



REVISIÓN

Estado actual y perspectivas futuras en el manejo de la hipertensión intracraneal posterior a traumatismo craneoencefálico: craniectomía descompresiva, hipotermia terapéutica y barbitúricos

C.E. Escamilla-Ocañas^{a,*} y N. Albores-Ibarra^b^a Department of Neurology, Division of Vascular Neurology and Neurocritical Care, Baylor College of Medicine, Houston, TX, EE.UU.^b División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México

Recibido el 17 de febrero de 2020; aceptado el 4 de agosto de 2020

Accesible en línea el 14 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Traumatismo craneoencefálico;
Hipertensión intracraneal refractaria;
Craniectomía descompresiva;
Hipotermia terapéutica;
Barbitúricos

Resumen

Introducción: El aumento de la presión intracraneal se ha asociado a un pronóstico neurológico desfavorable y a un incremento en la mortalidad en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Tradicionalmente, las terapias para disminuir la presión intracraneal se administran utilizando un enfoque progresivo, reservando el uso de opciones más agresivas para los casos sin respuesta a intervenciones de primer nivel, o de hipertensión intracraneal refractaria.

Desarrollo: El valor terapéutico de las intervenciones de rescate para la hipertensión intracraneal, así como el momento adecuado para su uso ha sido debatido constantemente en la literatura. En esta revisión, discutiremos las principales opciones de tratamiento para la hipertensión intracraneal refractaria posterior a un traumatismo craneoencefálico grave en adultos. Tenemos la intención de llevar a cabo una revisión en profundidad de los ensayos controlados aleatorios más representativos sobre las diferentes intervenciones terapéuticas de rescate, incluyendo la craniectomía descompresiva, hipotermia terapéutica y barbitúricos. Además, discutiremos las perspectivas futuras de estas opciones de tratamiento.

Conclusiones: La evidencia parece mostrar que se puede reducir la mortalidad al utilizar estas intervenciones de rescate como terapia de último nivel, sin embargo, este beneficio viene acompañado de una discapacidad severa. La decisión de realizar o no estas intervenciones debe ser individualizada y centrada en el paciente. El desarrollo e integración de diferentes variables fisiológicas a través de monitorización multimodal es de suma importancia para poder proporcionar información pronóstica más sólida a los pacientes que enfrentan este tipo de decisiones.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ceescami@bcm.edu (C.E. Escamilla-Ocañas).<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.007>0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Traumatic brain injury;
Refractory intracranial hypertension;
Decompressive craniectomy;
Therapeutic hypothermia;
Barbiturates

Current status and outlook for the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: decompressive craniectomy, therapeutic hypothermia, and barbiturates

Abstract

Introduction: Increased intracranial pressure has been associated with poor neurological outcomes and increased mortality in patients with severe traumatic brain injury. Traditionally, intracranial pressure-lowering therapies are administered using an escalating approach, with more aggressive options reserved for patients showing no response to first-tier interventions, or with refractory intracranial hypertension.

Development: The therapeutic value and the appropriate timing for the use of rescue treatments for intracranial hypertension have been a subject of constant debate in literature. In this review, we discuss the main management options for refractory intracranial hypertension after severe traumatic brain injury in adults. We intend to conduct an in-depth revision of the most representative randomised controlled trials on the different rescue treatments, including decompressive craniectomy, therapeutic hypothermia, and barbiturates. We also discuss future perspectives for these management options.

Conclusions: The available evidence appears to show that mortality can be reduced when rescue interventions are used as last-tier therapy; however, this benefit comes at the cost of severe disability. The decision of whether to perform these interventions should always be patient-centred and made on an individual basis. The development and integration of different physiological variables through multimodality monitoring is of the utmost importance to provide more robust prognostic information to patients facing these challenging decisions.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipertensión intracraneal (HTIC) posterior a traumatismo craneoencefálico (TCE) se asocia con un aumento en la mortalidad y un mal pronóstico neurológico¹⁻³. El objetivo principal de la monitorización y manejo de la presión intracraneal (PIC) es permitir la detección oportuna de lesiones cerebrales secundarias y optimizar las intervenciones terapéuticas⁴. La PIC y la presión de perfusión cerebral son importantes factores contribuyentes al desarrollo de lesiones cerebrales secundarias y han sido asociados con la isquemia cerebral observada posterior a la lesión cerebral primaria, por lo cual influyen de manera importante en el pronóstico neurológico⁵⁻⁷.

Las más recientes guías de la «Brain Trauma Foundation» (BTF) recomiendan disminuir la PIC posterior a TCE, cuando los niveles se elevan por encima de 22 mmHg⁸. Las terapias de disminución de la PIC generalmente se administran utilizando un enfoque progresivo, reservando el uso de opciones más agresivas para los casos sin respuesta a intervenciones de primer nivel, o de HTIC refractaria⁹. Este enfoque escalonado es generalmente empírico e incluye estrategias como la sedación y analgesia, agentes hiperosmolares, drenaje de líquido cefalorraquídeo, hipocarbía inducida, barbitúricos, modulación de la temperatura y la cirugía descompresiva¹⁰.

La información sobre con qué frecuencia no se logra controlar la PIC mediante medidas de primer nivel, así como con qué frecuencia es necesario escalar las modalidades de tratamiento es escasa en la literatura^{11,12}. Recientemente se ha descrito una asociación con un pronóstico neurológico

desfavorable y un aumento en la mortalidad en pacientes que requieren de intervenciones más agresivas para el manejo de la PIC; sin embargo, estas medidas solo son necesarias en una minoría de los casos¹².

La utilidad de los umbrales tradicionales para el manejo de la PIC ha sido debatida recientemente, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) BEST-TRIP realizado en Sudamérica, no encontró diferencias en los resultados neurológicos al comparar el tratamiento guiado por PIC con el tratamiento guiado solamente por estudios de imagen y exploración neurológica, concluyendo que la atención enfocada en mantener la PIC a 20 mmHg o menos no es superior a la atención basada en imágenes y examen clínico¹³. Sin embargo, el consenso actual sobre esta conclusión es que este ensayo no probó realmente el valor de monitorizar la PIC, sino la eficacia de manejar la HTIC mediante 2 métodos distintos¹⁴. El impacto principal de BEST-TRIP ha sido promover un mayor número de investigaciones enfocadas en comprender el perfil clínico de los pacientes con TCE grave y qué tipo específico de pacientes podría beneficiarse de la monitorización de la PIC, argumentando la necesidad de un enfoque más integral e individualizado para estudios futuros^{15,16}.

El potencial valor terapéutico de las intervenciones más agresivas para la HTIC, así como el momento adecuado para su uso, se ha debatido constantemente. En esta revisión, discutiremos las principales opciones terapéuticas para la HTIC refractaria posterior a un TCE grave, nuestro enfoque será describir el rol actual y las perspectivas a futuro de la craniectomía descompresiva (CD), hipotermia terapéutica (HT) y los barbitúricos.

Craniectomía descompresiva

Existe evidencia importante que respalda a la CD como una terapia efectiva para controlar la PIC^{17–23}. La CD se puede dividir en dos tipos; primaria y secundaria, la CD primaria se describe como una intervención profiláctica para prevenir el potencial daño causado por el edema cerebral²⁰. La CD secundaria se lleva a cabo principalmente como una terapia de último nivel en casos refractarios al tratamiento médico, sin embargo, también ha sido utilizada, aunque en menor medida, de manera prematura en individuos con períodos menos sostenidos de HTIC²⁰.

Recientemente, 2 ECA, DECRA²¹ y RESCUEicp²², evaluaron el papel de la CD para el tratamiento de la HTIC posterior al TCE grave. Sus contrastantes resultados han sido objeto de debate sobre el momento óptimo y los efectos a largo plazo de la CD en el contexto de un TCE.

DECRA²¹ reportado en 2011, asignó aleatoriamente adultos con TCE a una CD bifrontal o manejo médico estandarizado, en cuanto los pacientes desarrollaran HTIC refractaria a terapias de primer nivel²¹. La descompresión quirúrgica se asoció con una PIC promedio más baja comparada con el tratamiento médico, además de una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad fue similar en los 2 grupos, sin embargo, un pronóstico neurológico desfavorable fue más común en el grupo quirúrgico comparado con el grupo de tratamiento médico²¹.

Este estudio ha sido criticado por distintas razones²³; primero, los criterios utilizados (PIC > 20 mmHg durante > 15 min en un lapso de 1 h y la resistencia únicamente a intervenciones de primer nivel) han sido considerados como insuficientes para indicar una intervención quirúrgica. En segundo lugar, el estudio excluyó a pacientes con masas intracraneales. Finalmente, la elección de la técnica quirúrgica (CD bifrontal) se ha considerado inapropiada por diferentes autores^{11,23}. A pesar de estas críticas, los resultados de DECRA son de gran relevancia, ya que proporciona evidencia convincente de que la CD bifrontal «neuroprotectora» indicada tempranamente no es superior al tratamiento médico para el TCE grave²⁴.

Más recientemente, se publicó RESCUEicp. En este estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a CD, en este caso, hemicraniectomía o craniectomía bifrontal o a tratamiento médico estandarizado, solo en casos en los que la PIC superara los 25 mmHg durante al menos 1 h hasta 12 h y fuera refractaria a intervenciones de primero y segundo nivel²².

De manera similar a DECRA, la CD se asoció con una reducción en la PIC en comparación con el manejo médico. Sin embargo, RESCUEicp encontró que la CD disminuyó significativamente la mortalidad en comparación al tratamiento médico; aunque este beneficio se vio acompañado de tasas más altas de discapacidad severa²². El estudio estimó que solo el 36% de los sobrevivientes a la CD tuvieron resultados neurológicos favorables a largo plazo²².

Entre algunas limitaciones identificadas en RESCUEicp se encuentran el no haber realizado un análisis en base a los diferentes tipos de cirugías realizadas. Además, de presentar una proporción relativamente alta de pacientes (37%) entrecruzados del grupo de tratamiento médico al

grupo quirúrgico debido al fracaso de la terapia médica para controlar la PIC^{11,22}.

Los resultados contrastantes observados entre DECRA y RESCUEicp pueden atribuirse a diferencias en su hipótesis, así como sus distintos criterios de inclusión/exclusión y protocolos terapéuticos. RESCUEicp tuvo como objetivo evaluar a la CD como un tratamiento de último nivel o de rescate, mientras que DECRA tuvo como objetivo evaluar a la CD como una opción más temprana. Si comparamos ambos ensayos, RESCUEicp incluyó pacientes con un umbral de PIC más alto y solo después de la resistencia a niveles terapéuticos más agresivos²⁵.

Una crítica importante con respecto RESCUEicp ha sido la definición de resultado neurológico favorable utilizada, en el que la «discapacidad superior severa» fue considerada como favorable²². Esto parece respaldar el uso de la CD en el contexto de un TCE grave, sin embargo, plantea algunos problemas éticos importantes²⁶. Primero, para justificar este cambio en la dicotomía tradicional de los resultados, los investigadores han preguntado a los sobrevivientes con discapacidad severa si lamentan haberse sometido al procedimiento y si, en retrospectiva, hubieran aceptado participar si existiera la posibilidad de saber el resultado final previo a realizar la cirugía. Estos estudios han demostrado un alto nivel de «consentimiento retrospectivo» y apoyan la categorización de la «discapacidad superior severa» como aceptable, sin embargo, una interpretación alterna es que estos pacientes se han adaptado a un nivel de discapacidad neurológica que anteriormente habrían considerado como inaceptable^{26–28}, y además podría existir otro tipo de pacientes en los que el nivel de discapacidad sería inaceptable desde la discusión inicial²⁸. Los resultados de DECRA y RESCUEicp exaltan nuestra responsabilidad ética con los pacientes que expresan de manera definitiva que considerarán inaceptable sobrevivir con una discapacidad severa²⁶.

Posterior a la conclusión de estos estudios, se debería utilizar un enfoque más holístico y basado en evidencia al manejar la HTIC en el TCE grave. A pesar de la información disponible, siguen existiendo muchas preguntas importantes por responder, la evidencia parece mostrar que la CD como una medida de último nivel puede reducir la mortalidad, sin embargo, esto se acompaña de un alto costo en cuanto a la independencia del paciente²⁹. La decisión de realizar o no realizar un CD siempre será un desafío, por lo tanto, una combinación de la información de estos dos estudios podría ser útil para generar una discusión centrada en el paciente con respecto a expectativas y resultados realistas²⁷.

Las guías más recientes del «BTF» no recomiendan la CD bifrontal en pacientes con TCE grave con lesión difusa y elevación de la PIC a valores superiores a los 20 mmHg durante más de 15 min dentro de un periodo de 1 hora refractarios a las terapias de primer nivel, sin embargo, esta recomendación se realizó antes de la publicación de RESCUEicp y aún no existe una actualización⁸.

Ambos estudios llegaron a la conclusión de que el tratamiento dirigido por PIC no mejora los resultados a largo plazo, sin embargo, la pregunta sigue siendo si existe un subconjunto de pacientes que obtienen beneficios de la descompresión quirúrgica. Es en este sentido que la utilización

de la monitorización multimodal (MMM) puede ser útil²⁶, los modelos que integran diferentes variables fisiológicas han mostrado una mayor capacidad predictiva que los umbrales de PIC tradicionales, estos métodos podrían utilizarse en la toma de decisiones y podrían proporcionar información específica e individualizada a los pacientes³⁰⁻³².

Hipotermia terapéutica

La HT ha sido considerada como una estrategia de tratamiento atractiva para el TCE grave, ya que confiere diversos beneficios teóricos, incluida la capacidad de reducir la PIC, aumentar la presión de perfusión cerebral, reducir el consumo de oxígeno cerebral, reducir las concentraciones de neurotransmisores excitatorios y mediadores inflamatorios, además de posiblemente mantener la integridad de la barrera hematoencefálica³³. Los estudios animales utilizando esta modalidad mostraron resultados prometedores, sin embargo, esto no se mantuvo en estudios clínicos posteriores³³⁻³⁵.

Los ECA en HT se han abordado de dos maneras: HT a corto y largo plazo. En 2001, el estudio NABIS:H³⁶ evaluó la HT a corto plazo como una posible estrategia neuroprotectora, los pacientes iniciaron tratamiento de HT dentro de las primeras 6 h posteriores al TCE y se mantuvo por un periodo de 48 h. Este ensayo no encontró diferencias entre los grupos hipotérmico y normotérmico, una de sus críticas importantes se debió a diferencias significativas en las tasas de éxito entre los diferentes centros participantes^{36,37}. Subsecuentemente, NABIS: H-II³⁸ intentó trabajar en las críticas a NABIS:H, por lo cual se limitó la participación a centros especializados y con experiencia en HT. En este estudio, los pacientes se sometieron a HT dentro de las primeras 2,5 h posteriores al TCE y de igual manera se mantuvo durante 48 h. El estudio fue finalizado anticipadamente ya que no hubo diferencias entre los grupos hipotérmico y normotérmico³⁸. Además, se encontró que el grupo de HT mostró niveles de PIC más altos que el grupo normotérmico, se ha teorizado que esto podría deberse a un «rebote» en la PIC debido a la corta duración de la HT.

Adicionalmente, en un análisis de subgrupos se encontró que la HT podría ser de utilidad en pacientes con hematomas intracerebrales³⁸, este hecho está bajo estudio en el ECA HOPES, el cual aún se encuentra activo.

NABIS: H y NABIS: H-II sugieren que la HT a corto plazo no mejora el resultado neurológico, ni proporciona neuroprotección en el TCE grave, por lo tanto, para los estudios subsecuentes, la atención se enfocó en extender la duración de la HT más allá de 48 h³⁷.

En el estudio Eurotherm 3235 publicado en 2015³⁹, se enrolaron pacientes con HTIC resistente a intervenciones de primer nivel, incluso hasta 10 días después del TCE y fueron asignados a normotermia o HT, ambos grupos podían recibir medidas de segundo (manitol, soluciones hipertónicas, inotrópicos) o tercer nivel (barbitúricos o CD). La PIC fue similar en ambos grupos, sin embargo, un menor número de casos en el grupo de HT requirió terapias de segundo nivel, lo cual sugiere un mejor control de la PIC con el uso de HT⁴⁰. En un análisis interino se encontró que el grupo de HT presentó un mayor número de resultados neurológicos desfavorables,

además de un incremento en la mortalidad, por lo tanto, se decidió detener el estudio anticipadamente. Sin embargo no sabe con certeza si este aumento en la proporción de casos desfavorables tuvo relación con la HT o si estuvo relacionado a el mayor tiempo de evolución de la refractariedad misma. Las críticas a este ensayo argumentaron que no se controló el uso de intervenciones de segundo y tercer nivel en ninguno de sus grupos, además de que no se estudió la efectividad de la HT en casos con HTIC refractaria^{33,41,42}.

También en 2015, se publicó B-HYPO⁴³ en el que, del mismo modo, los pacientes se aleatorizaron a normotermia o HT posterior a un TCE severo. Este ensayo se distinguió por prolongar el tiempo de exposición a HT hasta al menos 72 h. El ECA se detuvo anticipadamente debido a un bajo reclutamiento y no se encontraron diferencias significativas en los resultados neurológicos o la mortalidad entre los 2 grupos, concluyendo que la HT prolongada no mejora la mortalidad posterior a un TCE severo⁴³.

Finalmente, POLAR⁴⁴ publicado en 2018, tuvo como objetivo determinar si la HT aplicada de manera profiláctica, temprana y sostenida (3 a 7 días) mejora el pronóstico neurológico a largo plazo. Este estudio concluyó que la HT profiláctica no mejoró el pronóstico neurológico a los 6 meses en comparación con la normotermia. Del mismo modo, el ensayo LTH-1, que aún se encuentra en desarrollo, tiene como objetivo determinar si la HT prolongada durante 5 a 14 días resulta en un mejor pronóstico a los 6 meses. La hipótesis central de este estudio es que, con periodos más prolongados de HT, el edema citotóxico y las cascadas de neurotoxicidad intracelulares podrían atenuarse^{35,45}.

Las guías más recientes de la BTF en 2017, no recomiendan el uso de HT profiláctica temprana (dentro de las primeras 2,5 h), a corto plazo (48 h después de la lesión) para mejorar el pronóstico neurológico en pacientes con TCE⁸, sin embargo, no ofrecen orientación sobre el uso de HT en casos con HTIC refractaria. Su publicación fue previa a la finalización de los estudios POLAR y LTH-1 y aún no se cuenta con una actualización.

Estos ensayos demuestran diferencias metodológicas importantes y no necesariamente proporcionan un mensaje unificado en contra del uso de la HT. Sin embargo, está claro que la producción de evidencia que recomiende la aplicación de HT temprana ha fallado⁴⁰. Actualmente, la HT no debería tener ningún rol de manera profiláctica o en pacientes con HTIC manejable con medidas de primer o segundo nivel, a menos que sea dentro del contexto de un ECA⁴⁰. En base a la evidencia actual, el uso de HT debe reservarse para casos en los que quedan pocas alternativas, como terapia de rescate y de último nivel, siendo esta la única indicación potencial para la HT hasta que tengamos los resultados del ensayo clínico aún en curso⁴⁰.

Barbitúricos

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar los efectos terapéuticos de los barbitúricos en el contexto de un TCE grave. Los barbitúricos deprimen el consumo de oxígeno cerebral, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral y causando una disminución proporcional de la PIC⁴⁶. Además de disminuir la PIC, se ha reportado una reducción de los aminoácidos

excitatorios, lo que podría disminuir la neuroexcitotoxicidad en el TCE⁴⁷, así como un aumento en la oxigenación parcial del tejido cerebral (PbtO2) con el uso de pentobarbital⁴⁸⁻⁵⁰.

Se han publicado 4 ECA evaluando el uso de barbitúricos para controlar la PIC posterior a un TCE grave en adultos. En 1984 Schwartz et al.⁵¹, reportaron un ensayo multicéntrico enfocado en comparar la efectividad del pentobarbital y el manitol para reducir la PIC, se incluyeron 59 pacientes con TCE grave y HTIC. En este ensayo, se administró pentobarbital lo antes posible posterior al desarrollo de HTIC. Los autores encontraron que la efectividad del pentobarbital para disminuir la PIC fue inferior a la del manitol, además no hubo diferencias significativas en la mortalidad al comparar ambos grupos después de un año⁵¹.

Ward et al.⁵², publicaron un ensayo similar evaluando el posible efecto neuroprotector de los barbitúricos al utilizarlos de manera temprana. Se aleatorizaron 53 pacientes con TCE que presentaran evidencia de hematoma intracraneal y con indicación de descompresión quirúrgica o cuya mejor respuesta motora fuera una postura anormal, a un grupo control o un grupo de pentobarbital. La HTIC se manejó con hiperventilación, drenaje de líquido cefalorraquídeo y manitol en todos los sujetos. En el grupo experimental, se administró el pentobarbital lo antes posible e independientemente del valor de la PIC. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al control de la PIC, la duración de la HTIC o la respuesta al tratamiento entre ambos grupos. No se identificaron diferencias en la mortalidad después de un año, además, el grupo con barbitúricos presentó una mayor tasa de hipotensión y sepsis. Concluyendo en contra del uso profiláctico de pentobarbital para TCE grave, sin embargo, su uso podría ser necesario como último recurso una vez que otros métodos de reducción de la PIC hayan fallado⁵².

Posteriormente, Eisenberg et al.⁵³ reportaron un ECA evaluando la efectividad de los barbitúricos exclusivamente en casos de HTIC refractaria a medidas de primer nivel. Se aleatorizaron 73 pacientes con HTIC refractaria después de una TCE grave a un grupo de control (medidas convencionales) o un grupo de barbitúricos (medidas convencionales y pentobarbital). Los resultados demostraron beneficios en cuanto al control de la PIC para aquellos tratados con pentobarbital, sin embargo, de todos los pacientes elegibles para aleatorización, solo el 12% cumplió con el umbral necesario de PIC para ser aleatorizados, por lo que los autores concluyeron que el pentobarbital puede ser efectivo cuando el resto de los métodos han fallado, sin embargo, solo es indicado para un subconjunto específico de pacientes⁵³.

En 2008, Pérez-Bárcena et al.⁵⁴ compararon los efectos del pentobarbital y tiopental para disminuir la PIC. Se aleatorizaron 44 sujetos con TCE grave e HTIC para recibir pentobarbital o tiopental en casos donde las medidas de primer nivel fallaron. Se logró controlar la PIC adecuadamente en 18% y 50% de los pacientes para el grupo de pentobarbital y tiopental, respectivamente. Los autores concluyeron que el tiopental parece ser más efectivo que el pentobarbital para controlar la HTIC refractaria, sin embargo, sugieren precaución al interpretar los resultados, ya que se encontraron diferencias en las características basales de los estudios de imagen entre ambos grupos, así como diferencias significativas en las dosis utilizadas entre los grupos, además el estudio no contaba con la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en los

resultados neurológicos⁵⁵. Cochrane realizó una revisión sistemática de los ECA estudiando los barbitúricos como parte del tratamiento para el TCE grave, la cual se ha actualizado periódicamente⁵⁶. Su última publicación en 2012 concluye que no existe evidencia suficiente para comprobar la utilidad de los barbitúricos en el TCE grave. Los barbitúricos son causa de hipotensión en uno de cada 4 pacientes, lo cual compensa cualquier efecto de disminución en la PIC⁵⁶. Actualmente, la BTF recomienda la administración de altas dosis de barbitúricos exclusivamente en casos de HTIC refractaria al tratamiento médico y quirúrgico máximo y en contra de su uso como agentes profilácticos. Además, se enfatiza la importancia de la estabilidad hemodinámica antes y durante la terapia con barbitúricos⁸.

Un reciente estudio retrospectivo analizó el uso de barbitúricos en pacientes con TCE en 13 centros europeos y encontró un uso de barbitúricos en menos del 20% de los pacientes, dentro de los cuales solo el 6% recibió dosis altas. El uso de barbitúricos en dosis altas se asoció con una disminución en la PIC, pero también causó inestabilidad hemodinámica, además, no se encontraron diferencias significativas en el pronóstico a largo plazo al comparar los grupos de barbitúricos y controles⁵⁷.

Un aspecto importante a considerar en la evaluación de los barbitúricos y su aplicación para el tratamiento del TCE deberían ser las diferencias observadas en su capacidad para disminuir la PIC en base a las características individuales del paciente, así como al tipo de lesión y el momento de administración. Cormio et al.⁴⁶ reportaron que un 15% de los pacientes en su cohorte tratados con barbitúricos no respondieron al tratamiento y un 40% solo respondieron parcialmente, una posible explicación para esto puede ser la amplia variación en el metabolismo cerebral entre pacientes y distintas regiones cerebrales⁴⁶. Además, se han descrito diferencias importantes en la oxigenación cerebral posterior a la administración de pentobarbital, aunque generalmente se observa un incremento del PbtO2, ciertos pacientes, con una fisiología cerebral más comprometida, podrían desarrollar una respuesta inversa y presentar una disminución del PbtO2⁵⁰.

El MMM mediante la incorporación de variables como el índice de reactividad de presión, el PbtO2 y el metabolismo cerebral puede ser una herramienta valiosa en la evaluación del tratamiento con barbitúricos y podría ayudar a determinar cómo responden los diferentes perfiles hemodinámicos, fisiopatológicos y cerebrales a la terapia con barbitúricos^{47,49,50}. Sin embargo actualmente, no todos los centros cuentan con las más óptimas pruebas y equipos de MMM.

Conclusión

Aunque todavía existen preguntas importantes por responder con respecto a estas 3 modalidades de tratamiento, la evidencia se inclina en contra de su uso como terapia profiláctica o neuroprotectora administrada de manera temprana. En el caso de la CD, sabemos que la mortalidad puede disminuir al utilizarse como terapia de último nivel, sin embargo, este beneficio ocurre a expensas de un incremento en el riesgo de discapacidad severa, por lo tanto, la

CD no se considera apropiado. En el caso de la HT se puede llegar a una conclusión similar a partir de la evidencia presentada. Es evidente que el uso temprano de la HT no resulta en beneficios, ni disminuye la mortalidad. Actualmente, la HT no debe tener ningún papel en el manejo del TCE, aunque podría ser potencialmente útil cuando se reserva para casos de HTIC refractaria o como la última opción del enfoque progresivo en el manejo del TCE grave^{38,40}.

Los barbitúricos tienen un papel importante como terapia de rescate para reducir la PIC, sin embargo, debido al alto número de efectos secundarios y la inestabilidad hemodinámica asociada a estos, las guías actuales recomiendan limitar su uso solo para casos refractarios, lo cual ha disminuido su uso globalmente^{8,57}. El último ECA evaluando la eficacia general de los barbitúricos fue realizado hace más de 25 años, por lo que ensayos adicionales para evaluar los efectos que estos tienen sobre la mortalidad y la calidad de vida podrían ser útiles, especialmente después de los últimos resultados observados con la CD e HT. Un enfoque más sofisticado que incluya el análisis de diferentes variables fisiológicas podría ayudar a explicar las diferentes respuestas entre tipos específicos de pacientes^{46,50,57}.

Es importante mencionar que estas modalidades no deben ser ignoradas ya que el número de terapias disponibles para la HTIC y el manejo del TCE grave siguen siendo limitadas. En general, creemos que, según la evidencia disponible en la actualidad, estas modalidades deberían permanecer únicamente como terapias de rescate y su uso clínico debería limitarse a pacientes sin respuesta al resto de las opciones disponibles. Una lección importante de estos ECA es que los umbrales tradicionalmente utilizados para la monitorización de la PIC deben ser reconsiderados, además el desarrollo e integración de diferentes variables fisiológicas a través del MMM es de suma importancia para el futuro estudio del manejo de la HTIC y el TCE grave.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:813–21.
2. Marmou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg*. 1991;75:s59–66.
3. Ballesteri M, Czosnyka M, Hutchinson P, Steiner LA, Hiler M, Smielewski P, et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*. 2006;4:8–13.
4. Kawoos U, McCarron RM, Auken CR, Chavko M. Advances in intracranial pressure monitoring and its significance in managing traumatic brain injury. *Int J Mol Sci*. 2015;16:28979–97.
5. Roh D, Park S. Brain multimodality monitoring: Updated perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:56.
6. Makarenko S, Griesdale DE, Gooderham P, Sekhon MS. Multimodal neuromonitoring for traumatic brain injury: A shift towards individualized therapy. *J Clin Neurosci*. 2016;26:8–13.
7. Criterio G, Oddo M, Tacconne FS. Recommendations for the use of multimodal monitoring in the neurointensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:113–9.
8. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017;80:6–15.
9. Stocchetti N, Maas AI. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:2121–30.
10. Laskowitz D, Grant D. Chapter 15 Intracranial pressure monitoring and management'' ''Translational Research in Traumatic Brain Injury''. Boca Raton (FL). 2016. CRC Press/Taylor and Francis Group.
11. Smith M. Refractory intracranial hypertension: The role of decompressive craniectomy. *Anesth Analg*. 2017 [Publicación electrónica].
12. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Criterio G, Beretta L, Ghisoni L, et al. Refractory intracranial hypertension and ''second-tier'' therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2008;34:461–7.
13. Chestnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471–81.
14. Chestnut RM, Bleck TP, Criterio G, Classen J, Cooper DJ, Coplin WM, et al. A Consensus-based interpretation of the benchmark evidence from South American trials: Treatment of intracranial pressure trial. *J Neurotrauma*. 2015;32:1722–4.
15. Le Roux P. Intracranial pressure after the BEST TRIP trial: a call for more monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:141–7.
16. Lazaridis C, Robertson CS. The role of multimodal invasive monitoring in acute traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:509–17.
17. Abou El Fadl MH, O'Phelan KH. Management of traumatic brain injury: An update. *Neurol Clin*. 2017;35:641–53.
18. Kolias AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Decompressive craniectomy: past, present and future. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:405–15.
19. Timofeev I, Czosnyka M, Nortje J, Smielewski P, Kirkpatrick P, Gupta A, et al. Effect of decompressive craniectomy on intracranial pressure and cerebrospinal compensation following traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008;108:66–73.
20. Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EB, Amorim RL, Teixeira MJ, Valbuza JS, de Oliveira MM, et al. Decompressive craniectomy: a meta-analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2012;117:589–96.
21. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al., DECRA trial investigators Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Eng J Med*. 2011;364:1493–502.
22. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. RESCUEicp Trial Collaborators Trial of decompressive craniectomy for intracranial hypertension. *N Eng J Med*. 2016;375:1119–30.
23. Sahuquillo J, Martinez-Ricarte F, Poca MA. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury after the DECRA trial Where do we stand? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:101–6.
24. Kolias AG, Adams H, Timofeev I, Czosnyka M, Corteen EA, Pickard JD. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: developing the evidence base. *Br J Neurosurg*. 2016;30:246–50.
25. Sharma R, Garg K. Letter: role of decompressive craniectomy in traumatic brain injury- How much wiser are we after randomized evaluation of surgery with craniectomy for uncontrollable elevation of intracranial pressure trial? *Neurosurgery*. 2017 [Publicación electrónica].

26. Honeybul S, Ho KM, Lind CRP, Gillet GR. The current role of decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2017;43:11–5.
27. Honeybul S, Gillet GR, Ho KM, Janzen C, Kruger K. Is life worth living? Decompressive craniectomy and the disability paradox. *J Neurosurg*. 2016;125:775–8.
28. Honeybul S, Ho KM, Gillet GR, Lind CR, O'Hanlon S. Futility and neurotrauma: can we make objective assessment? *Med J Aust*. 2012;196:531–3.
29. Honeybul S, Gillet G, Ho K, Lind C. Ethical considerations for performing decompressive craniectomy as a life-saving intervention for severe traumatic brain injury. *J Med Ethics*. 2012;38:657–61.
30. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, et al. Patient-specific thresholds for intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2014;120:893–900.
31. Lazaridis C, Smielewski P, Menon DK, Hutchinson P, Pickard JD, Czosnyka M. Patient-specific thresholds and doses of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;122:117–20.
32. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus*. 2007;22:E10.
33. Shaefi S, Mittel AM, Hyam JA, Boone MD, Chen CC, Kasper EM. Hypothermia for severe traumatic brain injury in adults: Recent lessons from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*. 2016;7:103 [eCollection].
34. Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Hayes RL. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11:114–21.
35. Dietrich WD. The importance of brain temperature in cerebral injury. *J Neurotrauma*. 1992;9(Suppl 2):S475–85.
36. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCaulkey S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Eng J Med*. 2001;344:556–63.
37. Ahmed AI, Bullock MR, Dietrich WD. Hypothermia in traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27:489–97.
38. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe traumatic brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomized trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:131–9.
39. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Eng J Med*. 2015;373:2403–12.
40. Lazaridis C, Robertson CS. Hypothermia for increased intracranial pressure: Is it dead? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:78.
41. O'Leary R, Hutchinson PJ, Menon D. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Eng J Med*. 2016;374:1383–4.
42. Lazaridis C. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Eng J Med*. 2016;374:1384.
43. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y, Brain-Hypothermia Study Group. Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma*. 2015;32:422–9.
44. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, Bernard S, Cameron PA, Pili-Floury S, et al. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: The POLAR randomized controlled trial. *JAMA*. 2018;320:2211–20.
45. Kramer C, Freeman WD, Larson JS, Hoffman-Snyder C, Wellik KE, Demaerschalk BA, et al. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2012;18:173–7.
46. Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, Robertson CS. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma*. 1999;16:927–36.
47. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Cormio M, Robertson CS. Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma*. 1996;13:549–56.
48. McKinley BA, Parmley CL. Effects of injury and therapy on brain parenchyma pO₂, pCO₂, pH and ICP following severe closed head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:177–82.
49. Thorat JD, Wang EC, Lee KK, Seow WT, Ng I. 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*. 2008;15:143–8.
50. Chen HI, Malhorta NR, Oddo M, Heuer GG, Levine JM, LeRoux PD. Barbiturate infusion for intractable intracranial hypertension and its effect on brain oxygenation. *Neurosurgery*. 2008;63:880–6.
51. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: A prospective randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci*. 1984;11:434–40.
52. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choi SC, Marmarou A, Wood C, et al. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*. 1985;62:383–8.
53. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD. High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*. 1988;69:15–23.
54. Pérez-Bárcena J, Llopart-Pou JA, Homar J, Abadal JM, Raurich JM, Fontera G, et al. Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2008;12:R112.
55. Bassin SL, Bleck TP. Barbiturates for the treatment of intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Crit Care*. 2008;12:185.
56. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Dec12:12.
57. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J, et al. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma*. 2013;30:23–9.