



Artículo Valorado Críticamente

La hipotermia no mejora la evolución del traumatismo craneoencefálico grave pediátrico

Vicent Modesto.i Alapont. UCI pediátrica del Hospital Infantil "La Fe". València (España).

Correo electrónico: vicibego@telefonica.net.

María Aparicio Rodrigo, CS Entrevías, Área 1, Madrid (España).

Correo electrónico: maparicio.gapm01@salud.madrid.org

Términos clave en inglés: brain injuries; hypothermia; disabled children; persistent vegetative state; child mortality

Términos clave en español: traumatismos encefálicos; hipotermia; niños con discapacidad; estado vegetativo persistente; mortalidad infantil

Fecha de recepción: 7 de agosto de 2008

Fecha de aceptación: 9 de agosto de 2008

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 56 doi: vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.15.htm

Cómo citar este artículo

Modesto i Alapont V, Aparicio Rodrigo M. La hipotermia no mejora la evolución del traumatismo craneoencefálico grave pediátrico. Evid Pediatr. 2008; 4: 56

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.15.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La hipotermia no mejora la evolución del traumatismo craneoencefálico grave pediátrico

Vicent Modesto.i Alapont. UCI pediátrica del Hospital Infantil "La Fe". València (España).

Correo electrónico: vicibego@telefonica.net.

María Aparicio Rodrigo, CS Entrevías, Área 1, Madrid (España).

Correo electrónico: maparicio.gapm01@salud.madrid.org

Referencia bibliográfica: Hutchinson JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl Med.* 2008.358:2447-56.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: en los niños con traumatismo craneal grave (TC), el tratamiento con hipotermia iniciado en las primeras ocho horas del accidente y mantenido durante 24 horas no mejora el pronóstico neurológico a los seis meses, pudiendo aumentar la mortalidad.

Comentario de los revisores: el TC es causa frecuente de muerte y daño neurológico en la infancia. La eficacia del tratamiento con hipotermia en la encefalopatía hipóxico-isquémica en adultos y neonatos ha llevado a plantearse su utilidad en el TC grave. Este estudio demuestra que esta medida precoz no previene el daño cerebral y puede ser perjudicial. Por tanto se desaconseja su uso en las unidades de cuidados intensivos pediátricos para estos casos.

ABSTRACT

Authors's conclusions: in children with severe traumatic brain injury, hypothermia therapy started within eight hours after injury and continued for 24 hours does not improve neurological outcome six months later, and also may increase mortality.

Reviewer's commentary: traumatic brain injury is a frequent cause of death and brain damage in Childhood. The efficacy of hypothermia for the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy both in adult and neonates, has suggested that it could be useful for traumatic brain injury. This study shows that the early application of this procedure doesn't prevent brain damage and could be harmful. Therefore its use in the paediatric intensive care units is discouraged in these cases.

Resumen estructurado:

Objetivo: analizar si, en niños con traumatismo craneoencefálico grave (TCEg), el tratamiento con hipotermia corporal (HC) disminuye la incidencia de muerte (M) o daño neurológico (DN) a los seis meses del accidente.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado controlado, ciego y multicéntrico.

Emplazamiento: diecisiete unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIPs) en hospitales de Canadá, Inglaterra y Francia.

Población de estudio: criterios de inclusión: pacientes entre uno y 17 años con TCEg (definido como puntuación \leq ocho en la Escala de Coma de Glasgow [ECG], presencia de lesión cerebral aguda en la tomografía computarizada (TC) y necesidad de ventilación mecánica). Se excluyeron pacientes evaluados después de las primeras ocho horas desde el traumatismo, en shock refractario, con sospecha de muerte encefálica, con lesión no traumática, con parada cardíaca prolongada en el escenario del trauma, discapacidad neurológica grave previa al TCEg, lesión por arma de fuego, hematoma epidural agudo único en la TC, lesión medular alta o embarazo.

Intervención: los niños se asignaron, estratificados por centro y por edad (menores o mayores de siete años), de forma aleatoria (bloques balanceados de cuatro elementos) y con la secuencia de aleatorización oculta a dos grupos: grupo tratado con hipotermia (HT) en el que se inició el enfriamiento en las primeras ocho horas

tras el trauma mediante mantas térmicas de superficie manteniendo una temperatura central de 32'5°C durante 24 horas; posteriormente se inició un recalentamiento a una velocidad de 0'5°C cada dos horas. El grupo control (normotermia) se manejó a una temperatura de 37°C. El protocolo para enfriar, recalentar, manejar la presión intracraneal (PIC) y la presión de perfusión cerebral (PPC) se consensuó entre todos los centros participantes tras revisar la evidencia científica pertinente, y es superponible al que aconsejan las guías internacionales de práctica clínica (Brain Trauma Foundation).

Medición del resultado: variable principal: proporción de niños con mal resultado neurológico a los seis meses, definido como muerte, discapacidad neurológica grave o estado vegetativo persistente. Un psicólogo (cegado para el grupo asignado) midió el resultado neurológico mediante una escala de seis categorías habitualmente usada en la UCIP (Score Pediatric Cerebral Performance Category) al mes, tres, seis y 12 meses mediante entrevista telefónica. Los análisis de la variable principal también se realizaron ajustando mediante técnicas de estadística multivariable. Variables secundarias: mortalidad, medidas hemodinámicas y neurofisiológicas, tiempo de estancia en UCIP, uso de co-intervenciones y frecuencia de aparición de efectos adversos (hipotensión, infecciones, arritmias y alteraciones hidroelectrolíticas). Se aceptó como nivel de significación el 5%, para un contraste bilateral (P [Error I] = 0'05).

Resultados principales: se estudiaron 225 niños de los que 108 se asignaron al grupo HT y 117 al grupo control.

No hubo diferencias significativas en las características clínicas ni demográficas previas a la intervención entre ambos grupos. El grupo HT alcanzó una temperatura (media \pm desviación estándar) de 33.1 ± 1.2 °C hacia las 3.9 ± 2.6 horas tras el inicio del enfriamiento (que se comenzó a las 6.3 ± 2.3 horas del traumatismo). El tiempo necesario para el recalentamiento, tras las 24 horas de hipotermia, fue de 18 ± 14.9 horas. Durante el seguimiento se perdieron 20 niños (9% del total), seis (6%) en el grupo HT y 14 (12%) en el grupo control. Todos los análisis se hicieron por intención de tratar, y además se hizo un análisis de sensibilidad entre dos escenarios extremos: peor caso a favor del control y peor caso a favor del grupo HT. En el escenario favorable al control se encontró una peor evolución de los pacientes sometidos a hipotermia ($p = 0.001$). No se constató menor incidencia de mal resultado neurológico a los seis meses (riesgo relativo [RR] de mal resultado neurológico con hipotermia: 1.41; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.89 a 2.22; $p = 0.14$). En el análisis de las variables secundarias se demostró que la hipotermia producía un menor requerimiento de suero salino hipertónico ($p < 0.02$) y una menor frecuencia cardíaca en las primeras 24h del inicio de la intervención, mayor necesidad de drogas vasoactivas ($p < 0.001$), menor presión de perfusión cerebral (PPC) ($p < 0.001$), menor tensión arterial media (TAm) ($p < 0.001$) y más episodios de hipotensión entre las 25-72h del inicio de la intervención. La mortalidad ajustada (Cox) fue mayor en el grupo de hipotermia (Hazard Ratio: 2.36; IC 95%: 1.04 a 5.37; $p = 0.04$). En el análisis ajustado de subgrupos, la hipotermia produjo peor resultado neurológico en los niños mayores de siete años ($p = 0.06$) y en los pacientes cuya PIC había sido siempre inferior a 20 mmHg ($p = 0.03$).

Conclusión: en niños con TCEg, la hipotermia (T^a 33°C), iniciada en las primeras ocho h tras el traumatismo y mantenida durante 24 h, no mejora la evolución neurológica. Existen datos que sugieren que incluso podría ser perjudicial, además de dificultar el manejo intensivo de estos pacientes, sobre todo en la fase de recalentamiento (24-72 horas).

Conflicto de intereses: declarado, pero irrelevante.

Fuente de financiación: becas de diversas instituciones sanitarias oficiales de Quebec (Canadá) y París (Francia).

Comentario crítico:

Justificación: el TCE grave es la causa más frecuente de muerte más allá del año de vida en los países desarrollados. Su tratamiento intensivo ha disminuido la mortalidad pero ha aumentado la frecuencia de malos resultados neurológicos. La hipotermia, que parece ser efectiva en adultos con encefalopatía hipóxico-isquémica tras parada cardíaca^{1,2} y en recién nacidos con depresión neonatal severa^{3,4}, se propuso como medida terapéutica en el TCE grave con hipertensión endocraneal (HTE) resistente a la terapia de primer nivel (sedoanalgesia,

parálisis muscular y terapia hiperosmolar con manitol/salino hipertónico); pero los ensayos han demostrado su ineficacia en población adulta⁵. Dos ensayos previos en los que se estudió un total de 96 niños^{6,7}, parecían sugerir que la hipotermia era segura en el TCE pediátrico. Estos resultados justifican la importancia de este estudio.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio metodológicamente impecable. La pregunta está claramente establecida. Está bien aleatorizado, con la secuencia oculta, y ello crea dos cohortes superponibles antes de la intervención. Se evitó la co-intervención consensuando previamente los protocolos entre todos los centros participantes. Tiene una tasa baja de pérdidas, y el análisis se hizo por intención de tratar, aunque se añade un análisis de sensibilidad a las pérdidas entre los dos escenarios extremos. Dado que la proporción esperada de malos resultados en el grupo control es del 50%, se estimó que obtener una proporción del 30% en el grupo experimental (una diferencia del 20%) podría considerarse clínicamente importante. Para esta diferencia en la variable principal, el tamaño muestral elegido fijaba el poder del estudio en el 80% [$P(\text{Error II}) = 0.2$]. Dado que la diferencia en la variable de resultado principal no fue estadísticamente significativa, la probabilidad de errar afirmando la veracidad de la hipótesis nula (equivalencia entre hipotermia y normotermia) es sólo del 20%.

Interés o pertinencia clínica: muy probablemente con este ensayo se zanje la polémica que existe en la actualidad: en niños no se debería utilizar la hipotermia para el tratamiento del TCE grave. Como medidas de segundo nivel contra la HTE refractaria deben probarse sólo la hiperventilación profunda (siempre con control de la oxigenación cerebral), la craneotomía descompresiva y el coma barbitúrico.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este ensayo es de aplicación directa e inmediata en la práctica clínica habitual de las UCIP en nuestro país.

Bibliografía:

- 1.- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-56.
- 2.- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-63.
- 3.- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- 4.- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574-84.
- 5.- Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Hipotermia terapéutica

para el traumatismo de cráneo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

6.- Biswas AK, Bruce DA, Sklar FH, Bokovoy JL, Sommerauer JF. Treatment of acute traumatic brain injury in children with moderate hypothermia improves intracranial hypertension. *Crit Care Med.* 2002;30:2742-51.

7.- Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, Brockmeyer D, Beers SR, Brown SD et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery.* 2005;56:740-54.