

Efecto de la metilprednisolona por vía intravenosa sobre la mortalidad de los pacientes con traumatismo craneal

En los pacientes con traumatismo craneal, el tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa se asocia con un aumento absoluto de un 3% en el riesgo de muerte en los siguientes 14 días.

In patients with head injury, treatment with intravenous methylprednisolone is associated with an absolute increase of 3% in the risk of death within 14 days.

Artículo: CRASH trial collaborators. 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. 2004;364:1321-8.

Antecedentes: la reacción inflamatoria producida después de un traumatismo craneal puede contribuir a la degeneración neuronal¹ y, por tanto, el tratamiento con agentes antiinflamatorios podría ser beneficioso en los pacientes con esa patología. Aunque los corticosteroides se han empleado en el tratamiento del traumatismo craneal desde hace más de 30 años, únicamente algo más de 2.000 pacientes han sido incluidos en ensayos clínicos con asignación aleatoria que evaluarán el efecto de este tratamiento en la supervivencia de los pacientes con traumatismo craneal. Una revisión sistemática de los estudios publicados hasta 1996, y una revisión Cochrane de los estudios publicados hasta 1999 han mostrado una reducción no significativa en el riesgo de muerte con el empleo de corticoides que, en términos absolutos, fue de 1%-2%². Las implicaciones para la práctica y para la investigación derivadas de la mencionada revisión Cochrane fueron que existe una considerable incertidumbre sobre el efecto de los corticosteroides en el traumatismo craneal, lo que llevó a que las guías de práctica clínica no aconsejaran su uso en los enfermos con traumatismo craneoencefálico³. A pesar de ello

se han seguido utilizando ampliamente en numerosos centros.

Tras la revisión Cochrane mencionada, se propuso realizar un ensayo clínico con asignación aleatoria, de gran tamaño muestral, que permitiera resolver la incertidumbre sobre la eficacia de los corticosteroides en los enfermos con traumatismo craneal.

Objetivo: evaluar el efecto de la administración precoz de metilprednisolona durante 48 horas sobre la mortalidad de los pacientes con traumatismo craneal.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: doscientos treinta y nueve hospitales en 49 países.

Período de estudio: abril de 1999 a mayo de 2004.

Pacientes (tabla 1 y figura 1):

Criterios de inclusión: 1. Pacientes adultos (≥ 16 años) con traumatismo craneal de menos de 8 horas de evolución y *Glasgow Coma Score* (GCS) ≤ 14 . 2. El médico responsable del tratamiento está indeciso sobre tratar o no al paciente con corticoides.

Criterios de exclusión: pacientes en los que se piensa que los corticoides están claramente indicados o contraindicados.

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIII-FIS 02/8115.

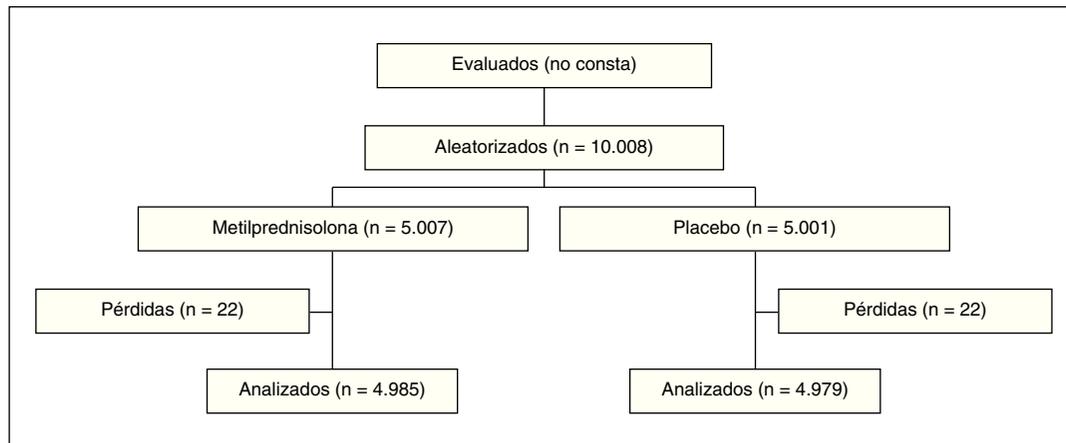
Tabla 1: Características generales

	Grupo metilprednisolona (n = 5.007)	Grupo placebo (n = 5.001)
Hombres (%)	81	81
Edad, años, (%)		
< 25 años	30	29
25-34 años	23	24
35-54 años	31	30
≥ 55 años	16	17
Glasgow Coma Score, puntos, (%)		
3-8	40	39
9-12	31	30
13-14	29	31
Lesiones extracraneales mayores, (%)	23	22
Hallazgos en la TAC craneal*, (%)		
Normal	23	22
Una o más hemorragias petequiales cerebrales	29	28
Obliteración del tercer ventrículo o de las cisternas basales	23	24
Hemorragia subaracnoidea	31	32
Desviación de línea media ≥ 5 mm	14	15
Hematoma no evacuado	27	27
Hematoma evacuado	12	13
Contusión cortical de diámetro > 1 cm	22	23

TAC: tomografía axial computarizada.

*En un 22% de pacientes en cada grupo no se realizó TAC craneal.

Figura 1

**Intervenciones que se comparan:**

Grupo metilprednisolona: 2 g de metilprednisolona diluidos en 100 ml que son administrados en infusión intravenosa continua durante 1 hora, seguidos de una dosis de mantenimiento de 0,4 g/hora durante 48 horas.

Grupo placebo: infusión de características externas similares.

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: muerte por cualquier causa en las siguientes 2 semanas tras el

traumatismo, y muerte o discapacidad a los 6 meses.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3): los autores han publicado rápidamente los resultados sobre la mortalidad a las 2 semanas, sin esperar a conocer los de discapacidad a los 6 meses, al considerar que estos resultados iniciales proporcionaban suficiente evidencia para desaconsejar el empleo de corticosteroides en los enfermos con traumatismo craneoencefálico. El cálculo del tamaño muestral fue de 20.000

Tabla 2: Mortalidad por cualquier causa en las 2 primeras semanas*

Grupo metilprednisolona	1.052/4.985 (21%)
Grupo placebo	893/4.979 (18%)
RR (IC 95%)	1,18 (1,09 a 1,27)
IRR (IC 95%)	17,7% (9% a 26,3%)
IAR (IC 95%)	3,2% (1,6% a 4,7%)
NNP (IC 95%)	32 (21 a 62)

*Los resultados fueron independientes de: a) el intervalo entre el traumatismo y el momento de la asignación aleatoria (≤ 1 hora, 1 a 3 horas, > 3 horas y ≤ 8 horas); b) el valor del *Glasgow Coma Score* (3-8, 9-12, 13-14); c) los hallazgos de tomografía computarizada, d) de la incidencia de lesiones extracraneales graves.

pacientes, pero el estudio se interrumpió cuando se habían reclutado 10.008 pacientes

tras un análisis intermedio en el que se demostró diferencia en la mortalidad entre los dos grupos.

La dosis de carga fue recibida por el 97,4% de los enfermos incluidos. El 82,8% recibieron al menos la dosis de 24 horas.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: UK Medical Research Council. Farmacia y Upjohn proporcionaron la metilprednisolona, así como ayuda económica para la preparación del placebo y las reuniones de los colaboradores. Ninguno de ellos participó en ninguna fase del estudio.

Tabla 3: Complicaciones en las primeras 2 semanas

	Grupo placebo (n = 5.001)	Grupo metilprednisolona (n = 5.007)
Ingreso en UCI (%)	50,2	49,9
Convulsiones (%)	7,6	8,7
Hematemesis o melena que requirieron transfusión (%)	1,6	1,3
Neumonía tratada con antibióticos (%)	12,4	13,4
Tratamiento antibiótico por otros motivos (%)	43	43
Infección de heridas con presencia de pus (%)	2,9	3,2
Neurocirugía (%)	20,4	20,8

Conclusiones de los autores: el tratamiento con metilprednisolona durante las siguientes 48 horas tras un traumatismo craneal no reduce la mortalidad a las 2 semanas. Se desconoce el motivo por el que el riesgo de muerte aumenta con el tratamiento con corticosteroides.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están en consonancia con los resultados del estudio.

Los autores del estudio desconocen el motivo por el que aumenta el riesgo de muerte con los corticoides. En este sentido, otros autores han sugerido que la aparición de hiperglucemia como consecuencia del tratamiento con corticoides (más allá de la encontrada frecuentemente en los enfermos con traumatismos graves), y la posible falta de control estricto puede haber influido en ese exceso de mortalidad⁴. No obstante, tal como señalan los autores del CRASH esta posible explicación no invalida las implicaciones para la práctica clínica del ensayo clínico.

Bibliografía

1. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:101-5.

2. Alderson P, Roberts I. Corticosteroides para el tratamiento de la lesión cerebral por trauma agudo. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

3. <http://www2.braintrauma.org/guidelines/index.php>.

4. Douglas IS. Possible explanations for the results of CRASH. *Lancet*. 2005;365:212. Author reply *Lancet*. 2005;365:213.