, diluido en 100 ml de suero salino) o placebo (excipiente) mediante infusión rápida (durante 15 minutos). Se compararon la PIC y la función cardiovascular (FC, PA media, PPC y electrocardiograma). Se utilizaron como criterios de valoración secundarios las puntuaciones de la Prueba de orientación y amnesia de Galveston (GOAT), la GOS y la DRS durante 6 meses después de la lesión. No se observaron diferencias significativas entre los grupos del fármaco y del excipiente en cuanto a la distribución por sexo, edad, causa de la lesión, tipo de lesión (única o múltiple), tiempo medio hasta el tratamiento y puntuaciones en la GCS.</p>	<p>La PIC disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento farmacológico el día 2 y 3 (<math>p &lt; 0,02</math> y <math>p &lt; 0,005</math> respectivamente). Se logró el control de la PIC sin disminuir la PA sistémica. Hubo una reducción significativa en el porcentaje de tiempo que la PPC fue <math>&lt; 50</math> mm Hg en el grupo de tratamiento farmacológico los días 2 y 3 (<math>p &lt; 0,05</math>). No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre los grupos (<math>p = 0,54</math>). En la GOS, los pacientes tratados con el fármaco mostraron una mejoría más rápida que los controles, y un porcentaje significativamente mayor logró una buena recuperación en comparación con los controles al cabo de 1 mes (<math>p = 0,04</math>), con una tendencia semejante a los 3 meses (<math>p = 0,1</math>) después de la lesión. Asimismo, en la DRS, la proporción de pacientes sin discapacidad fue mayor entre los tratados con el fármaco que entre los controles. Se constató una tendencia a mejores resultados en la GOAT en el grupo de tratamiento farmacológico en comparación con el grupo placebo a lo largo del periodo de seguimiento de 6 meses, aunque el porcentaje de pacientes con una puntuación GOAT de 70 (máximo = 100) se estabilizó a los 3 meses.</p>
Maas y cols. (2006) Países Bajos ECA PEDro = 10 D&B = 25	<p><b>N=861</b> Pacientes con lesiones cerebrales graves (puntuación motora en la GCS de 2-5) fueron asignados aleatoriamente a una inyección intravenosa única de dexamabinol 150 mg o placebo administrada en las 6 horas siguientes a la lesión. La medicación del estudio se administró en infusión durante 15 minutos. Se determinaron la PIC y la PPC cada hora durante las primeras 72 horas. El criterio de valoración principal fue la puntuación obtenida a los 6 meses en la escala GOS ampliada. A los 6 meses se evaluaron también el Índice de Barthel (BI) y las medidas de la calidad de vida (SF36 y el cuestionario de reintegración social [CIQ]).</p>	<p>Las puntuaciones de la GOS ampliada a los 6 meses no difirieron entre los grupos (<math>p = 0,78</math>): el 50% de los pacientes del grupo de dexamabinol y el 51% del grupo placebo tuvieron un resultado desfavorable (el cociente de posibilidades de lograr una evolución favorable fue de 1,07; IC del 95%: 0,83-1,39). No hubo diferencias en la mortalidad, la aparición de empeoramiento neurológico ni los acontecimientos relacionados con la recuperación entre los grupos. No se apreciaron efectos beneficiosos de dexamabinol para mejorar el control de la PIC y la PPC, las puntuaciones BI ni las mediciones de la calidad de vida (SF36, CIQ).</p>

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Knoller y cols. (2002) distribuyeron al azar a 67 pacientes con lesión cerebral grave para recibir dexamabinol (50 o 150 mg) o placebo. Sus resultados fueron alentadores, pues se observaron mejorías significativas de la PIC y la PPC en el grupo de tratamiento activo. Sin embargo, a pesar de las mejorías inicialmente significativas de la GOS y la DRS observadas un mes después del tratamiento, estos efectos beneficiosos perdieron significación progresivamente durante el seguimiento de 6 meses (Knoller y cols., 2002).

Recientemente, Maas y cols. (2006) realizaron un ECA multicéntrico a gran escala para demostrar de manera concluyente la eficacia del dexamabinol en el tratamiento de la

LCA. En este estudio, 861 pacientes con lesiones cerebrales graves ingresados en 86 centros diferentes de 15 países fueron aleatorizados para recibir dexamabinol o placebo en las 6 horas siguientes a la lesión. Los autores comunicaron que, en comparación con placebo, el dexamabinol no mejoró significativamente los resultados en la escala GOS ampliada, las tasas de mortalidad, el índice de Barthel ni las mediciones de la calidad de vida (SF36, CIQ) al cabo de 6 meses. Además, el dexamabinol no logró el control agudo de las alteraciones de la PIC o la PPC (Maas y cols., 2006). Estos resultados muy negativos indican que los beneficios iniciales notificados por Knoller y cols. (2002) podrían haberse debido simplemente al pequeño tamaño



de la muestra de este estudio previo. En general, esto indica que no deberían hacerse generalizaciones evidentes a partir de los resultados de los ECA más reducidos.

### Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1, basado en un ECA multicéntrico a gran escala, de que el tratamiento con dexanabinol no consigue mejoras de la PIC a corto plazo ni beneficios clínicos a largo plazo después de una LCA.**

***El dexanabinol no resulta eficaz para controlar la PIC ni para mejorar los resultados clínicos después de una LCA.***

## 2. INTERVENCIONES PARA FAVORECER EL DESPERTAR DEL COMA

### 2.1. Amantadina

La amantadina es un agonista dopaminérgico que actúa antes y después de la sinapsis incrementando la actividad

dopaminérgica (Meythaler y cols., 2002). Se cree que la dopamina interviene en la estimulación del lóbulo frontal y que está implicada en el comportamiento, el estado de ánimo, el lenguaje, el control motor, la función hipotalámica y el despertar (Sawyer y cols., 2008). La amantadina se desarrolló inicialmente con fines profilácticos como antiviral para la prevención de la gripe A, pero ahora se utiliza habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las propiedades de la amantadina como fármaco con potencial neuroactivo se reconocieron rápidamente (Zafonte y cols., 2001) y ahora suscita interés como tratamiento potencialmente útil para las LCA (Schneider y cols., 1999). Los investigadores piensan que la amantadina podría mejorar significativamente el despertar en los pacientes comatosos. Los posibles efectos secundarios, que son fácilmente reversibles, consisten en hiperestimulación, edema periférico, livedo reticularis y descenso del umbral convulsivo (Schneider y cols., 1999). El perfil de riesgos y beneficios favorable de la amantadina indica que puede ser una opción terapéutica atractiva para inducir el despertar del coma (Hughes y cols., 2005).

Ni la AANS ni el EBIC han hecho recomendaciones sobre el uso de amantadina en el tratamiento de las LCA.

### Estudios específicos

**Tabla 19.** La amantadina para favorecer el despertar del coma después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
McMahon y cols. (2009) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 22	<b>N=7</b> Niños con una LCA fueron aleatorizados para recibir tratamiento con amantadina o placebo durante 3 semanas, seguidas de una semana de lavado y después tratamiento con el otro fármaco durante tres semanas. Se evaluó a los pacientes con la escala del coma/semicoma (CNCS) y la escala de recuperación del coma revisada (CRS-R) tres veces a la semana; se realizaron además evaluaciones subjetivas semanales del despertar y la conciencia.	No se observaron diferencias significativas en las pendientes de recuperación entre los dos fármacos en ninguna de las escalas de resultados. El médico detectó mejoras de la conciencia durante las semanas en que se administró amantadina.
Patrick y cols. (2006) EE.UU. ECA PEDro = 7 D&B = 17	<b>N=25</b> Niños y adolescentes con un TCE grave (puntuación <4 en la Escala del Rancho Los amigos) que permanecían en un estado de respuesta bajo al menos 1 mes después de la lesión fueron aleatorizados al tratamiento con amantadina o pramipexol. Los sujetos fueron evaluados mediante la escala del coma/semicoma, el perfil de estimulación neurosensorial Western y la escala de valoración de la discapacidad en el momento basal y todas las semanas.	La tasa de variación semanal fue significativamente mejor en las tres mediciones con la medicación que sin la medicación ( $p<0,05$ ). Las puntuaciones de la escala del Rancho Los amigos mejoraron significativamente con la medicación ( $p<0,05$ ).

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Meythaler y cols. (2002) EE.UU. ECA - cruzado PEDro = 6 D&B = 19	<p><b>N=35</b> Pacientes con TCE grave y lesiones axonales difusas relacionadas (GCS &lt;11) fueron asignados aleatoriamente en un ensayo de diseño cruzado y controlado con placebo. Los pacientes recibieron 200 mg de amantadina o placebo a diario durante 6 semanas y después el otro tratamiento durante las 6 semanas siguientes. Los criterios de valoración fueron la Escala de valoración de la discapacidad, el Miniexamen del estado mental, la Escala de resultados de Glasgow, la Prueba de orientación y amnesia de Galveston y la Valoración de la independencia funcional (función cognitiva).</p>	<p>En el primer grupo (primero amantadina), se constató una mejoría de las puntuaciones del MMSE de 14,3 puntos (<math>p=0,0185</math>), de la DRS de 9,8 puntos (<math>p=0,0022</math>), de la GOS de 0,8 puntos (<math>p=0,0077</math>) y de la FIM-cog de 15,1 puntos (<math>p=0,0033</math>), mientras que no se observó mejoría alguna durante las siguientes seis semanas con placebo (<math>p&gt;0,05</math>). En el segundo grupo (primero placebo), se observó una mejoría del MMSE de 10,5 puntos, en la DRS de 9,4 puntos (<math>p=0,0006</math>), en la GOS de 0,5 puntos (<math>p=0,0231</math>) y en la FIM-cog de 11,3 puntos (<math>p=0,003</math>, prueba de rangos con signo de Wilcoxon) espontáneamente con placebo. En las segundas seis semanas, el segundo grupo siguió mostrando mejorías significativas en el MMSE (6,3 puntos, <math>p=0,409</math>), la DRS (3,8 puntos, <math>p=0,0099</math>) y la FIM-cog (5,2 puntos, <math>p=0,0173</math>, prueba de rangos con signo de Wilcoxon).</p>
Hughes y cols. (2005) Canadá Revisión de historias clínicas D&B = 15	<p><b>N=123</b> Un grupo de pacientes ingresados durante un periodo de 10 años que permanecían en coma después de haberseles estabilizado médicamente recibieron 100-200 mg de amantadina dos veces al día. Se compararon las historias de estos pacientes con las de otros pacientes que no recibieron amantadina y se analizó el despertar del coma.</p>	<p>No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes que despertaron del coma (<math>p=0,42</math>). Los potenciales provocados somatosensitivos (PPSS) fueron un factor predictivo significativo del despertar (<math>p=0,02</math>).</p>
Saniova y cols. (2004) República Eslovaca Revisión de historias clínicas D&B = 12	<p><b>N=74</b> Se identificó retrospectivamente a pacientes con traumatismo craneal grave (GCS&lt;8) y se comprobó si habían recibido amantadina o no. Se evaluaron las diferencias entre los grupos en cuanto a la GCS en el momento del alta y las tasas de mortalidad.</p>	<p>Los pacientes tratados con amantadina mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones de la GCS al alta (<math>p&lt;0,0001</math>) y en la reducción de la mortalidad (<math>p&lt;0,001</math>).</p>
Whyte y cols. (2005) EE.UU. Cohorte D&B = 8	<p><b>N=47</b> En este estudio observacional longitudinal, se hizo una revisión retrospectiva de pacientes comatosos con lesiones cerebrales (GCS: 3-8) para determinar la exposición a amantadina y evaluar las mejoras en la escala de valoración de la discapacidad (DRS) y el tiempo hasta la ejecución de órdenes.</p>	<p>Los pacientes tratados con amantadina presentaron mejorías significativas en las puntuaciones DRS en la primera semana tras la administración (<math>p&lt;0,01</math>) que se mantuvieron en la segunda semana después del tratamiento (<math>p=0,06</math>).</p>

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

En el único ECA sobre la eficacia de la amantadina para mejorar la conciencia en adultos, Meythaler y cols. (2004) asignaron al azar a los pacientes para recibir amantadina

o placebo durante 6 semanas, tras lo cual se administró el otro tratamiento durante un segundo periodo de 6 semanas. Todos los pacientes habían sufrido lesiones axonales difusas relacionadas con un TCE grave. Se evaluaron va-

rios indicadores de la vigilancia y la función cognitiva. Estos autores observaron que los pacientes que recibieron amantadina inicialmente lograron beneficios significativos en todos los criterios de valoración, pero no consiguieron beneficios adicionales cuando pasaron a recibir placebo. Los pacientes asignados al grupo placebo inicialmente obtuvieron beneficios más pequeños, pero aún así significativos, cuando recibieron placebo, pero después continuaron mejorando en la Escala de valoración de la discapacidad, el Miniexamen del estado mental, la Prueba de orientación y amnesia de Galveston y la Valoración de la independencia funcional (función cognitiva) durante el segundo periodo de 6 semanas después de la inducción de amantadina. Los autores señalan que, aunque los pacientes que recibieron placebo inicialmente lograron una cierta recuperación natural, los tratados con amantadina lograron mejorías más pronunciadas. Además, las mejoras logradas por los pacientes que recibieron amantadina durante el segundo periodo de 6 semanas indican que la amantadina facilita la recuperación independientemente del momento de administración.

Se identificaron tres ensayos aleatorizados de amantadina en niños. En el primero, los niños recibieron amantadina o placebo durante tres semanas y después el otro tratamiento durante otras tres semanas (McMahon y cols., 2009). Aunque dos pacientes tuvieron que abandonar el estudio, los autores no observaron diferencias significativas en la recuperación del coma durante la administración de amantadina. Estas retiradas, unidas al pequeño número de pacientes, pueden haber enmascarado cualquier posible mejora. Los autores sugieren que la amantadina mostró ciertamente signos de mejora de la conciencia, por lo que debería seguir investigándose.

En el segundo estudio, Patrick y cols. (2006) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado en el que niños y adolescentes que permanecían en un estado de respuesta baja un mes después de la lesión fueron asignados para recibir amantadina o pramipexol (ambos, agonistas dopaminérgicos). Los pacientes de ambos grupos lograron mejorías significativas semanales en la Escala del coma/semicoma, el perfil de estimulación neurosensorial Western y la Escala de valoración de la discapacidad. También mejoraron en la puntuación de la Escala del Rancho Los Amigos. No se observó ningún efecto secundario importante del tratamiento lo que, junto con los resultados positivos, indica que los agonistas de la dopamina pueden ser una opción viable para el despertar del coma en niños y adolescentes. Sin embargo, la ausencia de un grupo de control y el pequeño tamaño de la muestra justifican la realización de estudios más minuciosos antes de extraer conclusiones.

Se encontraron otros tres estudios de amantadina. Hughes y cols. (2005) realizaron una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes comatosos con traumatismo craneal ingresados durante un periodo de 10 años y compararon a los pacientes que recibieron amantadina con un grupo de control formado por pacientes que no recibieron amantadina. Observaron que los tratados con amantadina no tuvieron más probabilidades de des-

pertar del coma ( $p=0,42$ ). Los autores advierten de la existencia de ciertos factores de confusión, como el posible sesgo de selección, que podrían haber afectado a los resultados. Además, el momento en que se consideró que el paciente había despertado del coma se evaluó de manera arbitraria. Whyte y cols. (2005) también realizaron una revisión retrospectiva de pacientes comatosos que recibieron amantadina. Aislaron a los pacientes tratados con amantadina en las semanas 4-16 después de la lesión para valorar su potencial para mejorar la conciencia tras alcanzar la estabilidad médica. Observaron que los pacientes que recibieron amantadina mostraron mejorías significativas de las puntuaciones DRS una semana después de la administración, en comparación con los tratados con otros métodos. También midieron el tiempo hasta la primera respuesta a las instrucciones y no vieron diferencias significativas en los pacientes tratados con amantadina.

Los resultados de una revisión de historias clínicas indicaron que los pacientes tratados con amantadina como parte de su tratamiento habitual, en comparación con pacientes similares que no recibieron este medicamento, mostraron mejoras significativas en la GCS en el momento del alta y una disminución de las tasas de mortalidad (Saniova y cols., 2004). Aunque la naturaleza retrospectiva de estos tres estudios hace que sea complicado extraer conclusiones, los tres autores sugieren que la amantadina es una opción segura y prometedora, y que está justificado continuar investigando.

## Conclusión

**Hay datos científicos de nivel 1 de que la amantadina puede mejorar el nivel de conciencia y la función cognitiva en pacientes en diversas fases del coma.**

---

***La amantadina puede mejorar la conciencia y la función cognitiva en los pacientes comatosos con una LCA.***

---

## 2.2. Estimulación sensorial

Uno de cada ocho pacientes con traumatismo craneal cerrado grave presenta coma prolongado y estado vegetativo después de la lesión (Levin y cols., 1991). Se estima también que el 50% de los pacientes en estado vegetativo que sufren una lesión cerebral grave recuperan la conciencia en el año siguiente a la lesión y que hasta el 40% mejora posteriormente la puntuación obtenida en la Escala de resultados de Glasgow (Task Force 1994). La idea de que la estimulación sensorial puede acelerar y mejorar el grado de recuperación del coma ha ganado en popularidad. En los primeros estudios se utilizaron estímulos únicos aplicados a un único sentido (estimulación unimodal), mientras que los estudios más recientes se han centrado en la estimulación sensorial de todos los sentidos con distintos estímulos (estimulación multimodal).

Ni la AANS ni el EBIC hacen recomendaciones sobre la estimulación sensorial en pacientes en coma después de una lesión cerebral.

## Estudios específicos

Tabla 20. Estimulación sensorial para el tratamiento de pacientes en coma o estado vegetativo después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Abbasi y cols. (2009) ECA Irán PEDro = 7 D&B = 22	<b>N=50</b> Se asignó a pacientes en coma después de un traumatismo craneal (GCS 6-8) para recibir la asistencia habitual o un programa de visitas periódicas de la familia. Las visitas de las familias duraban 15 minutos al día, durante un total de 6 días, y se estructuraron para incluir estimulación afectiva, auditiva y táctil aplicada por los familiares. Se evaluó a los pacientes utilizando la escala GCS en el momento basal y 30 minutos después de cada visita de los familiares; la evaluación fue realizada por un enfermero según un diseño doble ciego.	Los pacientes que recibieron visitas de su familia registraron aumentos significativos de las puntuaciones GCS todos los días durante el período del estudio. A partir del sexto día, las puntuaciones GCS en el grupo de intervención fueron significativamente mayores (8,8 frente a 6,8, $p=0,0001$ )
Johnson y cols. (1993) ECA Reino Unido PEDro = 3 D&B = 14	<b>N=14</b> Pacientes en coma después de una lesión cerebral grave (GCS $\leq 8$ ) fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos en las 24 horas siguientes a su hospitalización. El grupo experimental recibió estimulación de los cinco sentidos (olfato, vista, oído, gusto y tacto) durante 20 minutos al día durante toda su estancia en la UCI (una media de 8,1 días), mientras que el grupo de control no recibió ningún tipo de estimulación. Se evaluaron todos los días la puntuación GCS, el estado de ventilación, los movimientos oculares espontáneos, la respuesta oculocefálica y la respuesta oculo vestibular. Se determinaron las concentraciones de catecolaminas, serotonina, acetilcolinesterasa y 3 metoxi 4-hidroxifenilglicol, así como la conductancia cutánea y la frecuencia cardíaca 20 minutos antes y después de los períodos de tratamiento.	La concentración de 3-metoxi 4-hidroxifenilglicol era significativamente mayor en el grupo de estimulación sensorial después del tratamiento ( $p<0,006$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la frecuencia cardíaca ( $p<0,499$ ) ni en la conductancia cutánea ( $p<0,092$ ). No se facilitaron datos sobre los cambios en el criterio de valoración principal (GCS).
Mitchell y cols. (1990) Reino Unido Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 17	<b>N=24</b> Se aleatorizó a pacientes en coma después de un traumatismo craneal grave (GCS 4-6) a dos grupos equivalentes en cuanto edad, sexo, tipo y lugar de la lesión y puntuación GCS en el momento del ingreso. El grupo I recibió un procedimiento para favorecer el despertar del coma (PDC) que consistió en una estimulación sensorial intensa con estímulos auditivos, táctiles, olfativos, gustativos, visuales, propioceptivos cinestésicos y vestibulares en orden secuencial. Cada uno de los cinco sentidos se estimuló de forma cíclica durante aproximadamente 1 hora, 1 o 2 veces al día. El grupo II actuó como control y no recibió ningún tipo de estimulación sensorial.	La evaluación de los resultados se basó en la duración y la profundidad del coma y en la puntuación GCS. La duración del coma en el grupo del PDC fue significativamente menor que la duración total en el grupo de control ( $p<0,05$ ).



Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
<p>Davis y Giménez (2003) EE.UU. Ensayo no aleatorizado y no controlado D&amp;B = 16</p>	<p><b>N=12</b> Pacientes varones en coma después de una lesión cerebral grave (GCS <math>\leq 8</math>) ocurrida al menos 3 días antes y que habían obtenido una puntuación de I a III en la escala del Rancho Los Amigos (RLA; sin respuesta a estímulos sensoriales o con una respuesta baja o variable a estímulos sensoriales) fueron asignados a un programa estructurado de estimulación sensorial auditiva que incluía 1) orientación y órdenes, 2) timbres, golpes y palmadas, 3) música, 4) voces familiares, y 5) televisión o radio, o a un grupo que no recibió ninguna estimulación. Los participantes recibieron 5-8 sesiones diarias de estimulación de 5-15 minutos cada una, dependiendo del tipo de estímulos, durante hasta 7 días. Los resultados se evaluaron utilizando la escala GCS, la medida de evaluación de la estimulación sensorial (SSAM), la escala RLA y la DRS.</p>	<p>Las puntuaciones diarias medias obtenidas en la escala GCS no difirieron significativamente entre los grupos; sin embargo, el grupo de tratamiento obtuvo una puntuación más baja que aumentó con el tiempo, mientras que el grupo de control obtuvo una puntuación más alta que disminuyó con el tiempo. La diferencia entre los grupos en las puntuaciones de la SSAM antes y después del despertar del coma fue estadísticamente significativa (<math>p=0,015</math>). La variación en la puntuación RLA obtenida por el grupo de la intervención fue del 1,2, mientras que en el grupo de control no se observó ningún cambio. Las mejoras en la puntuación DRS entre el momento basal y el alta fueron significativamente mayores en el grupo de intervención que en el grupo de control (<math>p=0,0005</math>).</p>
<p>Kater (1989) EE.UU. Ensayo no aleatorizado y no controlado D&amp;B = 16</p>	<p><b>N=30</b> Pacientes con lesión cerebral aguda que presentaban deterioro cognitivo (valoración de la función cognitiva <math>&lt; 8</math> en la escala del Rancho Los Amigos) y que llevaban hospitalizados por lo menos dos semanas antes de su inclusión en el estudio fueron asignados a recibir estimulación sensorial estructurada controlada (estimulación visual, auditiva, olfativa, gustativa, táctil y cinestésica durante 45 minutos dos veces al día y 6 días a la semana durante 1-3 meses) o cuidados de enfermería que no incluían estimulación sensorial estructurada planificada. Los pacientes de ambos grupos se emparejaron en función de su sexo, edad, tipo aproximado de lesión, puntuación de la GCS y tiempo transcurrido desde la lesión. Se utilizó la Escala del Rancho Los Amigos (RLA) para evaluar los resultados 3 meses después de la lesión.</p>	<p>Los pacientes del grupo de tratamiento experimental presentaron una mejora significativa de la valoración de la función cognitiva 3 meses después de la lesión en comparación con los controles (6,33 frente a 4,40, <math>p&lt;0,05</math>). El grado de funcionamiento cognitivo varió inversamente con la intensidad del coma (según la puntuación inicial obtenida en la escala GCS). Los pacientes en coma moderado y profundo (GCS 3-10) fueron los que más se beneficiaron de la estimulación sensorial, mientras que los sujetos en coma ligero mostraron pocas diferencias con respecto a los sujetos de control correspondientes. El tipo de entorno previo a la lesión estuvo también correlacionado con el resultado 3 meses después del tratamiento, observándose una mejora significativa de la función cognitiva en los pacientes procedentes de entornos más favorables en comparación con los procedentes de entornos menos favorables (<math>p&lt;0,05</math>).</p>
<p>Hall y cols. (1992) Canadá Ensayo no aleatorizado y no controlado D&amp;B = 15</p>	<p><b>N=6</b> Pacientes en coma después de un traumatismo craneal cerrado grave (GCS <math>\leq 8</math>) que actuaron como sus propios controles recibieron en semanas alternas y durante 30 minutos al día estimulación dirigida específica (EDE) con estímulos multisensoriales al nivel de respuesta del sujeto, o estimulación no dirigida (END) consistente en estimulación no específica al nivel de respuesta del paciente. Se valoraron aspectos como la apertura de los ojos, los movimientos motores y la vocalización/verbalización utilizando la Escala de Rader. Se evaluaron también las puntuaciones obtenidas en la GCS, la escala del Rancho Los Amigos y el Perfil de estimulación neurosensorial de Western (WNSSP).</p>	<p>La calidad de las respuestas fue mayor durante el período de EDE. Los sujetos obtuvieron puntuaciones más altas de Rader para los movimientos oculares durante el período de EDE que durante el período de END. Se observó una mejora general en la WNSSP durante el tratamiento con ambos tipos de estimulación, con una mejora de entre el 20% y el 80% al final del tratamiento. Se observó una mejora general en las puntuaciones obtenidas en la GCS y la escala del Rancho Los Amigos con ambos tipos de estimulación durante el tratamiento.</p>

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Grunnerand Terhaag (2000) Alemania Antes y después D&B = 15	<b>N=16</b> Pacientes con traumatismo craneal grave (GCS <8) en coma durante al menos 48 horas recibieron estimulación sensorial precoz multimodal (acústica, táctil, olfativa, gustativa y cinestésica) todos los días en dos unidades de una hora cada una. Se evaluaron los parámetros vegetativos (por ejemplo, frecuencia cardíaca y respiratoria) antes y después del tratamiento.	Se observaron cambios importantes en las frecuencias cardíaca y respiratoria, que fueron más significativos tras la estimulación táctil y acústica. No se facilitaron comparaciones estadísticas.
Wilson y cols. (1996) Reino Unido Antes y después D&B = 14	<b>N=24</b> Pacientes en estado vegetativo después de una LCA fueron sometidos a estimulación multimodal (estimulación de todos los sentidos, uno detrás de otro, en cada sesión de tratamiento) y unimodal (estimulación de un solo sentido en la misma sesión de tratamiento). Se utilizaron también objetos personales familiares (por ejemplo, perfume favorito, música favorita) para la estimulación multimodal y unimodal. Los tratamientos se administraron en bloques de 3 semanas (2 tratamientos/día) hasta que los pacientes salieron del estado vegetativo o recibieron el alta. La evaluación del resultado se basó en los comportamientos exhibidos antes y después del tratamiento indicativos de un aumento del grado de consciencia: ojos cerrados y ningún movimiento corporal, ojos cerrados y movimientos corporales reflejos, ojos cerrados y movimientos corporales espontáneos, ojos abiertos y ningún movimiento corporal, ojos abiertos y movimientos corporales reflejos, ojos abiertos y movimientos corporales espontáneos, signos de actividad y vocalización.	La frecuencia con la que se observaban los ojos abiertos aumentó significativamente después de la estimulación multimodal ( $p<0,001$ ) y multimodal familiar ( $p<0,05$ ); en cambio, no se observaron cambios significativos después de la estimulación unimodal. Se observaron aumentos significativos en la frecuencia de movimientos espontáneos con los ojos abiertos después de la estimulación multimodal ( $p<0,005$ ), unimodal ( $p<0,05$ ) y multimodal familiar ( $p<0,05$ ). Se apreció una reducción significativa de la frecuencia de ojos cerrados y ningún movimiento corporal tras la estimulación multimodal ( $p<0,005$ ) y multimodal familiar ( $p<0,05$ ). Se observó una disminución significativa de los movimientos reflejos con los ojos cerrados tras la estimulación multimodal ( $p<0,025$ ). Los mayores cambios del comportamiento se lograron con la estimulación multimodal.
Wood y cols. (1992) EE.UU. Ensayo no aleatorizado y no controlado D&B = 12	<b>N=8</b> Pacientes con traumatismo craneal cerrado grave (GCS 9-10) fueron divididos en 2 grupos emparejados por edad, sexo, tipo de lesión, tiempo transcurrido desde el traumatismo, puntuaciones GCS y puntuaciones de la escala del Rancho Los Amigos en el momento del ingreso. Ambos grupos de pacientes fueron reclutados de manera retrospectiva en el mismo centro de rehabilitación antes (grupo de control) y después (grupo experimental) de la implantación del procedimiento especializado de regulación sensorial (SSRP). El SSRP consistió en estimulación sensorial con un nivel bajo de ruido ambiental, intervalos periódicos de descanso sin ningún tipo de estimulación e intervalos suficientes entre estímulos durante el tratamiento. El grupo de control recibió estimulación sensorial convencional de una manera no regulada. Se evaluó la puntuación en la escala GCS y la escala del Rancho Los Amigos en el momento basal (4 días después del ingreso) y antes del alta (4 días antes del alta).	La duración media de la estancia en el grupo experimental fue de 88,7 días, en comparación con 125,7 días en el grupo de control. El grupo experimental hizo mayores progresos en las escalas de GCS y del Rancho Los Amigos que el grupo de control. Todos los pacientes del grupo experimental progresaron y fueron derivados a un centro de rehabilitación aguda en comparación con uno solo de los pacientes del grupo de control (los otros 3 pacientes del grupo de control volvieron a sus hogares, donde necesitaron asistencia total de familiares, cuidados de enfermería a domicilio y cuidadores). No se presentan comparaciones estadísticas.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Pierce y cols. (1990) EE.UU./Australia Casos y controles D&B = 11	<b>N=31</b> En este estudio participaron sujetos que habían sufrido un traumatismo craneal grave (GCS <6) y que se encontraban en estado vegetativo prolongado o persistente desde hacía al menos 2 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con una intervención dirigida a favorecer el despertar del coma, consistente en una secuencia de estimulación multisensorial intensa (auditiva, vestibular, visual y cutánea) realizada por familiares cercanos durante un máximo de 8 horas al día y 7 días a la semana hasta que el paciente era aceptado en un programa de rehabilitación convencional. Se compararon los resultados con los de un grupo histórico de pacientes similares (n=135), extraídos de una publicación previa, que no habían recibido esa intervención. Se compararon la duración del coma y la GOS 10-12 meses después de la lesión.	Dentro de los distintos períodos de tiempo considerados, el número de pacientes que despertaron del coma no difirió significativamente entre grupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en la recuperación razonable entre el grupo que recibió la intervención para favorecer el despertar del coma y el grupo de control histórico (42% frente a 31%, $p>0,025$ ). Se observaron mejoras significativas en el tiempo transcurrido hasta obedecer órdenes simples ( $p>0,2$ ) y en la GOS ( $p<0,25$ ).

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

**Tabla 20a.** Resumen de los estudios de estimulación sensorial para favorecer la salida del coma o del estado vegetativo después de una LCA

Autores	Métodos	Resultados
Abbasi y cols., (2009)	<b>N=50</b> Programa de visitas familiares para la estimulación táctil, auditiva y afectiva 15 minutos al día durante 6 días en comparación con los cuidados habituales.	+ puntuaciones mayores de la GCS cada día y en total
Johnson y cols., (1993)	<b>N=14</b> Se comparó la estimulación sensorial de los cinco sentidos 20 minutos al día durante la estancia en la UCI (mediana de 8,3 días) con la ausencia de estimulación sensorial.	+ aumento de las concentraciones de 3-metoxi 4-hidroxifenilglicol  Nota: No se dispone de datos sobre el criterio de valoración principal (es decir, GCS)
Mitchell y cols., (1990)	<b>N=24</b> Se comparó el procedimiento de estimulación sensorial para favorecer el despertar del coma (estimulación auditiva, táctil, olfativa, gustativa, visual, cinestésica propioceptiva y vestibular) durante una hora, 1-2 veces al día, durante 4 semanas como máximo con la ausencia de estimulación sensorial.	+ reducción de la duración del coma
Davis and Gimenez (2003)	<b>N=12</b> Programa estructurado de estimulación sensorial auditiva frente a la ausencia de estimulación 5-8 veces al día durante 7 días.	ND en las puntuaciones diarias medias de la GCS + puntuaciones SSAM + puntuaciones DRS
Kater (1989)	<b>N=30</b> Se comparó la estimulación sensorial estructurada controlada de todos los sentidos durante 45 minutos 2 veces al día y 6 días a la semana durante 1-3 meses con los cuidados de enfermería habituales.	+ niveles cognitivos de la escala RLA
Hall y cols.,(1992)	<b>N=6</b> Se comparó la estimulación dirigida específica (EDE) consistente en estímulos multisensoriales al nivel de respuesta del sujeto frente a estimulación no dirigida (END) consistente en estímulos no específicos al nivel de respuesta del paciente (control) durante 30 minutos al día.	+ puntuaciones Rader para los movimientos oculares ND en el WNSSP ND en la GCS ND en la RLA

Autores	Métodos	Resultados
Grunnerand Terhaag (2000)	<b>N=16</b> Estimulación sensorial precoz multimodal (acústica, táctil, olfativa, gustativa y cinestésica) administrada diariamente en 2 sesiones de 1 hora cada una.	+ frecuencia respiratoria y cambios respiratorios Nota: en este estudio no se presentaron comparaciones estadísticas.
Wilson y cols., (1996)	<b>N=24</b> Estimulación multimodal (estímulos de todos los sentidos, de uno en uno, en cada sesión de tratamiento) y estimulación unimodal (estímulos de un único sentido en la misma sesión de tratamiento) en bloques de 3 semanas, 2 tratamientos al día, hasta que los sujetos salían del estado vegetativo o recibían el alta.	+ frecuencia de apertura de los ojos después de la estimulación multimodal + frecuencia de movimientos espontáneos después de la estimulación unimodal y multimodal + reducción de ojos cerrados y ningún movimiento corporal después de la estimulación multimodal + reducción de movimientos reflejos y ojos cerrados después de la estimulación multimodal
Wood y cols., (1992)	<b>N=8</b> Se comparó un procedimiento especializado de regulación sensorial (SSRP) que consistió en estimulación sensorial con un bajo nivel de ruido ambiental, intervalos periódicos de descanso sin ningún tipo de estimulación e intervalos suficientes entre los estímulos durante el tratamiento, frente a la estimulación sensorial convencional de una manera no regulada (control).	+ duración más corta de la estancia + mayor progreso en las escalas GCS y RLA Nota: en este estudio no se realizaron comparaciones estadísticas.
Pierce y cols., (1990)	<b>N=31</b> Estimulación multisensorial (auditiva, vestibular, visual y cutánea) realizada por familiares cercanos durante hasta 8 horas al día, 7 días a la semana, en comparación con la ausencia de estimulación en un grupo retrospectivo.	ND en el número de pacientes que salieron del coma; ND en el tiempo transcurrido hasta obedecer órdenes sencillas; ND en las puntuaciones GOS

ND = Ninguna diferencia entre grupos; + = Mejores resultados en comparación con los controles; - = Peores resultados en comparación con los controles.

## Discusión

Uno de los principales retos que plantea la estimulación sensorial para favorecer el despertar del coma es que los criterios de evaluación de los resultados suelen ser cualitativos y más difícil de evaluar. Teniendo lo anterior en cuenta, Rader y cols. (1989) desarrollaron la medida de evaluación de la estimulación sensorial (SSAM), basada en los niveles de la función cognitiva de la escala del Rancho Los Amigos, para tratar de cuantificar mejor la eficacia de la estimulación sensorial. Esa medida se utilizó en uno de los estudios encontrados (Hall y cols., 1992).

Un metanálisis de la estimulación sensorial en pacientes en estado comatoso o vegetativo después de una LCA encontró solo tres ensayos clínicos que utilizaron diseños experimentales rígidos que cumplían los criterios de inclusión deseados (Lombardi y cols., 2002). Los autores advirtieron de que los estudios variaban ampliamente en los criterios de valoración evaluados, el tratamiento y el diseño experimental, lo que hacía imposible realizar una síntesis cuantitativa convencional de los datos. Por el contrario, esta revisión de Cochrane proporcionó un análisis cualitativo no convencional de esos estudios. Los autores llegaron a la conclusión de que no existían datos científicos fiables para corroborar o rechazar la eficacia de los programas de estimulación sensorial para los pacientes en estado comatoso o vegetativo después de una LCA.

Desde la publicación de esta revisión, han sido pocos los estudios nuevos publicados en este campo. Sin embargo, en un ensayo correctamente diseñado, Abbasi y cols. (2009) realizaron un ECA para evaluar el efecto en el grado de consciencia de la estimulación sensorial por medio de visitas estructuradas de familiares, utilizando la escala GCS. Las familias recibieron formación sobre el coma y se les enseñó la manera de realizar una estimulación adecuada y de mantener la calma. Los pacientes que recibieron visitas de sus familiares obtuvieron puntuaciones significativamente mejores en la GCS todos los días de la intervención y una puntuación media en la GCS 2 puntos mayor que la del grupo de control. Aunque no se evaluaron los resultados a largo plazo ni se facilitó información sobre el seguimiento, estos resultados indican que la estimulación proporcionada por la familia puede ser una intervención eficaz para favorecer el despertar del coma.

En el único ECA encontrado sobre este tema, Johnson y cols. (1993) asignaron aleatoriamente a pacientes a un grupo que recibió estimulación sensorial multimodal, o a otro grupo que no recibió ningún tipo de estimulación sensorial dirigida. El criterio de valoración principal en este estudio fueron los cambios en la GCS después del tratamiento. Sin embargo, Johnson y cols. (1993) no publicaron datos sobre esta medida y solo presentaron datos sobre



parámetros bioquímicos y fisiológicos de importancia clínica cuestionable. La solidez de los resultados del estudio se ha puesto en duda debido a la “mala” puntuación metodológica (PEDro = 3); las conclusiones no se basaron en los resultados del estudio.

En general, los estudios encontrados en este campo indican mejoras mayores en una serie de medidas después de la estimulación sensorial multimodal. Algunos estudios han tratado de investigar únicamente si la duración del coma puede reducirse con estimulación sensorial. Por ejemplo, Mitchell y cols. (1990) observaron que los pacientes sometidos a estimulación sensorial multimodal conseguían reducciones significativas de la duración del coma en comparación con los controles. De nuevo, la duración del coma fue el único criterio de valoración y, en ausencia de otras medidas de importancia clínica, como los indicadores funcionales (por ejemplo, las puntuaciones GOS o DRS), esos resultados no son suficientes para demostrar un beneficio funcional clínico de la estimulación sensorial. Una revisión de Cochrane de 2002 obtuvo resultados similares que indicaban la ausencia de datos científicos suficientes para refutar o apoyar el uso de programas multisensoriales en pacientes en estado comatoso o vegetativo (Lombardi y cols., 2002).

La estimulación sensorial es una intervención que generalmente se ofrece además del tratamiento habitual y, sin embargo, apenas se han realizado ECA al respecto. Ahora bien, como han demostrado Abbasi y cols. (2009), se puede aleatorizar a los pacientes a una de esas dos opciones. Se necesita investigación adicional.

## Estudios específicos

**Tabla 21.** Musicoterapia y terapia musicocinética para pacientes en estado comatoso o vegetativo después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación D&B	Métodos	Resultado
Noda y cols. (2004) Japón Antes y después D&B = 12	<b>N=26</b> Pacientes en estado vegetativo persistente (12 por traumatismo craneal, 9 por hemorragia subaracnoidea, 3 por ictus y 2 por encefalopatía) recibieron terapia musicocinética (TMC) que consistió en movimientos verticales en una cama elástica con música en directo sincronizada con los movimientos. Tras esa terapia, el paciente permanecía tumbado en la cama elástica y recibía un masaje terapéutico durante 5 minutos mientras escuchaba música lenta. Los pacientes se sometieron a estas fases durante 40 minutos una vez por semana a lo largo de 3 meses. Se determinó la puntuación del Estado vegetativo persistente (PVS) antes y 3 meses después de las sesiones. El sistema de puntuación PVS fue propuesto por la Society for Treatment of Coma (Japón).	Después de la TMC, las puntuaciones PVS fueron significativamente mejores que las obtenidas antes de la TMC ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con lesión cerebral causada por un traumatismo o por hemorragia subaracnoidea mostraron mejoras mayores en sus puntuaciones PVS que los que habían sufrido un ictus o encefalopatía anóxica. El tiempo transcurrido desde la lesión cerebral no estuvo correlacionado con las puntuaciones obtenidas antes de la TMC ( $p = 0,873$ ), aunque sí mostró una correlación negativa con las puntuaciones observadas después de la TMC ( $p = 0,029$ ). La TMC fue más eficaz cuando se inició en los 6 meses siguientes a la lesión que cuando se inició más de 6 meses después.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la estimulación sensorial multimodal proporcionada por familiares mejora la consciencia en pacientes con LCA grave y una puntuación de 6-8 en la GCS.**

**Hay datos científicos de nivel 2 de que la estimulación sensorial puede mejorar los resultados clínicos, los parámetros fisiológicos y los comportamientos indicativos de un despertar del coma después de una LCA.**

---

***La estimulación sensorial realizada por familiares mejora el grado de consciencia de los pacientes con una puntuación de 6-8 en la escala GCS.***

---

***La estimulación sensorial puede ayudar a salir de un estado comatoso o vegetativo después de una LCA.***

---

### 2.3. Musicoterapia

Los sonidos musicales estimulan las vías auditivas y activan funciones emocionales en el cerebro. Si el paciente conoce la música (por ejemplo, una canción favorita), los estímulos pueden adquirir sentido para el paciente. Hay casos anecdóticos de que la musicoterapia podría utilizarse expresamente para estimular el despertar del coma después de una LCA. Encontramos dos estudios que habían utilizado la musicoterapia como tratamiento específico para estimular el despertar del coma después de una LCA.

La AANS y el EBIC no hacen recomendaciones relativas a la musicoterapia.

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación D&B	Métodos	Resultado
Wilson y cols. (1992) Reino Unido Recopilación de casos clínicos Sin puntuación	<p><b>N=4</b> Pacientes que se encontraban en estado vegetativo después de sufrir una LCA (edad de 15 a 29 años) recibieron distintos tipos de estimulación durante 23 días consecutivos.</p> <p>Los pacientes recibieron una sesión de estimulación cada mañana y cada tarde hasta un total de 15 sesiones de cada uno de tres tratamientos: tratamiento unimodal (estimulación de un solo sentido), multimodal (estimulación de todos los sentidos) o musicoterapia (ritmo muy pronunciado y velocidad superior a 60 latidos/minuto de una música reconocible por el paciente). Se valoró el comportamiento antes y después del tratamiento de la manera siguiente: ojos cerrados sin ningún movimiento corporal, ojos abiertos sin ningún movimiento corporal, signos de actividad.</p>	<p>Dos de cuatro pacientes presentaron aumentos significativos en los ojos abiertos con movimiento corporal después de la musicoterapia. Tres de cuatro sujetos presentaron aumentos significativos de la actividad después de la estimulación multimodal, pero no después de la estimulación unimodal.</p>

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

No se encontró ningún ECA realizado en este campo y los dos únicos estudios incluidos tenían en general una menor calidad metodológica. Noda y cols. (2004) utilizaron un método innovador para tratar a los pacientes con lo que ellos denominaron “terapia musicocinética”. Consistía en movimientos verticales en una cama elástica, mientras se escuchaba música en directo sincronizada con los movimientos. La justificación del método es que esta terapia debía producir la activación simultánea de distintas vías dentro del cerebro para promover con más eficacia la respuesta a estímulos externos. Los criterios de valoración se basaron en el sistema de puntuación del Estado vegetativo persistente (PVS) propuesto por la Society for Treatment of Coma de Japón en 1997. Los autores comunicaron puntuaciones significativamente mejores del PVS después del tratamiento (Noda y cols., 2004). El tratamiento fue más eficaz cuando se inició en los 6 meses siguientes a la lesión que cuando se inició después de más de 6 meses (Noda y cols., 2004). A pesar de estos resultados positivos, la posible aplicación práctica de este tratamiento en pacientes con politraumatismos es cuestionable. El esfuerzo físico inherente a los movimientos verticales en una cama elástica podría exacerbar las lesiones físicas en otros órganos.

El otro estudio encontrado consistió en una serie de 4 casos clínicos de pacientes que recibieron una combinación de tratamiento unimodal, multimodal y musicoterapia (Wilson y cols., 1992). Los autores indicaron que la mitad

de los pacientes habían registrado un aumento de la frecuencia de comportamientos indicativos del despertar del coma después de la musicoterapia.

## Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la musicoterapia como complemento de otros métodos de estimulación sensorial puede utilizarse para estimular el despertar del coma después de una LCA.**

*La musicoterapia puede ser útil para estimular el despertar del coma después de una LCA.*

## 2.4. Electroestimulación

La electroestimulación es una opción terapéutica que se utiliza habitualmente en la rehabilitación de algunas enfermedades del sistema nervioso. Varios estudios han propuesto que la electroestimulación puede ser beneficiosa en pacientes con lesiones cerebrales graves. Se cree que la electroestimulación aplicada periféricamente puede estimular el centro de activación reticular y las zonas corticales responsables de la consciencia y la vigilia (Peri y cols., 2001). Se ha demostrado que la estimulación del nervio mediano produce incrementos importantes del flujo sanguíneo y mejora la actividad en el electroencefalograma (Cooper y cols., 1999).

La AANS y el EBIC no hacen recomendaciones sobre la electroestimulación.

## Estudios específicos

**Tabla 22.** Electroestimulación después de una LCA

Autor/ Año/ País/ Diseño del estudio/ Puntuación	Métodos	Resultado
Cooper y cols. (1999) EE.UU. ECA PEDro = 4 D&B = 17	<b>N=6</b> Se aleatorizó a pacientes en coma después de un TCE (GCS de 4-8) para recibir estimulación del nervio mediano derecho (pulsos bifásicos asimétricos con una amplitud de 20 mA y una amplitud del pulso de 300 $\mu$ s a 40 Hz durante 20 segundos por minuto) o estimulación ficticia durante 8-12 horas al día a lo largo de 2 semanas. La estimulación se inició en la semana siguiente a la hospitalización del paciente, cuando se hubo estabilizado médicamente. Se compararon la GCS, los días pasados en la unidad de cuidados intensivos y la GOS un mes después de la lesión en los distintos grupos.	En la semana 1, la puntuación GCS mejoró una media de 4,0 puntos en el grupo del tratamiento, frente a un incremento medio de solo 0,7 en los controles. A las 2 semanas, la puntuación GCS aumentó una media de 6,4 puntos en el grupo del tratamiento, frente a 1,3 en el grupo de control. La estancia media en la UCI fue de 7,7 días en el grupo del tratamiento, frente a 17,0 días en el grupo de control. La puntuación GOS media fue de III en el grupo del tratamiento y de II en el grupo de control. No se realizaron comparaciones estadísticas.
Peri y cols. (2001) EE.UU. ECA PEDro = 6 D&B = 21	<b>N=10</b> Se aleatorizó a pacientes en coma después de un TCE no penetrante (GCS de 3-8) para recibir electroestimulación del nervio mediano (pulsos intermitentes de 300 ms, con 20 segundos de aplicación y 40 segundos de descanso, a 40 Hz 8 horas al día, todos los días que durase el coma, hasta un máximo de 14 días) o estimulación ficticia en el brazo dominante. Se utilizó la GCS para evaluar el despertar del coma (definida como una GCS $\geq$ 9) en los dos grupos. Se evaluaron asimismo la GOS y la FIM/FAM 3 meses después de la lesión.	Los pacientes del grupo de tratamiento despertaron del coma una media de 2 días antes que los del grupo de control, pero la diferencia no fue significativa ( $p=0,31$ ). No se observaron diferencias significativas entre grupos en las puntuaciones GOS o FIM/FAM, aunque se apreció una tendencia a una mayor mejora en el grupo de la electroestimulación.
Liu y cols. (2003) Taiwán Antes y después D&B = 12	<b>N=6</b> Pacientes (2 con traumatismo craneoencefálico, 1 con rotura de un aneurisma, 1 con ictus hemorrágico, 2 con encefalopatía hipóxica) recibieron estimulación del nervio mediano derecho (pulsos bifásicos asimétricos con una amplitud de 20 mA y una duración del pulso de 300 $\mu$ s a 35 Hz durante 20 segundos de aplicación y 50 segundos de descanso). La estimulación se realizó durante 10 horas (pacientes comatosos) u 8 horas (una vez que el paciente recuperó la consciencia) al día, en el periodo diurno, durante 3 meses. Se evaluaron la perfusión cerebral mediante SPECT y las concentraciones de dopamina antes de la electroestimulación y uno y tres meses después.	Se observó un aumento significativo de la perfusión cerebral bilateralmente en todos los pacientes después de la estimulación. Cuatro pacientes recuperaron la consciencia en los 35 días siguientes a la estimulación inicial. Las concentraciones de dopamina se elevaron en la mayoría de los pacientes tras la estimulación. Los pacientes jóvenes (<40 años) obtuvieron mejores resultados que los de más edad.

PEDro = Puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = Puntuación de la escala de valoración de la calidad de Downs y Black (1998).

## Discusión

Se encontraron tres estudios que investigaron la eficacia de la electroestimulación del nervio mediano para estimular el despertar del coma. En el primero de ellos, se aleatorizó a pacientes con TCE para recibir estimulación del nervio mediano derecho o estimulación ficticia durante 8-12 horas al día a lo largo de 2 semanas (Cooper y cols., 1999). Este estudio no realizó comparaciones estadísticas y se centró más en los análisis cualitativos. Los autores indicaron que el grupo del tratamiento parecía obtener mejores resultados en la GCS y la GOS y tuvieron estancias

más cortas en la unidad de cuidados intensivos que los controles que recibieron estimulación ficticia (Cooper y cols., 1999). La ausencia de comparaciones estadísticas entre los grupos debilita las posibles conclusiones que podrían derivarse de esos resultados.

Peri y cols. (2001) aleatorizaron a pacientes en coma después de un TCE grave para recibir electroestimulación del nervio radial o estimulación ficticia en el brazo dominante 8 horas al día durante 14 días como máximo. A diferencia de los resultados aparentemente positivos del estudio anterior, Peri y cols. (2001) informaron de que la

electroestimulación del nervio mediano no mejoraba significativamente la duración del coma, la GOS ni las puntuaciones clínicas FIM/FAM.

En el tercer estudio se utilizó un diseño de intervención de un único grupo y se concluyó que la electroestimulación del nervio mediano producía un aumento considerable de la perfusión cerebral que parecía acompañarse de elevaciones de las concentraciones de dopamina (Liu y cols., 2003). La dopamina se ha implicado en la regulación de la consciencia (Krimchansky y cols., 2004). Sin embargo, los autores no consiguieron demostrar una correlación directa entre las concentraciones de dopamina y unos grados más altos de consciencia.

### Conclusiones

**Hay datos científicos de nivel 1 (procedentes de un ECA) que indican que la electroestimulación del nervio mediano no favorece el despertar del coma después de una LCA.**

*La estimulación eléctrica del nervio mediano no favorece el despertar del coma después de una LCA.*

## 3. RESUMEN

- Hay datos científicos de nivel 2, basados en un ECA, que indican que la elevación de la cabeza 30 grados reduce la presión intracraneal al tiempo que aumenta la presión de perfusión cerebral.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el propofol ayuda a reducir la PIC y la necesidad de otras intervenciones sedantes y sobre la PIC cuando se utiliza junto con morfina.
- Hay datos científicos de nivel 5 que indican que las infusiones de propofol mayores de 4 mg/kg por hora deben administrarse con suma precaución.
- Hay datos científicos de nivel 1 de que el lactato sódico es más eficaz que el manitol para el tratamiento de las elevaciones agudas de la PIC.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el manitol en dosis altas es superior al manitol en dosis convencionales para mejorar las tasas de mortalidad y los resultados clínicos.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que la administración precoz de manitol fuera del hospital no afecta negativamente a la presión arterial.
- Hay datos científicos de nivel 4 de que el manitol es eficaz para disminuir la hipertensión intracraneal solo cuando los valores iniciales de PIC son elevados.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el midazolam no afecta a la PIC, pero los datos son contradictorios acerca de su efecto sobre la PAM y la PPC.
- Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la administración de opiáceos en bolo produce una elevación de la PIC.
- Los datos relativos a los efectos de la infusión de opiáceos sobre la PIC son contradictorios.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el remifentanilo consigue un despertar más rápido que la sedación a base de hipnóticos.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el uso de tro-metamina, una base y tampón débil que atraviesa la barrera hematoencefálica, puede contrarrestar los efectos negativos de la hiperventilación prolongada y mejorar los resultados clínicos en comparación con la hiperventilación sola.
- Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la hiperoxia puede contrarrestar los efectos adversos de la hiperventilación para el control de la PIC después de una lesión cerebral.
- Hay datos científicos de nivel 4 de que la hiperventilación por debajo de 34 mm Hg de PaCO<sub>2</sub> puede aumentar el tejido cerebral hipoperfundido.
- Hay datos científicos de nivel 1 que indican que el drenaje de líquido cefalorraquídeo reduce la presión intracraneal a corto plazo.
- Existen datos contradictorios con respecto a la superioridad del pentobarbital sobre las medidas terapéuticas convencionales para la PIC.
- Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el tiopental es más eficaz que el pentobarbital para controlar la PIC que no responde a otras medidas.
- Hay datos científicos de nivel 2 de que el pentobarbital no es mejor que el manitol para controlar la hipertensión intracraneal.
- Hay datos científicos de nivel 4 de que el tratamiento con barbitúricos puede causar leucopenia reversible, granulocitopenia e hipotensión sistémica.
- Hay datos científicos de nivel 4 de que un tratamiento combinado con barbitúricos e hipotermia puede deparar mejores resultados clínicos durante un año después de la lesión.
- Hay datos científicos de nivel 1 de que, en adultos, la craniectomía convencional después de un traumatismo es más eficaz que la craniectomía limitada para reducir la PIC elevada y conseguir mejores resultados en la GOS a los 6 meses.
- Hay datos científicos de nivel 1 que indican que, en los niños, la craniectomía descompresiva reduce la PIC elevada, pero no mejora significativamente los resultados clínicos después de una LCA.
- Hay datos científicos de nivel 3 que indican que la resección de un colgajo óseo de mayor tamaño en una craniectomía consigue mayores reducciones de la PIC, una mejor evolución de los pacientes y menos complicaciones posquirúrgicas.
- Hay datos científicos de nivel 2 que indican que la solución salina se asocia a tasas más bajas de mortalidad en comparación con la albúmina.
- Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la solución salina hipertónica reduce la PIC con más eficacia que el manitol.
- Hay datos científicos de nivel 1 de que el tratamiento con solución salina hipertónica consigue un resultado clínico y una supervivencia similares a los logrados



- con la solución de lactato sódico compuesta hasta 6 meses después de la lesión.
27. Hay datos científicos de nivel 2 de que la solución salina hipertónica es similar a la solución de lactato sódico compuesta para reducir la PIC elevada.
  28. Hay datos científicos de nivel 1 de que, en los niños, el uso de solución salina hipertónica en la UCI se asocia a una menor frecuencia de diversas complicaciones precoces y a una estancia más breve en la UCI en comparación con la solución de lactato sódico compuesta.
  29. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el tratamiento con solución salina hipertónica reduce la PIC elevada que no ha respondido a otras medidas convencionales.
  30. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la solución salina hipertónica puede ser un componente útil de un protocolo de reanimación al aumentar la oxigenación cerebral.
  31. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la terapia de rotación continua no empeora la presión intracraneal en los pacientes con una lesión cerebral grave.
  32. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la posición en decúbito prono puede aumentar la oxigenación y la PPC en los pacientes con LCA e insuficiencia respiratoria aguda.
  33. Hay datos científicos de nivel 1 de que la hipotermia reduce la PIC elevada.
  34. Hay datos contradictorios sobre la eficacia de la hipotermia para reducir significativamente la mortalidad y mejorar los resultados clínicos.
  35. Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la hipotermia se asocia a una mayor incidencia de neumonía.
  36. Hay datos científicos de nivel 1 que indican que el tratamiento con oxígeno hiperbárico reduce la tasa de la mortalidad.
  37. Existen datos contradictorios acerca de si el tratamiento con oxígeno hiperbárico consigue mejores resultados funcionales 6-12 meses después de la lesión.
  38. Hay datos científicos de nivel 4 de que el tratamiento con oxígeno hiperbárico reduce temporalmente la PIC elevada hasta 6 horas después del tratamiento.
  39. Hay datos científicos de nivel 1 de que la metilprednisolona aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes con LCA y no debe utilizarse.
  40. Hay datos científicos de nivel 2 de que la triamcinolona puede mejorar los resultados en los pacientes con una GCS <8 y una lesión focal.
  41. Hay datos científicos de nivel 1 de que la dexametasona no mejora las cifras de PIC y puede empeorar los resultados en los pacientes con una PIC >20 mm Hg.
  42. Hay datos científicos de nivel 3 de que la administración de glucocorticoides puede aumentar el riesgo de presentar crisis convulsivas tardías por primera vez.
  43. Hay datos científicos de nivel 1 de que la progesterona mejora las puntuaciones GOS y FIM modificada y reduce las tasas de mortalidad en los pacientes con LCA.
  44. Hay datos científicos de nivel 1 que indican que Bradycor (un antagonista de la bradicinina) es eficaz en la prevención de las elevaciones agudas de la PIC después de una LCA.
  45. Existen datos contradictorios a favor del uso de antagonistas de la bradicinina para mejorar los resultados clínicos funcionales como la puntuación GOS.
  46. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que el dimetilsulfóxido reduce de manera transitoria las elevaciones de la PIC.
  47. Hay datos científicos de nivel 1 de que el tratamiento con dexanabol no logra una mejoría aguda de la PIC ni beneficios clínicos a largo plazo después de una LCA.
  48. Hay datos científicos de nivel 2 de que la amantadina puede mejorar el nivel de conciencia y la función cognitiva en pacientes en diversas fases del coma.
  49. Hay datos científicos de nivel 1 que indican que la estimulación sensorial multimodal proporcionada por familiares mejora la consciencia en pacientes con LCA grave y una puntuación de 6-8 en la GCS.
  50. Hay datos científicos de nivel 2 de que la estimulación sensorial puede mejorar los resultados clínicos, los parámetros fisiológicos y los comportamientos indicativos de un despertar del coma después de una LCA.
  51. Hay datos científicos de nivel 4 que indican que la musicoterapia como complemento de otros métodos de estimulación sensorial puede utilizarse para estimular el despertar del coma después de una LCA.
  52. Hay datos científicos de grado 2 que indican que la electroestimulación del nervio mediano no favorece el despertar del coma después de una LCA.

## BIBLIOGRAFÍA

- Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS (1994). *N Engl J Med*, 330, 1572-1579.
- Task force of the American Association of Neurological Surgeons and Joint Section in Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury (1995). Brain Trauma Foundation [On-line]. Available:[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3794&nbr=003020&string=3020](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3794&nbr=003020&string=3020)
- Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Ahn, E. S., Aresco, C., Scalea, T. M., & Eisenberg, H. M. (2006). Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg.*, 104, 469-479.
- Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Simard, J. M., Ahn, E. S., Aresco, C., Eisenberg, H. M. et al. (2009). Comparative study of decompressive craniectomy after mass lesion evacuation in severe head injury. *Neurosurgery*, 64, 927-939.
- Adembri, C., Venturi, L., & Pellegrini-Giampietro, D. E. (2007). Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev.*, 13, 333-351.

- Albanese, J., Durbec, O., Viviand, X., Potie, F., Alliez, B., & Martin, C. (1993). Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma. *Anesthesiology*, 79, 493-497.
- Albanese, J., Viviand, X., Potie, F., Rey, M., Alliez, B., & Martin, C. (1999). Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med.*, 27, 407-411.
- Alderson, P., Gadkary, C., & Signorini, D. F. (2004). Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst.Rev.*, CD001048.
- Alderson, P. & Roberts, I. (1997). Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 314, 1855-1859.
- Alderson, P. & Roberts, I. (2005). Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD000196.
- Baker, A. J., Rhind, S. G., Morrison, L. J., Black, S., Crnko, N. T., Shek, P. N. et al. (2009). Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*, 26, 1227-1240.
- Bao, Y. H., Liang, Y. M., Gao, G. Y., Pan, Y. H., Luo, Q. Z., & Jiang, J. Y. (2010). Bilateral decompressive craniectomy for patients with malignant diffuse brain swelling after severe traumatic brain injury: a 37-case study. *J Neurotrauma*, 27, 341-347.
- Battison, C., Andrews, P. J., Graham, C., & Petty, T. (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*, 33, 196-202.
- Bayir, H., Adelson, P. D., Wisniewski, S. R., Shore, P., Lai, Y., Brown, D. et al. (2009). Therapeutic hypothermia preserves antioxidant defenses after severe traumatic brain injury in infants and children. *Crit Care Med*, 37, 689-695.
- Bennett, M. H., Trytko, B., & Jonker, B. (2004). Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev.*, CD004609.
- Braakman, R., Schouten, H. J., Blaauw-van, D. M., & Minderhoud, J. M. (1983). Megadose steroids in severe head injury. Results of a prospective double-blind clinical trial. *J.Neurosurg.*, 58, 326-330.
- Bracke, M., Taylor, A. G., & Kinney, A. B. (1978). External drainage of cerebrospinal fluid. *Am.J.Nurs.*, 78, 1355-1358.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007a). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S14-S20.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007b). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J.Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S21-S25.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007c). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IV. Infection prophylaxis. *J.Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S26-S31.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007d). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XI. Anesthetics, analgesics, and sedatives. *J.Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S71-S76.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007e). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J.Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S87-S90.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., Connell Hammond, F. F., Harris, O. A., Hartl, R. et al. (2007f). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J.Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S91-S95.
- Bunegin, L., Albin, M. S., Ernst, P. S., & Garcia, C. (1989). Cerebrovascular responses to sufentanil citrate (SC) in primates with and without intracranial hypertension. *J Neurosurg.Anesthesiol.*, 1, 138-139.
- Carhuapoma, J. R., Gupta, K., Coplin, W. M., Muddassir, S. M., & Meratee, M. M. (2003). Treatment of refractory fever in the neurosciences critical care unit using a novel, water-circulating cooling device. A single-center pilot experience. *J Neurosurg.Anesthesiol.*, 15, 313-318.
- Carney, N. A. & Ghajar, J. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Introduction. *J Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S1-S2.
- Chen, L., Piao, Y., Zeng, F., Lu, M., Kuang, Y., & Ki, X. (2001). Moderate hypothermia therapy for patients with severe head injury. *Chin J Traumatol.*, 4, 164-167.
- Coles, J. P., Minhas, P. S., Fryer, T. D., Smielewski, P., Aigbirihio, F., Donovan, T. et al. (2002). Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med.*, 30, 1950-1959.
- Compagnone, C., Murray, G. D., Teasdale, G. M., Maas, A. I., Esposito, D., Princi, P. et al. (2005). The management of patients with intradural post-traumatic mass lesions: a multicenter survey of current approaches to surgical management in 729 patients coordinated by the European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery*, 57, 1183-1192.
- Cooper, D. J., Myles, P. S., McDermott, F. T., Murray, L. J., Laidlaw, J., Cooper, G. et al. (2004). Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291, 1350-1357.
- Cooper, J. B., Jane, J. A., Alves, W. M., & Cooper, E. B. (1999). Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Inj.*, 13, 261-267.
- Cooper, P. R., Moody, S., Clark, W. K., Kirkpatrick, J., Maravilla, K., Gould, A. L. et al. (1979). Dexametha-

- sone and severe head injury. A prospective double-blind study. *J.Neurosurg.*, 51, 307-316.
- Corbett, S. M., Moore, J., Rebuck, J. A., Rogers, F. B., & Greene, C. M. (2006). Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. *Crit Care Med.*, 34, 2479-2483.
  - Cremer, O. L., Moons, K. G., Bouman, E. A., Kruijswijk, J. E., de Smet, A. M., & Kalkman, C. J. (2001). Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*, 357, 117-118.
  - Cruz, J., Minoja, G., & Okuchi, K. (2001). Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery*, 49, 864-871.
  - Cruz, J., Minoja, G., & Okuchi, K. (2002). Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery*, 51, 628-637.
  - Cruz, J., Minoja, G., Okuchi, K., & Facco, E. (2004). Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg*, 100, 376-383.
  - Csokay, A., Nagy, L., & Novoth, B. (2001). Avoidance of vascular compression in decompressive surgery for brain edema caused by trauma and tumor ablation. *Neurosurg.Rev.*, 24, 209-213.
  - Daboussi, A., Minville, V., Leclerc-Foucras, S., Geeraerts, T., Esquerre, J. P., Puyoux, P. et al. (2009). Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy. *J Neurosurg Anesthesiol.*, 21, 339-345.
  - Davis, A. E. & Gimenez, A. (2003). Cognitive-behavioral recovery in comatose patients following auditory sensory stimulation. *J Neurosci.Nurs.*, 35, 202-9, 214.
  - Davis, D. P., Kimbro, T. A., & Vilke, G. M. (2001). The use of midazolam for prehospital rapid-sequence intubation may be associated with a dose related increase in hypotension. *Prehospital Emergency Care*, 5, 161-168.
  - de Nadal, M., Munar, F., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Garnacho, A., & Rossello, J. (2000). Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation. *Anesthesiology*, 92, 11-19.
  - Dearden, N. M., Gibson, J. S., McDowall, D. G., Gibson, R. M., & Cameron, M. M. (1986). Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J.Neurosurg.*, 64, 81-88.
  - DeSalles, A. A., Kontos, H. A., Becker, D. P., Yang, M. S., Ward, J. D., Moulton, R. et al. (1986). Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J Neurosurg*, 65, 615-624.
  - DeSalles, A. A., Muizelaar, J. P., & Young, H. F. (1987). Hyperglycemia, cerebrospinal fluid lactic acidosis, and cerebral blood flow in severely head-injured patients. *Neurosurgery*, 21, 45-50.
  - Diringer, M. N., Yundt, K., Videen, T. O., Adams, R. E., Zazulia, A. R., Deibert, E. et al. (2000). No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J.Neurosurg.*, 92, 7-13.
  - Downs, S. H. & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol.Community Health*, 52, 377-384.
  - Doyle, J. A., Davis, D. P., & Hoyt, D. B. (2001). The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*, 50, 367-383.
  - Durward, Q. J., Amacher, A. L., Del Maestro, R. F., & Sibbald, W. J. (1983). Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg*, 59, 938-944.
  - Eisenberg, H. M., Frankowski, R. F., Contant, C. F., Marshall, L. F., & Walker, M. D. (1988). High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 69, 15-23.
  - Engelhard, K., Reeker, W., Kochs, E., & Werner, C. (2004). Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 48, 396-399.
  - Eshhar, N., Striem, S., Kohen, R., Tirosh, O., & Biegon, A. (1995). Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonist. *Eur.J Pharmacol.*, 283, 19-29.
  - Farling, P. A., Johnston, J. R., & Coppel, D. L. (1989). Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report. *Anaesthesia*, 44, 222-226.
  - Fay, T. (1945). Observation on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 4, 611-619.
  - Feldman, Z., Kanter, M. J., Robertson, C. S., Contant, C. F., Hayes, C., Sheinberg, M. A. et al. (1992). Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg*, 76, 207-211.
  - Flint, A. C., Manley, G. T., Gean, A. D., Hemphill, J. C., III, & Rosenthal, G. (2008). Post-operative expansion of hemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemicraniectomy in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 25, 503-512.
  - Fortune, J. B., Feustel, P. J., Graca, L., Hasselbarth, J., & Kuehler, D. H. (1995). Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J.Trauma*, 39, 1091-1097.
  - Francel, P. C. (1992). Bradykinin and neuronal injury. *J Neurotrauma*, 9 Suppl 1, S27-S45.
  - Francony, G., Fauvage, B., Falcon, D., Canet, C., Dilou, H., Lavagne, P. et al. (2008). Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.*, 36, 795-800.

- Fried, R. C., Dickerson, R. N., Guenter, P. A., Stein, T. P., Gennarelli, T. A., Dempsey, D. T. et al. (1989). Barbiturate therapy reduces nitrogen excretion in acute head injury. *J Trauma*, 29, 1558-1564.
- Gal, R., Cundrle, I., Zimova, I., & Smrcka, M. (2002). Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol.Neurosurg.*, 104, 318-321.
- Giannotta, S. L., Weiss, M. H., Apuzzo, M. L., & Martin, E. (1984). High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery*, 15, 497-501.
- Groswasser, Z., Cohen, M., & Keren, O. (1998). Female TBI patients recover better than males. *Brain Inj.*, 12, 805-808.
- Gruner, M. L. & Terhaag, D. (2000). Multimodal early onset stimulation (MEOS) in rehabilitation after brain injury. *Brain Inj*, 14, 585-594.
- Guerra, W. K., Piek, J., & Gaab, M. R. (1999). Decompressive craniectomy to treat intracranial hypertension in head injury patients. *Intensive Care Med.*, 25, 1327-1329.
- Hall, M. E., MacDonald, S., & Young, G. C. (1992). The effectiveness of directed multisensory stimulation versus non-directed stimulation in comatose CHI patients: pilot study of a single subject design. *Brain Inj.*, 6, 435-445.
- Harris, O. A., Muh, C. R., Surlles, M. C., Pan, Y., Rozycki, G., Macleod, J. et al. (2009). Discrete cerebral hypothermia in the management of traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurosurg*, 110, 1256-1264.
- Hartl, R., Bardt, T. F., Kiening, K. L., Sarrafzadeh, A. S., Schneider, G. H., & Unterberg, A. W. (1997). Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO<sub>2</sub> in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir.Suppl*, 70, 40-42.
- Ho, C. L., Wang, C. M., Lee, K. K., Ng, I., & Ang, B. T. (2008). Cerebral oxygenation, vascular reactivity, and neurochemistry following decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.*, 108, 943-949.
- Hoefnagel, D., Dammers, R., Ter Laak-Poort, M. P., & Avezaat, C. J. (2008). Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 150, 209-214.
- Howard, J. L., Cipolle, M. D., Anderson, M., Sabella, V., Shollenberger, D., Li, P. M. et al. (2008). Outcome after decompressive craniectomy for the treatment of severe traumatic brain injury. *J Trauma*, 65, 380-385.
- Huang, A. P., Tu, Y. K., Tsai, Y. H., Chen, Y. S., Hong, W. C., Yang, C. C. et al. (2008). Decompressive craniectomy as the primary surgical intervention for hemorrhagic contusion. *J Neurotrauma*, 25, 1347-1354.
- Hughes, S., Colantonio, A., Santaguida, P. L., & Paton, T. (2005). Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 19, 1197-1206.
- Hutchison, J. S., Ward, R. E., Lacroix, J., Hebert, P. C., Barnes, M. A., Bohn, D. J. et al. (2008). Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N.Engl.J.Med.*, 358, 2447-2456.
- Ichai, C., Armando, G., Orban, J. C., Berthier, F., Rami, L., Samat-Long, C. et al. (2009). Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med.*, 35, 471-479.
- James, H. E., Langfitt, T. W., & Kumar, V. S. (1976). Analysis of the response to therapeutic measures to reduce intracranial pressure in head injured patients. *J.Trauma*, 16, 437-441.
- Jiang, J., Yu, M., & Zhu, C. (2000). Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg.*, 93, 546-549.
- Jiang, J. Y., Xu, W., Li, W. P., Xu, W. H., Zhang, J., Bao, Y. H. et al. (2005). Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Neurotrauma*, 22, 623-628.
- Johnson, D. A., Roethig-Johnston, K., & Richards, D. (1993). Biochemical and physiological parameters of recovery in acute severe head injury: responses to multisensory stimulation. *Brain Inj*, 7, 491-499.
- Kaktis, J. V. & Pitts, L. H. (1980). Complications associated with use of megadose corticosteroids in head-injured adults. *J.Neurosurg.Nurs.*, 12, 166-171.
- Karabinis, A., Mandragos, K., Stergiopoulos, S., Komnos, A., Soukup, J., Speelberg, B. et al. (2004). Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomized, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 8, R268-R280.
- Karaca, M., Bilgin, U. Y., Akar, M., & de la Torre, J. C. (1991). Dimethyl sulphoxide lowers ICP after closed head trauma. *Eur.J Clin Pharmacol.*, 40, 113-114.
- Kater, K. M. (1989). Response of head-injured patients to sensory stimulation. *West J Nurs.Res.*, 11, 20-33.
- Kelly, D. F., Goodale, D. B., Williams, J., Herr, D. L., Chappell, E. T., Rosner, M. J. et al. (1999). Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J.Neurosurg.*, 90, 1042-1052.
- Kerr, E. M., Marion, D., Sereika, M. S., Weber, B. B., Orndoff, A. P., Henker, R. et al. (2000). The effect of cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain injured adults. *J.Neurosurg.Anesthesiol.*, 12, 324-333.
- Kerr, M. E., Weber, B. B., Sereika, S. M., Wilberger, J., & Marion, D. W. (2001). Dose response to cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain-injured adults. *Neurosurg.Focus.*, 11, E1.
- Kerwin, A. J., Schinco, M. A., Tepas, J. J., III, Renfro, W. H., Vitarbo, E. A., & Muehlberger, M. (2009). The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma*, 67, 277-282.



- Khanna, S., Davis, D., Peterson, B., Fisher, B., Tung, H., O'Quigley, J. et al. (2000). Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 28, 1144-1151.
- Kulah, A., Akar, M., & Baykut, L. (1990). Dimethyl sulfoxide in the management of patient with brain swelling and increased intracranial pressure after severe closed head injury. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 33, 177-180.
- Lal, D., Weiland, S., Newton, M., Flaten, A., & Schurr, M. (2003). Prehospital hyperventilation after brain injury: a prospective analysis of prehospital and early hospital hyperventilation of the brain-injured patient. *Prehosp.Disaster.Med.*, 18, 20-23.
- Lauer, K. K., Connolly, L. A., & Schmeling, W. T. (1997). Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can.J Anaesth.*, 44, 929-933.
- Lavinio, A., Timofeev, I., Nortje, J., Outtrim, J., Smielewski, P., Gupta, A. et al. (2007). Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br.J.Anaesth.*, 99, 237-244.
- Lee, S. T. (1989). Intracranial pressure changes during positioning of patients with severe head injury. *Heart Lung*, 18, 411-414.
- Lescot, T., Degos, V., Zouaoui, A., Preteux, F., Coriat, P., & Puybasset, L. (2006). Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.*, 34, 3029-3033.
- Levin, H. S., Saydjari, C., Eisenberg, H. M., Foulkes, M., Marshall, L. F., Ruff, R. M. et al. (1991). Vegetative state after closed-head injury. A Traumatic Coma Data Bank Report. *Arch Neurol*, 48, 580-585.
- Li, G., Wen, L., Yang, X. F., Zheng, X. J., Zhan, R. Y., & Liu, W. G. (2008). Efficacy of large decompressive craniectomy in severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.*, 11, 253-256.
- Lin, J. W., Tsai, J. T., Lee, L. M., Lin, C. M., Hung, C. C., Hung, K. S. et al. (2008). Effect of hyperbaric oxygen on patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir.Suppl*, 101, 145-149.
- Liu, J. T., Wang, C. H., Chou, I. C., Sun, S. S., Koa, C. H., & Cooper, E. (2003). Regaining consciousness for prolonged comatose patients with right median nerve stimulation. *Acta Neurochir.Suppl*, 87, 11-14.
- Liu, W. G., Qiu, W. S., Zhang, Y., Wang, W. M., Lu, F., & Yang, X. F. (2006). Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *J.Int.Med.Res.*, 34, 58-64.
- Llompart-Pou, J. A., Perez-Barcelona, J., Raurich, J. M., Burguera, B., Ayestaran, J. I., Abadal, J. M. et al. (2007). Effect of barbiturate coma on adrenal response in patients with traumatic brain injury. *J.Endocrinol.Invest*, 30, 393-398.
- Lombardi, F., Taricco, M., De Tanti, A., Telaro, E., & Liberati, A. (2002). Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD001427.
- Maas, A. I., Dearden, M., Teasdale, G. M., Braakman, R., Cohadon, F., Iannotti, F. et al. (1997). EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 139, 286-294.
- March, K. (2005). Intracranial pressure monitoring: why monitor? *AACN.Clin.Issues*, 16, 456-475.
- March, K., Mitchell, P., Grady, S., & Winn, R. (1990). Effect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion pressures. *J Neurosci.Nurs.*, 22, 375-381.
- Marion, D. W., Obrist, W. D., Carlier, P. M., Penrod, L. E., & Darby, J. M. (1993). The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg.*, 79, 354-362.
- Marshall, L. F., Camp, P. E., & Bowers, S. A. (1984). Dimethyl sulfoxide for the treatment of intracranial hypertension: a preliminary trial. *Neurosurgery*, 14, 659-663.
- Marshall, L. F., Smith, R. W., & Shapiro, H. M. (1979). The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part II: acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg*, 50, 26-30.
- Marx, W., Shah, N., Long, C., Arbit, E., Galicich, J., Mascott, C. et al. (1989). Sufentanil, alfentanil, and fentanyl: impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *J Neurosurg.Anesthesiol.*, 1, 3-7.
- McClelland, M., Woster, P., Sweasey, T., & Hoff, J. T. (1995). Continuous midazolam/atracurium infusions for the management of increased intracranial pressure. *J Neurosci.Nurs.*, 27, 96-101.
- McCollam, J. S., O'Neil, M. G., Norcross, E. D., Byrne, T. K., & Reeves, S. T. (1999). Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med.*, 27, 2454-2458.
- Mechoulam, R., Feigenbaum, J. J., Lander, N., Segal, M., Jarbe, T. U., Hiltunen, A. J. et al. (1988). Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia*, 44, 762-764.
- Meier, U., Ahmadi, S., Killeen, T., Al-Zain, F. T., & Lemcke, J. (2008). Long-term outcomes following decompressive craniectomy for severe head injury. *Acta Neurochir.Suppl*, 102, 29-31.
- Meixensberger, J., Baunach, S., Amschler, J., Dings, J., & Roosen, K. (1997). Influence of body position on tissue-pO<sub>2</sub>, cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in patients with acute brain injury. *Neurol Res.*, 19, 249-253.
- Metz, C., Gobel, L., Gruber, M., Hoerauf, K. H., & Taeger, K. (2000). Pharmacokinetics of human cerebral opioid extraction: a comparative study on sufentanil, fentanyl, and alfentanil in a patient after severe head injury. *Anesthesiology*, 92, 1559-1567.
- Meythaler, J. M., Clayton, W., Davis, L. K., Guin-Renfroe, S., & Brunner, R. C. (2004). Orally delivered ba-

- clofen to control spastic hypertonia in acquired brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, 19, 101-108.
- Mitchell, S., Bradley, V. A., Welch, J. L., & Britton, P. G. (1990). Coma arousal procedure: a therapeutic intervention in the treatment of head injury. *Brain Inj*, 4, 273-279.
  - Morgalla, M. H., Will, B. E., Roser, F., & Tatagiba, M. (2008). Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J.Neurosurg.*, 109, 685-690.
  - Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust.J Physiother*, 48, 43-49.
  - Muizelaar, J. P., Marmarou, A., Ward, J. D., Kontos, H. A., Choi, S. C., Becker, D. P. et al. (1991). Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J.Neurosurg.*, 75, 731-739.
  - Munch, E., Horn, P., Schurer, L., Piepgras, A., Paul, T., & Schmiedek, P. (2000). Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery*, 47, 315-322.
  - Murad, A., Ghostine, S., & Colohan, A. R. (2008). Controlled lumbar drainage in medically refractory increased intracranial pressure. A safe and effective treatment. *Acta Neurochir.Suppl*, 102, 89-91.
  - Myburgh, J., Cooper, D. J., Finfer, S., Bellomo, R., Norton, R., Bishop, N. et al. (2007). Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N.Engl.J.Med.*, 357, 874-884.
  - Nekludov, M., Bellander, B. M., & Mure, M. (2006). Oxygenation and cerebral perfusion pressure improved in the prone position. *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 50, 932-936.
  - Ng, I., Lim, J., & Wong, H. B. (2004). Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery*, 54, 593-597.
  - Noda, R., Maeda, Y., & Yoshino, A. (2004). Therapeutic time window for musicokinetic therapy in a persistent vegetative state after severe brain damage. *Brain Inj.*, 18, 509-515.
  - Nordby, H. K. & Nesbakken, R. (1984). The effect of high dose barbiturate decompression after severe head injury. A controlled clinical trial. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 72, 157-166.
  - Oddo, M., Levine, J. M., Frangos, S., Carrera, E., Maloney-Wilensky, E., Pascual, J. L. et al. (2009). Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 80, 916-920.
  - Olivecrona, M., Rodling-Wahlstrom, M., Naredi, S., & Koskinen, L. O. (2007). Effective ICP reduction by decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury treated by an ICP-targeted therapy. *J.Neurotrauma*, 24, 927-935.
  - Otterspoor, L. C., Kalkman, C. J., & Cremer, O. L. (2008). Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr. Opin.Anaesthesiol.*, 21, 544-551.
  - Papazian, L., Albanese, J., Thirion, X., Perrin, G., Durbec, O., & Martin, C. (1993). Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br.J Anaesth.*, 71, 267-271.
  - Pascual, J. L., Maloney-Wilensky, E., Reilly, P. M., Scoutris, C., Keutmann, M. K., Stein, S. C. et al. (2008). Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *Am.Surg.*, 74, 253-259.
  - Patrick, P. D., Blackman, J. A., Mabry, J. L., Buck, M. L., Gurka, M. J., & Conaway, M. R. (2006). Dopamine agonist therapy in low-response children following traumatic brain injury. *Journal of Child Neurology*, 21, 879-885.
  - Pelosi, P., Brazzi, L., & Gattinoni, L. (2002). Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir.J.*, 20, 1017-1028.
  - Perez-Barcelona, J., Barcelo, B., Homar, J., Abadal, J. M., Molina, F. J., de la, P. A. et al. (2005). [Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients]. *Neurocirugia.(Astur.)*, 16, 5-12.
  - Perez-Barcelona, J., Llompert-Pou, J. A., Homar, J., Abadal, J. M., Raurich, J. M., Frontera, G. et al. (2008). Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 12, R112.
  - Peri, C. V., Shaffrey, M. E., Farace, E., Cooper, E., Alves, W. M., Cooper, J. B. et al. (2001). Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome. *Brain Inj*, 15, 903-910.
  - Pierce, J. P., Lyle, D. M., Quine, S., Evans, N. J., Morris, J., & Fearnside, M. R. (1990). The effectiveness of coma arousal intervention. *Brain Inj*, 4, 191-197.
  - Polderman, K. H., Tjong Tjin, J. R., Peerdeman, S. M., Vandertop, W. P., & Girbes, A. R. (2002). Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med*, 28, 1563-1573.
  - Polin, R. S., Shaffrey, M. E., Bogaev, C. A., Tisdale, N., Germanson, T., Bocchicchio, B. et al. (1997). Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery*, 41, 84-92.
  - Qiu, W., Guo, C., Shen, H., Chen, K., Wen, L., Huang, H. et al. (2009). Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute post-traumatic brain swelling after severe traumatic brain injury. *Crit Care*, 13, R185.
  - Qiu, W., Shen, H., Zhang, Y., Wang, W., Liu, W., Jiang, Q. et al. (2006). Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J.Clin.Neurosci.*, 13, 995-1000.

- Qiu, W., Zhang, Y., Sheng, H., Zhang, J., Wang, W., Liu, W. et al. (2007). Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J.Crit Care*, 22, 229-235.
- Qureshi, A. I., Suarez, J. I., Bhardwaj, A., Mirski, M., Schnitzer, M. S., Hanley, D. F. et al. (1998). Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med.*, 26, 440-446.
- Rabinstein, A. A. (2006). Treatment of cerebral edema. *Neurologist.*, 12, 59-73.
- Rader, M. A., Alston, J. B., & Ellis, D. W. (1989). Sensory stimulation of severely brain-injured patients. *Brain Inj.*, 3, 141-147.
- Rea, G. L. & Rockswold, G. L. (1983). Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery*, 12, 401-404.
- Ren, H., Wang, W., & Ge, Z. (2001). Glasgow Coma Scale, brain electric activity mapping and Glasgow Outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol.*, 4, 239-241.
- Resnick, D. K., Marion, D. W., & Darby, J. M. (1994). The effect of hypothermia on the incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 34, 252-255.
- Rhind, S. G., Crmko, N. T., Baker, A. J., Morrison, L. J., Shek, P. N., Scarpelini, S. et al. (2010). Prehospital resuscitation with hypertonic saline-dextran modulates inflammatory, coagulation and endothelial activation marker profiles in severe traumatic brain injured patients. *J Neuroinflammation.*, 7, 5.
- Roberts, I. (2000). Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD000033.
- Roberts, I., Yates, D., Sandercock, P., Farrell, B., Wasserberg, J., Lomas, G. et al. (2004). Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 1321-1328.
- Rockoff, M. A., Marshall, L. F., & Shapiro, H. M. (1979). High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients. *Ann.Neurol*, 6, 194-199.
- Rockswold, G. L., Ford, S. E., Anderson, D. C., Bergman, T. A., & Sherman, R. E. (1992). Results of a prospective randomized trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J.Neurosurg.*, 76, 929-934.
- Rockswold, G. L., Solid, C. A., Paredes-Andrade, E., Rockswold, S. B., Jancik, J. T., & Quicquel, R. R. (2009). Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. *Neurosurgery*, 65, 1035-1041.
- Rockswold, S. B., Rockswold, G. L., Zaun, D. A., Zhang, X., Cerra, C. E., Bergman, T. A. et al. (2010). A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 112, 1080-1094.
- Sabsovich, I., Rehman, Z., Yunen, J., & Coritsidis, G. (2007). Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury. *Am.J.Crit Care*, 16, 82-85.
- Sahuquillo, J. & Arian, F. (2006). Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD003983.
- Salvatore, C., Marco, M., Antonio, R., Salvatore, I., & Eugenio, B. (2008). Combined internal uncusotomy and decompressive craniectomy for the treatment of severe closed head injury: experience with 80 cases. *J Neurosurg.*, 108, 74-79.
- Sanchez-Izquierdo-Riera, J. A., Caballero-Cubedo, R. E., Perez-Vela, J. L., mbros-Checa, A., Cantalapiedra-Santiago, J. A., & ted-Lopez, E. (1998). Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth.Analg.*, 86, 1219-1224.
- Saniova, B., Drobný, M., Kneslova, L., & Minarik, M. (2004). The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J.Neural Transm.*, 111, 511-514.
- Saul, T. G., Ducker, T. B., Salcman, M., & Carro, E. (1981). Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. *J.Neurosurg.*, 54, 596-600.
- Sawyer, E., Mauro, L. S., & Ohlinger, M. J. (2008). Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann.Pharmacother.*, 42, 247-252.
- Sayre, M. R., Daily, S. W., Stern, S. A., Storer, D. L., van Loveren, H. R., & Hurst, J. M. (1996). Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systolic blood pressure. *Acad.Emerg. Med*, 3, 840-848.
- Schalen, W., Sonesson, B., Messeter, K., Nordstrom, G., & Nordstrom, C. H. (1992). Clinical outcome and cognitive impairment in patients with severe head injuries treated with barbiturate coma. *Acta Neurochir. (Wien.)*, 117, 153-159.
- Schatzmann, C., Heissler, H. E., König, K., Klinge-Xhemajli, P., Rickels, E., Muhling, M. et al. (1998). Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir.Suppl*, 71, 31-33.
- Scholz, J., Bause, H., Schulz, M., Klotz, U., Krishna, D. R., Pohl, S. et al. (1994). Pharmacokinetics and effects on intracranial pressure of sufentanil in head trauma patients. *Br.J Clin.Pharmacol.*, 38, 369-372.
- Schulz-Stubner. (2006). Raising the head-of-bed by 30 degrees reduces ICP and improves CPP without compromising cardiac output in euvoletic patients with traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage: a practice audit. *European Journal of Anaesthesiology* 23, 177-179.
- Ref Type: Generic
- Schwartz, M. L., Tator, C. H., Rowed, D. W., Reid, S. R., Meguro, K., & Andrews, D. F. (1984). The University of Toronto head injury treatment study: a prospective,



- randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci.*, 11, 434-440.
- Shackford, S. R., Bourguignon, P. R., Wald, S. L., Rogers, F. B., Osler, T. M., & Clark, D. E. (1998). Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma*, 44, 50-58.
  - Shakur, H., Andrews, P., Asser, T., Balica, L., Boeriu, C., Quintero, J. D. et al. (2009). The BRAIN TRIAL: a randomised, placebo controlled trial of a Bradykinin B2 receptor antagonist (Anatibant) in patients with traumatic brain injury. *Trials*, 10, 109.
  - Shiozaki, T., Sugimoto, H., Taneda, M., Yoshida, H., Iwai, A., Yoshioka, T. et al. (1993). Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*, 79, 363-368.
  - Shohami, E., Novikov, M., & Bass, R. (1995). Long-term effect of HU-211, a novel non-competitive NMDA antagonist, on motor and memory functions after closed head injury in the rat. *Brain Res*, 674, 55-62.
  - Simma, B., Burger, R., Falk, M., Sacher, P., & Fanconi, S. (1998). A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med*, 26, 1265-1270.
  - Skoglund, T. S., Eriksson-Ritzen, C., Jensen, C., & Rydenhag, B. (2006). Aspects on decompressive craniectomy in patients with traumatic head injuries. *J.Neurotrauma*, 23, 1502-1509.
  - Smith, H., Sinson, G., & Varelas, P. (2009). Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit.Care*, 10, 166-172.
  - Smith, H. P., Kelly, D. L., Jr., McWhorter, J. M., Armstrong, D., Johnson, R., Transou, C. et al. (1986). Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg*, 65, 820-824.
  - Sorani, M. D., Morabito, D., Rosenthal, G., Giacomini, K. M., & Manley, G. T. (2008). Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J.Neurotrauma*, 25, 291-298.
  - Sperry, R. J., Bailey, P. L., Reichman, M. V., Peterson, J. C., Petersen, P. B., & Pace, N. L. (1992). Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology*, 77, 416-420.
  - Stein, D. G. (2008). Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res.Rev.*, 57, 386-397.
  - Stewart, L., Bullock, R., Rafferty, C., Fitch, W., & Teasdale, G. M. (1994). Propofol sedation in severe head injury fails to control high ICP, but reduces brain metabolism. *Acta Neurochir.Suppl (Wien.)*, 60, 544-546.
  - Stover, J. F. & Stocker, R. (1998). Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 54, 529-534.
  - Suarez, J. I. (2004). Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Cleve.Clin J Med*, 71 Suppl 1, S9-13.
  - Tateishi, A., Soejima, Y., Taira, Y., Nakashima, K., Fujisawa, H., Tsuchida, E. et al. (1998). Feasibility of the titration method of mild hypothermia in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Neurosurgery*, 42, 1065-1069.
  - Taylor, A., Butt, W., Rosenfeld, J., Shann, F., Ditchfield, M., Lewis, E. et al. (2001). A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv.Syst.*, 17, 154-162.
  - Thiagarajan, A., Goverdhan, P. D., Chari, P., & Somasunderam, K. (1998). The effect of hyperventilation and hyperoxia on cerebral venous oxygen saturation in patients with traumatic brain injury. *Anesth.Analg.*, 87, 850-853.
  - Thorat, J. D., Wang, E. C., Lee, K. K., Seow, W. T., & Ng, I. (2008). Barbiturate therapy for patients with refractory intracranial hypertension following severe traumatic brain injury: its effects on tissue oxygenation, brain temperature and autoregulation. *J Clin.Neurosci.*, 15, 143-148.
  - Tillett, J. M., Marmarou, A., Agnew, J. P., Choi, S. C., & Ward, J. D. (1993). Effect of continuous rotational therapy on intracranial pressure in the severely brain-injured patient. *Crit Care Med.*, 21, 1005-1011.
  - Timofeev, I., hyot-Fizelier, C., Keong, N., Nortje, J., Al-Rawi, P. G., Czosnyka, M. et al. (2008). Ventriculostomy for control of raised ICP in acute traumatic brain injury. *Acta Neurochir.Suppl*, 102, 99-104.
  - Tokutomi, T., Miyagi, T., Takeuchi, Y., Karukaya, T., Katsuki, H., & Shigemori, M. (2009). Effect of 35 degrees C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*, 66, 166-173.
  - Tokutomi, T., Morimoto, K., Miyagi, T., Yamaguchi, S., Ishikawa, K., & Shigemori, M. (2003). Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery*, 52, 102-111.
  - Tuettenberg, J., Czabanka, M., Horn, P., Woitzik, J., Barth, M., Thome, C. et al. (2009). Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure. *J Neurosurg.*, 110, 1200-1208.
  - Ucar, T., Akyuz, M., Kazan, S., & Tuncer, R. (2005). Role of decompressive surgery in the management of severe head injuries: prognostic factors and patient selection. *J.Neurotrauma*, 22, 1311-1318.
  - Violet, R., Albanese, J., Thomachot, L., Antonini, F., Bourgouin, A., Alliez, B. et al. (2003a). Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*, 31, 1683-1687.



- Vialet, R., Albanese, J., Thomachot, L., Antonini, F., Bourgooin, A., Alliez, B. et al. (2003b). Isovolum hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*, 31, 1683-1687.
- Wakai, A., Roberts, I., & Schierhout, G. (2005). Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst.Rev*, CD001049.
- Ward, J. D., Becker, D. P., Miller, J. D., Choi, S. C., Marmarou, A., Wood, C. et al. (1985). Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*, 62, 383-388.
- Warner, K. J., Cuschieri, J., Copass, M. K., Jurkovich, G. J., & Bulger, E. M. (2007). The impact of prehospital ventilation on outcome after severe traumatic brain injury. *J.Trauma*, 62, 1330-1336.
- Watson, N. F., Barber, J. K., Doherty, M. J., Miller, J. W., & Temkin, N. R. (2004). Does glucocorticoid administration prevent late seizures after head injury? *Epilepsia*, 45, 690-694.
- Werner, C., Kochs, E., Bause, H., Hoffman, W. E., & Schulte am, E. J. (1995). Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology*, 83, 721-726.
- Whyte, J., Katz, D., Long, D., DiPasquale, M. C., Polansky, M., Kalmar, K. et al. (2005). Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 86, 453-462.
- Williams, R. F., Magnotti, L. J., Croce, M. A., Hargraves, B. B., Fischer, P. E., Schroepfel, T. J. et al. (2009). Impact of decompressive craniectomy on functional outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma*, 66, 1570-1574.
- Wilson, S. L., Cranny, S. M., & Andrews, K. (1992). The efficacy of music for stimulation in prolonged coma - four single case experiments. *Clinical Rehabilitation*, 6, 181-187.
- Wilson, S. L., Powell, G. E., Brock, D., & Thwaites, H. (1996). Vegetative state and responses to sensory stimulation: an analysis of 24 cases. *Brain Inj*, 10, 807-818.
- Winkelman, C. (2000). Effect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion pressures in traumatically brain-injured adults. *Am J Crit Care*, 9, 373-380.
- Wood, R. L., Winkowski, T. B., Miller, J. L., Tierney, L., & Goldman, L. (1992). Evaluating sensory regulation as a method to improve awareness in patients with altered states of consciousness: a pilot study. *Brain Inj*, 6, 411-418.
- Wright, D. W., Kellermann, A. L., Hertzberg, V. S., Clark, P. L., Frankel, M., Goldstein, F. C. et al. (2007). ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann.Emerg.Med.*, 49, 391-402, 402.
- Xiao, G., Wei, J., Yan, W., Wang, W., & Lu, Z. (2008). Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 12, R61.
- Yamamoto, T., Mori, K., & Maeda, M. (2002). Assessment of prognostic factors in severe traumatic brain injury patients treated by mild therapeutic cerebral hypothermia therapy. *Neurol.Res.*, 24, 789-795.
- Yan, Y., Tang, W., Deng, Z., Zhong, D., & Yang, G. (2010). Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia. *J Clin Neurosci*, 17, 196-200.
- Yang, X. F., Wen, L., Shen, F., Li, G., Lou, R., Liu, W. G. et al. (2008). Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 150, 1241-1247.
- Zabramski, J. M., Whiting, D., Darouiche, R. O., Horner, T. G., Olson, J., Robertson, C. et al. (2003). Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J.Neurosurg.*, 98, 725-730.
- Zafonte, R. D., Lexell, J., & Cullen, N. (2001). Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J.Head Trauma Rehabil.*, 16, 112-116.
- Zasler N.D., Katz D.I., & Zafonte R.D. (2007). *Brain Injury Medicine*. New York, New York: Demos Medical Publishing.

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Postura de la cabeza para el control de la presión intracraneal elevada después de una LCA .....	6
Tabla 2.	Propofol para el tratamiento de una LCA aguda .....	9
Tabla 3.	Manitol para el control de la PIC y la hipertensión después de una LCA .....	10
Tabla 4.	Midazolam para el tratamiento de una LCA aguda .....	14
Tabla 5.	Opiáceos para el tratamiento de las LCA agudas .....	15
Tabla 6.	Hiperventilación para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA .....	17
Tabla 7.	Drenaje de líquido cefalorraquídeo para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA .....	19
Tabla 8.	Barbitúricos para el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de una LCA .....	22
Tabla 9.	Craniectomía descompresiva para controlar la hipertensión intracraneal resistente después de una LCA ..	26
Tabla 10.	Solución salina hipertónica para el control de la hipertensión intracraneal después de una LCA .....	33
Tabla 11.	Terapia de rotación continua y posición en decúbito prono en el tratamiento agudo después de una LCA	38
Tabla 12.	Hipotermia para el tratamiento agudo de la hipertensión intracraneal después de una LCA .....	40
Tabla 12a.	Resumen de los estudios ECA de la hipotermia aguda después de una LCA .....	45
Tabla 12b.	Resumen de los ensayos no aleatorizados y no controlados sobre la hipotermia aguda después de una LCA .....	46
Tabla 13.	Oxígeno hiperbárico en las lesiones cerebrales adquiridas agudas .....	49
Tabla 14.	Corticosteroides para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y como neuroprotección después de una LCA .....	51
Tabla 15.	La progesterona en el tratamiento de las LCA agudas .....	54
Tabla 16.	Los antagonistas de la bradicinina como estrategia terapéutica aguda después de una LCA .....	55
Tabla 17.	El DMSO como estrategia terapéutica aguda después de una LCA .....	57
Tabla 18.	Los cannabinoides como estrategia de tratamiento agudo después de una LCA .....	59
Tabla 19.	La amantadina para favorecer el despertar del coma después de una LCA .....	60
Tabla 20.	Estimulación sensorial para el tratamiento de pacientes en coma o estado vegetativo después de una LCA .....	63
Tabla 20a.	Resumen de los estudios de estimulación sensorial para favorecer la salida del coma o del estado vegetativo después de una LCA .....	66
Tabla 21.	Musicoterapia y terapia musicocinética para pacientes en estado comatoso o vegetativo después de una LCA .....	68
Tabla 22.	Electroestimulación después de una LCA .....	70