



EDITORIAL

Crash 3. Un nuevo esfuerzo internacional para el manejo de la lesión cerebral hemorrágica traumática

Crash 3. A new international effort in the management of traumatic hemorrhagic brain damage

M.A. Muñoz-Sánchez, J.J. Egea-Guerrero* y F. Murillo-Cabezas, en representación del Spanish CRASH-3 Collaborators

UGC Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

A pesar de los avances observados, en las últimas décadas, en la monitorización, diagnóstico y tratamiento del traumatismo craneoencefálico grave (TCEG), que se han traducidos en un descenso de la mortalidad en los países desarrollados, todavía un 50% de los pacientes hospitalizados por un TCEG experimentan secuelas significativas a lo largo de su vida¹. La probabilidad de fallecer o sufrir secuelas depende, en gran manera, de la cantidad de tejido cerebral destruido, el cual, a su vez, viene determinado por la extensión de la lesión primaria, originada por la magnitud del impacto biomecánico, y por las distintas causas de lesión cerebral secundaria que inexorablemente empeoran el resultado final².

Las lesiones hemorrágicas, hematomas intraaxiales o extraaxiales, acontecen en un 50% de los TCEG y tienen gran impacto en el resultado final. Generalmente, las lesiones extraaxiales, hematomas subdurales y epidurales, están presentes en la primera tomografía craneal computarizada (TC) tras el traumatismo, suelen ser unilaterales, y, en su mayoría, son quirúrgicamente evacuables. Por el contrario, las lesiones intraaxiales, en forma de hematomas intraparenquimatosos o contusiones hemorrágicas, pueden ser múltiples, suelen aumentar de tamaño o aparecer nuevas lesiones en áreas contiguas o distantes en las primeras horas

o días, y son difícilmente abordables quirúrgicamente³. Se ha documentado que hasta en un 50% de las ocasiones las lesiones hemorrágicas aumentan en las horas posteriores al ingreso en el hospital⁴. Servadei et al.⁵ observaron que en el 16% de los TCEG sin lesiones masas que mostraron empeoramiento en la TC sucesiva, el 74% presentaba una lesión nueva hemorrágica ausente en la TC de ingreso. No obstante, lo más significativo del aumento, o aparición, de las lesiones hemorrágicas es el deterioro neurológico que provocan y su impacto negativo en el pronóstico vital y funcional⁶.

El mecanismo más aceptado para la expansión de las lesiones hemorrágicas es la pérdida continuada de sangre a través de la disrupción de los vasos sanguíneos acaecida en el momento del traumatismo. Recientemente se plantea un nuevo mecanismo⁷ que explicaría la progresión hemorrágica de la lesión inicial, o la aparición de nuevas lesiones, por una alteración tardía de la microvasculatura cerebral secundaria a un proceso molecular que el impacto primario pondría en marcha. La presencia concomitante de una coagulopatía, latente o claramente demostrable, sería responsable de la hemorragia continua justificando la búsqueda de estrategias para normalizar la coagulación⁸. Hasta el momento no ha podido demostrarse fehacientemente la relación entre alteración de la coagulación y aparición o aumento tardío de hemorragia cerebral en el TCEG. No obstante, Allard et al.⁹ observaron progresión de la hemorragia en el 80% de los pacientes con algún trastorno de la coagulación frente a un 36% en los que no presentaron alteración en este parámetro.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: juanjoegea@hotmail.com, juanj.egea.sspa@juntadeandalucia.es (J.J. Egea-Guerrero).

Con el fin de normalizar la coagulación e interrumpir el progreso hemorrágico en el TCEG, Zaaroor et al.¹⁰ emplearon factor VII recombinante, en 12 pacientes, con éxito relativo en la disminución del desarrollo de la lesión hemorrágica; el escaso número de pacientes no permitió sacar conclusiones. Posteriormente, un ensayo clínico con este mismo fármaco, que estudiaba su eficacia en el hematoma cerebral traumático, no pudo demostrar ni disminución de la mortalidad ni de la tasa de progresión en el crecimiento del hematoma, entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento, con ninguna de las dosis ensayadas¹¹. Por otra parte, en otro grupo de pacientes con hemorragias graves, en concreto traumatizados y periquirúrgicos, el factor VII recombinante produjo tasas de complicaciones trombóticas en más del 6%, fundamentalmente en el territorio arterial¹². A ello debe añadirse el alto coste de este fármaco que lo torna inasequible para muchos países en la actualidad.

Por el contrario, el ácido tranexámico, un antifibrinolítico barato y ampliamente utilizado, disminuyó significativamente la mortalidad en pacientes traumatizados con shock hemorrágico^{13,14}, sin aumento adicional de complicaciones trombóticas. Con un subgrupo de TCE, de los traumatizados en riesgo o con hemorragia extracraneal significativa de este mismo ensayo clínico, se realizó un estudio, casos y controles anidados en la cohorte, cuyo objetivo primario era evaluar si el ácido tranexámico disminuía el crecimiento de la hemorragia intracraneal¹⁵. La investigación incluyó 133 TCE en el brazo de tratamiento y 137 en el grupo placebo. Los autores observaron a las 48 h del traumatismo en el grupo tratado, tras ajustar por edad, nivel de conciencia y volumen inicial de la hemorragia, que el volumen medio total de crecimiento del hematoma intracraneal fue 3,8 ml menor que en grupo placebo, siendo destacable que la mortalidad fuese menor en el grupo tratado (11 frente a 18%). Asimismo, en el grupo tratado resultó inferior la tasa de nuevas lesiones focales isquémicas que pudiesen atribuirse al fármaco hemostático (5 frente a 9%).

Estos promisorios resultados han propiciado que se haya propuesto un nuevo ensayo clínico, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico e internacional, en pacientes con TCE con escala de Glasgow < 12 puntos y lesión intracraneal hemorrágica. Su objetivo primordial es conocer si la administración precoz de ácido tranexámico mejora el pronóstico de estos pacientes. Este estudio, denominado Crash 3 (información disponible en <http://crash3.lshtm.ac.uk>), está actualmente en fase de selección de nuevos centros investigadores. Hasta el momento, 8 centros hospitalarios españoles, entre ellos el nuestro, se han adherido al proyecto de investigación. Consideramos que este ensayo clínico constituye una oportunidad para contribuir altruistamente al avance del conocimiento médico, en una afección que dispone de un exiguo arsenal terapéutico. Además, permitirá la inclusión de las unidades españolas que tratan TCE graves y moderados, si lo desean, en una red de investigación internacional consolidada y prestigiosa, CRASH Trial Collaborators, cuyos resultados son admitidos para publicación en las revistas científicas más prestigiosas^{13,15}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, Jones P, Steiner C. Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2008;23:123–31.
2. Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA, Rincón-Ferrari MD, Martín-Rodríguez JF, Amaya-Villar R, García-Gómez S, et al. The prognostic value of the temporal course of S100 beta protein in post-acute severe brain injury: A prospective and observational study. *Brain Inj.* 2010;24:609–19.
3. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. *J Neurosurg.* 2010;112:1139–45.
4. Narayan RK, Maas AI, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN, Marshall LF. Progression of traumatic intracerebral hemorrhage: a prospective observational study. *J Neurotrauma.* 2008;25:629–39.
5. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, et al. The value of the "worst" computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. *European Brain Injury Consortium. Neurosurgery.* 2000;46:70–5.
6. Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: a prognostic study. *BMC Emerg Med.* 2009;9:15.
7. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma.* 2012;29:19–31.
8. Van Beek JG, Mushkudiani AN, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, Lu J, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:315–28.
9. Allard CB, Scarpelini S, Rhind SG, Baker AJ, Shek PN, Tien H, et al. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma.* 2009;67:959–67.
10. Zaaroor M, Soustiel JF, Brenner B, Bar-Lavie Y, Martinovitz U, Levi L. Administration off label of recombinant factor-VIIa (rFVIIa) to patients with blunt or penetrating brain injury without coagulopathy. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:663–8.
11. Narayan RK, Maas AI, Marshall LF, Servadei F, Skolnick BE, Tillinger MN. Recombinant factor VIIa in traumatic intracerebral hemorrhage: results of a dose-escalation clinical trial. *Neurosurgery.* 2008;62:776–86.
12. Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo Moreno A, Leal Noval SR. Alternativas terapéuticas en la hemorragia masiva. *Med Intensiva.* 2012;36:496–503.
13. CRASH-2 trial collaborators Shaker H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
14. Muñoz-Sánchez A, Murillo-Cabezas F. El ácido tranexámico disminuye la mortalidad del shock hemorrágico traumático. *Med Intensiva.* 2011;35:286–7.
15. Crash-2 trial: Collaborators. Intracranial Bleeding Study. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ.* 2011;343:d3795.