

**EFICACIA DE LA PROGESTERONA EN EL MANEJO AGUDO DEL  
TRAUMA CRÁNEO ENCEFÁLICO MODERADO Y GRAVE: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS DE ENSAYOS CLINICOS  
ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS**

**EDGAR PRECIADO MESA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO QUIRÚRGICO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGÍA  
CARTAGENA DE INDIAS**

**2015**

**EFICACIA DE LA PROGESTERONA EN EL MANEJO AGUDO DEL  
TRAUMA CRÁNEO ENCEFÁLICO MODERADO Y GRAVE: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS DE ENSAYOS CLINICOS  
ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS**

**EDGAR PRECIADO MESA  
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROCIRUGÍA**

**RUBÉN SABOGAL BARRIOS  
GABRIEL ALCALÁ CERRA  
ÁNGEL PATERNINA CAICEDO**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO QUIRÚRGICO  
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROCIRUGÍA  
CARTAGENA DE INDIAS**

**2015**

**NOTA DE ACEPTACIÓN**

---

---

---

---

---

**Presidente del Jurado**

**Jurado**

**Jurado**

**CARTAGENA DE INDIAS**

**4 DE JUNIO DE 2015**

**CARTAGENA, 29 DE MAYO DE 2015**

**DOCTORA**

**RITA MAGOLA SIERRA**

**JEFE DEPARTAMENTO DE POSTGRADO**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**L.**

**C.**

Cordial Saludo

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo de la estudiante de postgrado de Neurocirugía EDGAR PRECIADO MESA, bajo mi asesoría; el trabajo de título "Eficacia de la progesterona en el manejo agudo del trauma cráneo encefálico moderado y grave: Revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados".

Nota cualitativa: \_\_\_\_\_

Nota cuantitativa: \_\_\_\_\_

Atentamente

**RUBÉN SABOGAL BARRIOS**

**NEUROCIRUJANO - PROFESOR DE LA SECCIÓN DE NEUROCIRUGÍA**

**CARTAGENA, 29 DE MAYO DE 2015**

**SEÑORES**

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**L.**

**C.**

Cordial Saludo

Por medio de la presente autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado "Eficacia de la progesterona en el manejo agudo del trauma craneo encefálico moderado y grave: Revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados", sea digitalizado y colocado en la WEB en formato pdf para consulta de la comunidad científica.

**Atentamente**

**EDGAR PRECIADO MESA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo, como todos, ha requerido tiempo y esfuerzos intelectuales, físicos, económicos, sentimentales, entre otros. Todos ellos fuesen insostenibles si no existiesen fuertes pilares que sostengan las ganas de producir el resultado final. El más importante de ellos: mi familia; mi madre, mi padre, mis hermanos, y muy especialmente a mi amigo, Gabriel Alcalá Cerra, cuya ayuda fue fundamental para la ejecución de la presente investigación.

Al Dr. Ángel Paternina Caicedo, MD, Msc; por su asesoría desinteresada.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno declarado.

### **FINANCIACIÓN:**

- Universidad de Cartagena.

## **ARTICULO ORIGINAL**

# **EFICACIA DE LA PROGESTERONA EN EL MANEJO AGUDO DEL TRAUMA CRÁNEO ENCEFÁLICO MODERADO Y GRAVE: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS DE ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS.**

**Efficacy of progesterone for acute moderate or severe traumatic brain injury:  
Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.**

Preciado-Mesa Edgar (1)

Sabogal-Barrios Rubén (2)

Alcalá-Cerra Gabriel (3, 4)

Ángel Paternina-Caicedo (4, 5)

(1) Médico. Estudiante de postgrado. Departamento Quirúrgico. Sección de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(2) Médico. Especialista en Neurocirugía. Departamento Quirúrgico. Sección de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

(3) Médico. Especialista en Neurocirugía. Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario E.S.E ó CARI Alta Complejidad. Barranquilla. Colombia.

(4) Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias (CISNEURO). Cartagena. Colombia.

(5) Médico. Magister en Epidemiología. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

CORRESPONDENCIA: [edgarpre77@gmail.com](mailto:edgarpre77@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Varios estudios observacionales y ensayos clínicos han evaluado el efecto de los progestágenos en pacientes con trauma cráneo-encefálico; sin embargo, sus resultados han sido variables.

**Objetivo:** Determinar si el uso de progesterona es efectivo para disminuir la mortalidad y mejorar los desenlaces funcionales en pacientes con trauma cráneo-encefálico.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala de Jadad. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad y desenlaces funcionales. Los resultados se presentaron como riesgo relativo combinado con el intervalo de confianza del 95%. La calidad de la evidencia fue evaluada mediante las recomendaciones de la declaración GRADE.

**Resultados:** Un total de 7 ensayos clínicos (2492 pacientes) cumplieron los criterios de elegibilidad. El análisis combinado no mostró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad, RR 0,82 (IC95%, 0,61-1,11); y pobres desenlaces funcionales, medidos de acuerdo a la escala extendida de desenlaces de Glasgow, RR 0,95 (IC95%, 0,88-1,04). Sin embargo, hubo heterogeneidad estadísticamente significativa dentro de los desenlaces, así como efectos de estudios pequeños. La calidad global de la evidencia fue calificada como moderada.

**Conclusión:** El presente meta-análisis mostró que la administración de progesterona no se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o pobre desenlace funcional en pacientes con trauma cráneo-encefálico moderado o severo. Con base en estos hallazgos, la evidencia disponible no permite recomendar su uso clínico.

## PALABRAS CLAVES

trauma cráneo-encefálico Hormona; mortalidad; trauma cráneo-encefálico; progesterona; trauma cráneo-encefálico

## **SUMMARY**

**Introduction:** Several observational and randomized controlled trials had evaluated the effect of progestins in patients who suffer TBI; however their results have been quite variable.

**Objectives:** To determine whether the use of progestins after TBI is effective in decreasing mortality and improving functional outcomes.

**Methods:** A systematic review and meta-analysis was carried out according the PRISMA statement. Methodological quality was assessed through the Jadadø scale. Measured outcomes were mortality and functional outcomes. Results were presented as pooled relative risks, with 95% confidence intervals. The quality of the evidence was evaluated by the GRADE recommendations.

**Results:** A total of 7 randomized controlled trials (2492 patients) met the eligibility criteria. Pooled analyses showed that there was no statistically significant difference in the risk of mortality, RR 0.82 (CI 95%, 0.61-1.11); and poor functional outcomes measured by Glasgow Outcome Scale-Extended, RR 0.95 (CI 95%, 0.88-1.04). However, there was statistically significant heterogeneity within the outcomes, as well as small studies effects. The overall quality of evidence was graded as moderate.

**Conclusion:** This meta-analysis showed that the administration of PROG was not associated with a statistically significant reduction in the risk of mortality or poor functional outcomes in patients who suffer moderate or severe TBI. Considering these findings, currently available evidence does not allow to recommend its clinical use.

## **KEYWORD**

Hormone; mortality; neuroprotection; progesterone; traumatic brain injury



## INTRODUCCIÓN

El trauma cráneo-encefálico (TCE) es causado por un intercambio brusco de energía entre el medio externo y la bóveda craneana, capaz de producir alteraciones anatómicas, funcionales o mixtas, tanto en el cráneo como en su contenido; y es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en la población adulta en edad productiva(1).

En el tratamiento del TCE se han ensayado diferentes intervenciones clínicas y farmacológicas. Varios estudios comparativos han evaluado tanto la eficacia como la seguridad de varios grupos de fármacos, dentro de los que se incluyen corticoesteroides, ácido tranexámico, antagonistas de los receptores  $\beta$ , agentes estimulantes de la eritropoyesis, inhibidores de la reductasa hidroximetilglutaril-CoA (estatinas), entre otros(2-6); sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado utilidad en la práctica clínica.

Varios estudios han evaluado el papel de la progesterona en el tratamiento del TCE, proveyendo cada vez mayor evidencia acerca de sus potenciales mecanismos neuroprotectores durante la fase aguda del trauma(7,8). Aun cuando los efectos de la progesterona se reconocen principalmente por su acción sobre el ciclo reproductivo, también se han encontrado múltiples mecanismos que regulan procesos del tejido cerebral; entre las que se encuentran: modulación de la cognición, del estado de ánimo, neurogénesis, mielinización, la regeneración, protección de la barrera hemato-encefálica, reducción del edema cerebral, atenuación de la respuesta inflamatoria y de la velocidad de apoptosis neuronal(9-12).

Los efectos neuroprotectores de la progesterona se ejercen durante la segunda etapa del TCE, es decir, la lesión secundaria; mediante la modulación de citoquinas inflamatorias, GABA-érgicas, así como la expresión de las acuaporinas (A4), y del factor del complemento C5a(13,14). Hasta la actualidad, se reconocen varias vías de acción celular de la progesterona, mediadas por un grupo de receptores intracelulares, que incluyen los

nucleares clásicos RP-A y RP-B; así como las variantes de empalme de cada uno, el dominio transmembranal-7 (7TMPR ) y la asociada a la membrana 25-Dx RP (PGRMC1). Mediante estos receptores, inducen la regulación clásica de la expresión génica(10,15,16).

Los mecanismos anteriormente descritos, así como los estudios realizados en las últimas dos décadas, invitan a reconocer a la progesterona como una potencial herramienta farmacológica para el tratamiento de los pacientes con TCE; por lo que la mejor evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados debe ser analizada meticulosamente mediante técnicas estadísticas apropiadas para determinar su eficacia y por ende, su eventual aplicabilidad en la práctica clínica.

## **Materiales y Métodos**

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis siguiendo los lineamientos consignados en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(17). El protocolo de la presente revisión fue registrado el 31 de julio de 2013 en el Sistema PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) del Centro para las Revisiones y Diseminación del Instituto Nacional para la Investigación en Salud del Reino Unido (Center for Revisions and Dissemination of the National Institute for Health Research). El código de identificación asignado al protocolo fue: PROSPERO 2013; CRD42013005209)(18).

### *Búsqueda de la literatura.*

La búsqueda de la literatura fue realizada por dos revisores independientes (E.P.M. y G.A.C.) utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, the National Institutes of Health/National Library of Medicine Clinical Trials Registry, CENTRAL (The Cochrane Library), EMBASE, y LILACS. La búsqueda se realizó inicialmente inicial en septiembre de 2013 y se repitió en diciembre de 2014; sin el uso de restricciones o filtros

con respecto al idioma o año de publicación. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda, palabras clave y términos MeSH, en diferentes combinaciones: *traumatic brain injury*, *head injury*, *functional outcomes*, *sex hormone*, *mortality*, *morbidity*, *complication*, y *progesterone*.

Los títulos y resúmenes de los artículos detectados en la búsqueda inicial fueron revisados para identificar todos aquellos potencialmente relevantes. Se obtuvieron los textos completos de los artículos seleccionados. Se evaluaron los criterios de selección por parte de dos revisores independientes para determinar la aplicabilidad del estudio, y las discrepancias se resolvieron por consenso.

#### *Criterios de selección.*

Para ser incluidos, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: 1) ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo; 2) estudios en pacientes con edad igual o mayor a 18 años; 3) estudios que agrupaban al menos 10 sujetos en cada brazo de tratamiento; 4) pacientes con TCE moderado o severo (puntaje de 3 a 12 en la escala de coma de Glasgow que va desde 3 a 15, en la que los menores puntajes indican menor estado de consciencia; 5) asignación e inicio del tratamiento de estudio dentro de las 24 horas posteriores a la lesión(19,20); 6) seguimiento post-tratamiento mayor a 3 meses; 7) datos de mortalidad y/o desenlaces funcionales explícitamente reportados en ambos grupos.

Se excluyeron los estudios si: 1) eran estudios prospectivos no aleatorizados, retrospectivos, observacionales comparativos, observacionales no comparativos, series de casos o registros poblacionales; 2) estudios comparando combinaciones de drogas incluyendo la progesterona; 3) estudios en pacientes menores de 18 años de edad; 4) estudios incluyendo casos recurrentes; y 5) estudios en los que los datos referentes a los desenlaces funcionales y/o la mortalidad no podrían extraerse de la población.

### *Extracción de los datos.*

La extracción de los datos fue realizada por dos autores de forma independiente (E.P.M. y G.A.C.), quienes revisaron los textos completos de los estudios elegibles. Los datos fueron ingresados a una base de datos, incluyendo: año de publicación, criterios de selección, tamaño de la muestra, grupos de tratamiento, protocolo de tratamiento, tiempo de medición de los desenlaces y desenlaces. Las discrepancias fueron resueltas por discusión y consenso entre los revisores.

Los desenlaces del meta-análisis fueron mortalidad y pobre desenlace funcional. La mortalidad fue registrada como mortalidad por todas las causas, mientras que los desenlaces funcionales fueron divididos de manera dicotómica en buenos y pobres. Los pobres desenlaces funcionales fueron definidos como muerte o dependencia significativa para las actividades de la vida diaria (equivalente a un puntaje en la escala de Rankin modificada de 3 a 6; o en la escala de desenlaces extendidos de Glasgow de 1 a 4)(21). La equivalencia entre estas escalas ha sido previamente validada y utilizada en varios estudios observacionales, ensayos clínicos y meta-análisis (2,22,23).

### *Evaluación de la calidad metodológica.*

La calidad metodológica se evaluó independientemente por dos autores (E.P.M. y G.A.C.) utilizando la escala de Jadad (también conocida como escala de Oxford), la cual puntúa los estudios con base en; la descripción de la aleatorización (2 puntos), cegamiento (2 puntos) y consistencia de la información (1 punto)(24). Usando esta escala, el mínimo puntaje posible es 0 y el máximo es 5. Con el fin de clasificar los estudios, aquellos con puntaje igual o superior a 3 fueron considerados de alta calidad metodológica, tal como se han clasificado en meta-análisis previos (25).

### *Análisis de los datos.*

Se realizó el meta-análisis de los estudios que contenían los desenlaces de los pacientes con TCE moderado o severo, aleatoriamente tratados con progesterona o con placebo. Para el análisis comparativo se utilizó el paquete estadístico RevMan 5.0 (Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

Debido a que todos los análisis pre-establecidos incluían variables dicotómicas, todos los tamaños de los efectos se presentaron como estimados de riesgo relativo (RR) combinado, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

La evaluación de la heterogeneidad estadística se realizó utilizando la prueba estándar  $\chi^2$  y la estimación del estadístico  $I^2$ . El valor de  $I^2$  describe la proporción de la variación total en el estimado de un estudio sea debida a heterogeneidad entre cada uno de los estudios incluidos y no hayan sido ocasionados por un error de muestreo (26).

Para la estimación de la magnitud del efecto, se empleó el modelo de efectos aleatorizados para combinar los estudios estadísticamente heterogéneos (valor de  $P < 0,1$ ) y/o cuando el valor del estadístico  $I^2$  era mayor del 50%; de lo contrario, se utilizó el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel. Adicionalmente, la magnitud de la heterogeneidad se clasificó de acuerdo al valor del estadístico  $I^2$  en baja (0-30%), moderada (30-60%) y alta (mayor de 60%)(26). Las potenciales causas de heterogeneidad estadística fueron evaluadas mediante análisis de sub-grupos.

El análisis de sub-grupos se realizó para evaluar el impacto de la severidad de la lesión inicial en los efectos de la administración de progesterona. Para ello, se dividieron de forma dicotómica los sub-grupos de acuerdo al puntaje en la escala de coma de Glasgow, evaluada tras la reanimación; en TCE severo (8 puntos o menos) y moderado (9 a 12 puntos)(27). También se planteó, *a priori*, realizar un análisis de sub-grupo con base en el tiempo de seguimiento posterior a la lesión inicial y a la calidad metodológica.

Los potenciales sesgos de publicación fueron explorados inicialmente mediante la inspección visual de los gráficos en embudo. La evaluación formal de la asimetría de los gráficos en embudo se realizó mediante la prueba de Harbord, utilizando el paquete estadístico Stata (versión 13; StataCorp, Texas, E.E.U.U.). Esta prueba se recomienda para examinar e interpretar la asimetría de los gráficos en embudo, en meta-análisis de ensayos clínicos que involucran desenlaces dicotómicos(28). Si el valor de P obtenido en la prueba de Harbord fue menor de 0,1, se consideró que el efecto en el desenlace estuvo influenciado por resultados de estudios pequeños(29).

#### *Calidad de la evidencia para cada desenlace.*

La calidad de la evidencia se evaluó mediante las recomendaciones consignadas en la declaración del Grupo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation -GRADE- Working Group), utilizando el software GRADEprofiler (versión 3.6; McMaster University, Hamilton, ON, Canadá)(30).

## **Resultados**

#### *Búsqueda de la literatura.*

La búsqueda de la literatura permitió identificar 420 artículos que coincidían con los términos pre-establecidos. Tras la evaluación del resumen, el texto completo, descartar referencias duplicadas y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la evaluación cualitativa y cuantitativa un total de 7 ensayos clínicos (2492 sujetos), que evaluaban por lo menos alguno de los desenlaces del presente meta-análisis (tabla 1). Todos los estudios identificados fueron publicados entre los años 2007 y 2014(14,31-36).

Los resultados de la revisión de la literatura se presentan en la figura 1, y las características principales de los estudios, en la tabla 1.

Administración de progesterona.

Los protocolos de administración de la progesterona fueron variables. En el estudio Progesterone for the Treatment of Traumatic Brain Injury (PROTECT) (estudio fase II), la progesterona se administró mediante una dosis de carga inicial de 0,71 mg por kilogramo (mg/kg) de peso corporal dentro de la primera hora de tratamiento. Posteriormente, la velocidad de infusión se redujo, para administrar 0,5 mg/kg por hora por las siguientes 11 horas. En total, se suministraron 5 infusiones de 12 horas cada una, durante 3 días de tratamiento, a una velocidad horaria de 0,5 mg/kg(34). En el estudio PROTECT III la dosis de carga fue similar a la del PROTECT II, pero varió en la dosis de infusión continua, la cual se administró en una dosis de 0,05 mg/kg por hora, durante 71 horas. Posteriormente, la dosis se disminuía en 2,5 ml por hora cada 8 horas, para una duración total de tratamiento de 96 horas (35).

En el estudio SYNAPSE (Study of a Neuroprotective Agent, Progesterone, in Severe Traumatic Brain Injury - SYNAPSE- trial), la infusión de progesterona se inició por vía endovenosa con una dosis de carga de 0,71 mg/kg durante una hora, seguido por 0.5 mg/kg por hora durante las 119 horas subsiguientes (33).

En el estudio realizado por Aminmansour y cols. los pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos(31). Los pacientes del primer grupo de tratamiento se les administró 1 mg/kg de progesterona vía intramuscular cada 12 horas por 5 días, y además se les aplicó 5 g por kilogramo de peso corporal de vitamina D una vez al día, durante 5 días. Este estudio se incluyó debido a que analizó comparativamente dos grupos adicionales que eran adecuados para el meta-análisis. En uno de ellos, los pacientes recibieron 1 mg/kg de progesterona por vía intramuscular cada 12 horas por 5 días, y en el otro grupo recibieron placebo.

En el primer estudio desarrollado por Xiao y cols. los sujetos asignados al grupo de tratamiento recibieron 80 mg de progesterona vía intramuscular como dosis inicial y

luego, cada 12 horas por 5 días consecutivos(14). Sin embargo, en otro estudio subsecuente realizado por Xiao y cols, se administró a 1,0 mg/kg, por vía intramuscular, en reemplazo de la dosis fija de 80 mg(36).

En el diseño del estudio realizado por Shakeri y cols., los autores reportaron el uso de tabletas de medroxiprogesterona (1 mg/kg por sonda nasogástrica cada 12 horas por 5 días, en reemplazo de la vía endovenosa o intramuscular, debido a su alta biodisponibilidad, bajo costo y la concepción de que la vía entérica es menos mórbida en aquellos pacientes que pueden tolerarla(32). Los autores mencionaron que la dosis terapéutica se seleccionó con base en el estudio de Xiao y cols(36).

Las características detalladas de los estudios incluidos se describen en la Tabla 1.

#### *Resultados de la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos.*

Cuatro estudios se clasificaron de alta calidad de acuerdo a la escala de Jadad(33-36), y tres de baja calidad (Tabla 2)(14,31,32). Todos los estudios incluidos se describieron como aleatorizados, y seis de ellos utilizaron un método adecuado de aleatorización (14,32-36). El estudio de Aminmansour y cols. Usaron un método de aleatorización simple, el cual fue considerado inapropiado (31). Solamente tres estudios se describieron explícitamente como doble ciego, y usaron un método adecuado para cegamiento (33-35).

Los resultados detallados de la evaluación de la calidad utilizando la escala de Jadad se presentan en la tabla 2.

#### Resultados del meta-análisis.

*Mortalidad.* Los datos de mortalidad fueron reportados por siete estudios, los cuales incluyeron 2492 participantes (14,31-36). Cuatro estudios (33-36) que evaluaron este desenlace fueron considerados de alta calidad, y tres de baja calidad (14,31,32). En el

total de los ensayos clínicos se identificaron 238 muertes en los 1276 pacientes quienes recibieron progesterona (18,7%), en comparación con las 228 registradas en los 1216 pacientes que recibieron placebo (18,8%). El análisis combinado demostró que la administración de progesterona no alteró el riesgo de mortalidad: RR 0,82, (IC95%, 0,61-1,11; P = 0,21) (Fig. 2). El índice de heterogeneidad  $I^2$  fue del 56%.

*Pobre desenlace funcional.* Los datos referentes a los desenlaces funcionales fueron reportados por seis estudios, en los cuales participaron un total de 2384 pacientes. Cuatro de los estudios que evaluaron este desenlace fueron considerados de alta calidad (33-36), mientras que dos se clasificaron como estudios de baja calidad metodológica (14,31,32). En los seis ensayos clínicos que reportaron este desenlace, se identificaron 581 pacientes que presentaron pobres desenlaces funcionales al final del seguimiento de los 1222 pacientes que recibieron tratamiento con progesterona (47,5%), y en 568 de los 1162 pacientes a los que se les administró placebo (48,9%). El análisis combinado demostró que la administración de progesterona no alteró el riesgo de pobre desenlace funcional: RR 0,95, (IC95%, 0,88-1,04; P = 0,27) (Fig. 3). El índice de heterogeneidad  $I^2$  fue del 45%.

Evaluación de sesgos de publicación y análisis de sub-grupos.

La inspección visual de los gráficos en embudo reveló asimetría de los riesgos estimados para cada uno de los desenlaces, lo cual sugiere la presencia de sesgos de publicación (Fig. 4). Una evaluación adicional de la asimetría de los gráficos en embudo mediante la prueba de Harbord, también fue compatible con la presencia de efectos de estudios pequeños en el análisis de mortalidad (P = 0,01), y pobre desenlace funcional (P = 0,004).

El análisis dicotómico de acuerdo a la severidad del trauma inicial demostró que la administración de progesterona en comparación con placebo, no modificó el riesgo de mortalidad o pobres desenlaces funcionales en pacientes con TCE moderado o severo.

El análisis de sub-grupos de acuerdo al tiempo de la medición de seguimiento y el puntaje de la calidad metodológica también demostró que no se modificaba el riesgo de mortalidad o pobre desenlace funcional después de cada una de las divisiones dicotómicas (Tabla 3).

#### Calidad de la evidencia

En el análisis de mortalidad, ambos revisores devaluaron la calidad de la evidencia de varios ensayos clínicos, de alta a moderada calidad, con base en la inconsistencia identificada en los resultados de la evaluación de los sesgos de publicación (prueba de Harbord) (Fig. 3).

El perfil GRADE completo de la evidencia se presenta en la tabla 4.

#### **Discusión.**

Los datos del presente meta-análisis resumen la evidencia disponible a partir de los ensayos clínicos que han investigado la eficacia de la progesterona para mejorar los resultados funcionales de los pacientes con TCE. Los resultados indican que la administración de progesterona no es útil; dado que los estimados combinados no demostraron ningún beneficio sobre el placebo en el riesgo de mortalidad o pobre desenlace funcional.

Un meta-análisis previamente publicado por Ma y cols. También había evaluado la efectividad del uso de la progesterona en los pacientes con TCE durante la fase aguda del trauma(17,21). En su análisis, se incluyeron tres estudios, que involucraron un total de 315 pacientes. El RR combinado para mortalidad al final del seguimiento fue 0,61 (CI 95%, 0,40-0,93); y cuando se analizó la combinación de mortalidad y discapacidad severa fue 0,77 (CI 95%, 0,62-0,96). Con base en esos resultados, los autores concluyeron que la progesterona podría mejorar los desenlaces neurológicos en los pacientes con TCE moderado y severo. No obstante, también reconocieron la necesidad

de un mayor número de ensayos clínicos multi-céntricos para emitir recomendaciones más certeras. En cambio, los hallazgos del presente meta-análisis contradicen tales conceptos de efectividad, así como los promisorios datos provistos por los estudios en modelos animales, que han demostrado un potencial efecto neuroprotector de la progesterona (7,8,10-12,37). Tales discrepancias pueden ser explicadas por que el estudio de Ma y cols fue realizado previo a la publicación de los ensayos clínicos con mayor número de participantes y mejor calidad metodológica (PROTECT III y SYNAPSE); los cuales han aumentado la precisión y el poder estadístico del presente estudio (33,35).

A pesar de que los resultados individuales de 5(14,31,32,34,36) de los 7 ensayos clínicos incluidos en el análisis final apoyaban el uso de la progesterona, los estimados combinados arrojaron diferentes hallazgos. El análisis de sensibilidad mostró que la influencia de los estudios PROTECT III y SYNAPSE, fueron determinantes en los resultados combinados (33,35). De hecho, tras la exclusión de estos estudios, la administración de progesterona se asoció con un menor riesgo de mortalidad y pobre resultado funcional.

Los datos del presente meta-análisis no permiten explorar las potenciales causas que expliquen el por qué los estudios de laboratorio y pre-clínicos no han sido extrapolables a la práctica clínica. Algunos factores que se han postulado incluyen: deficiencias en la investigación pre-clínica, pobre penetración de los medicamentos a través de la barrera hemato-encefálica, variaciones de los protocolos de tratamiento, heterogeneidad de las lesiones y diferentes rutinas en el manejo integral del paciente traumatizado (35).

Este meta-análisis presentó varias limitaciones. Primero, la calidad global de la evidencia disponible para la estimación del riesgo de mortalidad y pobre desenlace funcional fue calificada como moderada, principalmente debido a problemas de inconsistencia. Por tanto, estos resultados no pueden considerarse definitivos. De acuerdo con el enfoque GRADE, la calidad moderada de la evidencia indica que la

confianza en el estimado del efecto es limitada y el verdadero efecto podría ser diferente. Consecuentemente, los ensayos clínicos que se desarrollen posteriormente podrían modificar de forma importante la confiabilidad en el estimado del efecto y puede, inclusive, cambiar el estimado (30,38).

Adicionalmente, los sesgos de publicación pueden distorsionar el estimado del efecto(39). En el presente análisis, también se encontraron efectos de estudios pequeños mediante la inspección visual de los gráficos en embudo y la prueba de Harbord. A pesar de las limitaciones en el poder de las pruebas por el número de estudios incluidos (7 en total), ambas sugieren la existencia de sesgos de publicación y/o efectos de estudios pequeños(26,28,29,40). El análisis de sub-grupos puede explicar parcialmente esta heterogeneidad, dado que en estudios de baja calidad metodológica y menor tiempo de seguimiento (3 meses) mostraron menor riesgo de mortalidad y pobre desenlace funcional. Sin embargo, no se identificaron otras explicaciones biológicamente plausibles para estas inconsistencias en los resultados, lo cual es motivo de disminuir el grado de la calidad de la evidencia (41).

Ciertas variaciones en los protocolos de tratamiento empleados los estudios incluidos también pudieron influir en el estimado del efecto; entre ellos, la vía de administración, régimen de dosificación (infusión continua versus bolos) y la duración del tratamiento. Adicionalmente, el uso de progestágenos sintéticos, utilizados en el estudio realizado por Shakeri y cols.(32), pudo alterar los resultados. Se ha señalado que los diferentes progestágenos pueden tener efectos farmacológicos diferentes cuando se administran en pacientes con TCE, y por tanto, no parece apropiado utilizar análogos de la progesterona en reemplazo de la molécula natural (9).

Finalmente, el presente estudio no representó la totalidad de la evidencia disponible, dado que se excluyó un estudio realizado por Samson y cols.(42), el cual fue publicado de forma incompleta en las memorias de un congreso. Sin embargo, dado que en dicho

estudio el grupo tratado con progesterona tuvo peores resultados, es poco probable que sus datos alteren las conclusiones principales de este meta-análisis.

Conclusiones: Este meta-análisis mostró que la administración de la progesterona no se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad o pobre desenlace funcional en pacientes con TCE moderado o severo. Por tal motivo, no debe recomendarse su utilización en la práctica clínica.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** Ninguno que declarar.

**FINANCIACION:** Universidad de Cartagena.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* 2015;14:506-17.
2. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008;39:3015-21.
3. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ.* 2011;343:d3795.
4. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. 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.
5. Lu J, Gary KW, Copolillo A, Ward J, Niemeier JP, Lapane KL. Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury: a review of compliance to CONSORT statement. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:702-14.

6. Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2014;32:1503-9.
7. Rogers E, Wagner AK. Gender, sex steroids, and neuroprotection following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:279-81.
8. Deutsch ER, Espinoza TR, Atif F, Woodall E, Kaylor J, Wright DW. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res.* 2013;1530:82-105.
9. Alcalá-Cerra G. Different pharmacological effects of progestins should be considered when applied in traumatic brain injury patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:2554-5.
10. Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol.* 2014;113:6-39.
11. Schumacher M, Guennoun R, Stein DG, De Nicola AF. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair. *Pharmacol Ther.* 2007;116:77-106.
12. Shahrokhi N, Khaksari M, Soltani Z, Mahmoodi M, Nakhaee N. Effect of sex steroid hormones on brain edema, intracranial pressure, and neurologic outcomes after traumatic brain injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88:414-21.
13. Cooke PS, Nanjappa MK, Yang Z, Wang KK. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms. *Front Neurosci.* 2013;7:108.
14. Xiao GM, Wei J, Wu ZH, Wang WM, Jiang QZ, Cheng J, et al. Clinical study on the therapeutic effects and mechanism of progesterone in the treatment for acute severe head injury. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2007;45:106-8.
15. Cekic M, Johnson SJ, Bhatt VH, Stein DG. Progesterone treatment alters neurotrophin/proneurotrophin balance and receptor expression in rats with traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2012;30:115-26.

16. Meffre D, Labombarda F, Delespierre B, Chastre A, De Nicola AF, Stein DG, et al. Distribution of membrane progesterone receptor alpha in the male mouse and rat brain and its regulation after traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2013;231:111-24.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
18. Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo A. Progesterone for moderate and severe traumatic brain injury. *PROSPERO*. 2013;CRD42013005209.
19. Roof RL, Duvdevani R, Heyburn JW, Stein DG. Progesterone rapidly decreases brain edema: treatment delayed up to 24 hours is still effective. *Exp Neurol*. 1996;138:246-51.
20. Wright DW, Ritchie JC, Mullins RE, Kellermann AL, Denson DD. Steady-state serum concentrations of progesterone following continuous intravenous infusion in patients with acute moderate to severe traumatic brain injury. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:640-8.
21. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-4.
22. Alcalá-Cerra G, Young AM, Moscote-Salazar LR, Paternina-Caicedo A. Efficacy and safety of subdural drains after burr-hole evacuation of chronic subdural hematomas: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg*. 2014;82:1148-57.
23. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:1443-51.
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

25. Wang X, Li YM, Li WQ, Huang CG, Lu YC, Hou LJ. Effect of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7:e47778.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
27. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7:728-41.
28. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
29. Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med*. 2006;25:3443-57.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
31. Aminmansour B, Nikbakht H, Ghorbani A, Rezvani M, Rahmani P, Torkashvand M, et al. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group. *Adv Biomed Res*. 2012;1:58.
32. Shakeri M, Boustani MR, Pak N, Panahi F, Salehpour F, Lotfinia I, et al. Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:2019-22.
33. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2014;371:2467-76.
34. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2007;49:391-402, e1-2.

35. Wright DW, Yeatts SD, Silbergleit R, Palesch YY, Hertzberg VS, Frankel M, et al. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2014;371:2457-66.
36. Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W, Lu Z. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2008;12:R61.
37. Stein DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update. *Neuroscience*. 2011;191:101-6.
38. Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401-6.
39. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:676-80.
40. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies, En Higgins J, Green S (ed): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10*. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2011, pp 168-198.
41. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669-77.
42. Samson N, Sinha S, Tandon V, Bhaoi S, Arulselvi S, Sharma P, et al. 165 A randomized placebo controlled trial of progesterone with or without hypothermia in patients with severe traumatic brain injury-analysis of preliminary data. *Neurosurgery*. 2013;60 Suppl 1:175.

**Tabla 1.** Características de los estudios y desenlaces evaluados en cada uno de los ensayos clínicos incluidos.

<b>Autores y año.</b>	<b>País</b>	<b>Asignación (PROG/P placebo)</b>	<b>Criterios de Inclusión.</b>	<b>Criterios de Exclusión.</b>	<b>Resultados</b>	<b>Seguimiento Máximo</b>
Wright y cols, 2007	Estados Unidos	77/23	Adultos víctimas TCE, $\bar{O}$ de 11 horas del trauma pos resucitación, ECG 4-12	Alcohol en sangre > 250 mg/dL. TCE penetrante, pacientes < de 18 años. ECG < 4 o > 12. Tiempo indeterminado del trauma. Embarazo. Historia de cáncer activo, Ictus agudo o historia de Ictus antiguo o Ictus con déficit motor residual. Trauma espinal agudo o crónico con déficit neurológico.	Mortalidad puntaje en GOS-E	30 días.
Xiao y cols, 2007	China	26/30	TCE agudo, ECG de 5-8 dentro de las primeras 24 horas del trauma.	Embarazo. Lactancia. Uso concomitante de otros medicamentos en investigación. Pacientes con enfermedad crónica severa.	Mortalidad puntaje en GOS-E	3 meses
Xiao y cols, 2007	China	82/77	TCE agudo y	Severa lesión	Mortalidad	6 meses

cols, 2008			ECG $\bar{O}$ 8 después de la resucitación después dentro de las primeras 8 horas del trauma.	anoxica cerebral o muerte encefálica. Presión parcial de oxígeno < 60 mmHg o presión sistólica < 90 mmHg, o ambos.	puntaje en GOS-E	
Aminmansour y cols, 2012	Iran	20/20	TCE agudo y daño axonal difuso y ECG $\bar{O}$ 8.	Paciente o su representante legal no acepta el consentimiento o para participar en el estudio.	Mortalidad puntaje en GOS-E	3 meses
Shakeri y cols, 2013	Iran	38/38	TCE agudo en pacientes masculinos y daño axonal difuso con ECG $\bar{O}$ 8, dentro de las primeras 8 horas del trauma.	Sexo femenino. Historia de uso de medicamentos de tipo hormonal 1 mes antes de la admisión. Paciente masculino menor de 18 años de edad.	Mortalidad puntaje en GOS-E	3 meses
Wright y cols, 2014	Estados Unidos	442/440	TCE agudo cerrado con ECG de 4-12 que se presenta dentro de las primeras 4 horas después del trauma.	Paciente con pupilas dilatadas que no responden. Resucitación cardiopulmonar. Hallazgos fisiológicos	Mortalidad puntaje en GOS-E	6 meses

				de hipoxemia, hipotensión. Trauma raquimedular. Intoxicación severa (nivel etanol, >249 mg/ dl). Alergia a la progesterona. Pacientes con infarto del miocardio activo, ictus isquémico, embolismo pulmonar. Trombosis venosa profunda.		
Skolnic y cols, 2014	21 Países	591/588	TCE cerrado severo con ECG Ö 8 pos-resucitación, con inicio de tratamiento dentro de las primeras 8 horas del trauma. Clasificación de Marshall de II o mayor. Al menos una pupila reactiva. Peso corporal entre 45 a 135 kg. Indicación clínica de monitoreo de la PIC.	ECG de 3 y pupilas dilatadas fijas. Hipoxemia prolongada. Trauma raquimedular. Hematoma epidural ipsilateral. Coma que puede ser explicado por otra causa primaria.	Mortalidad puntaje en GOS	6 meses

ECG: Escala de coma de Glasgow.

GOS: Escala de desenlaces de Glasgow.

GOS-E: Escala de desenlaces de GlasgowóExtendida.

TCE: Trauma cráneo encefálico.

**Tabla 2.** Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos usando la escala de Jadad.

<b>Autores y año.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Wright y cols., 2007	Si	Si	Si	Si	Si
Xiao y cols., 2007	Si	Si	No	No	Indeterminado
Xiao y cols., 2008	Si	Si	Si	No	Si
Aminmansour y cols., 2012	Si	No	No	Indeterminado	Indeterminado
Shakeri y cols., 2013	Si	Si	No	No	Indeterminado
Wright y cols., 2014	Si	Si	Si	Si	Si
Skolnic y cols., 2014	Si	Si	Si	Si	Si

1. ¿El estudio se describe cómo aleatorizado? Sí= 1 punto; No= 0 puntos. 2. ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado? Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto. 3) ¿El estudio se describe como doble ciego? Sí= 1 punto; No= 0 puntos.

4. ¿Se describe el método de cegamiento o enmascaramiento y este método es adecuado? Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto.

¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos? Sí= 1 punto; No= 0 puntos.

**Tabla 3.** Análisis de sub-grupos de análisis de acuerdo a la severidad del trauma inicial, tiempo de seguimiento y resultados de la evaluación de la calidad metodológica.

Resultado	N	RR (IC 95%)	P	Chi <sup>2</sup>	df	I <sup>2</sup> *	P*
<b>Análisis de sub-grupo de acuerdo a la severidad inicial del trauma</b>							
<b>1. Mortalidad</b>							
Moderado	2	1,29 [0,7-2,39]	0,32	0,40	1	0%	0,42
Severo	7	0,8 [0,58-1,1]	0,17	14,2	6	58%	<b>0,03</b>
<b>2. Pobre resultado funcional</b>							
Moderado	2	1,57 [0,18-13,35]	0,68	2,76	1	64%	0,1
Severo	6	0,85 [0,6-1,19]	0,34	10,6	5	53%	<b>0,03</b>
<b>Análisis de sub-grupo de acuerdo a duración del seguimiento</b>							
<b>1. Mortalidad</b>							
Corto plazo (Ö3 meses)	4	0,61 [0,41-0,91]	<b>0,02</b>	1,40	3	0%	0,71
Largo plazo (×6 meses)	3	1 [0,71-1,40]	0,99	5,87	2	66%	<b>0,05</b>
<b>2. Pobre resultado funcional</b>							
Corto plazo (Ö3 meses)	3	0,74 [0,61-0,93]	<b>0,007</b>	0,44	2	0%	0,8
Largo plazo (×6 meses)	3	0,98 [0,9-1,07]	0,69	3,69	2	46%	0,16
<b>Análisis de sub-grupo de acuerdo a los resultados de la evaluación de la calidad metodológica</b>							
<b>1. Mortalidad</b>							
Baja calidad	3	0,68 [0,43-1,07]	0,1	0,50	2	0%	0,78
Alta calidad	4	0,88 [0,60-1,28]	0,49	10,3	3	71%	<b>0,02</b>

<b>2. Pobre resultado funcional</b>								
Baja calidad	2	0,71 [0,53-0,96]	<b>0,03</b>	0,02	1	0%	0,89	
Alta calidad	4	0,97 [0,89-1,06]	0,54	5,38	3	44%	0,15	

\* Los valores estadísticamente significativos fueron resaltados en negrilla.

Evaluación de calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones	Progesterona versus placebo	Control	RR (IC 95 %)	Absoluto		
<b>Mortalidad al final del seguimiento (seguimiento de 30 días a 6 meses; evaluado mediante: mortalidad).</b>												
7	Ensayos clínicos aleatorizados	No hay riesgos serios de sesgos	Seria <sup>1</sup>	No	No hay gran imprecisión	Ninguna	238/1276 (18,7%)	228/1216 (18,8%)	RR 0,82 (0,61 a 1,11)	34 menos por 1000 (de 73 a 21 más)	MODERADA	CRÍTICA
										55 menos por 1000 (de 119 a 33 más)		
<b>Pobre desenlace funcional al final del seguimiento (seguimiento de 30 días a 6 meses; evaluado con: Escala de desenlaces de Glasgow).</b>												
6	Ensayos clínicos aleatorizados	No hay riesgos serios de sesgos	Seria <sup>1</sup>	No	No hay gran imprecisión	Ninguna	581/1222 (47,5%)	568/1162 (48,9%)	RR 0,95 (0,88 a 1,04)	24 menos por 1000 (de 59 a 20 más)	MODERADA	CRÍTICA

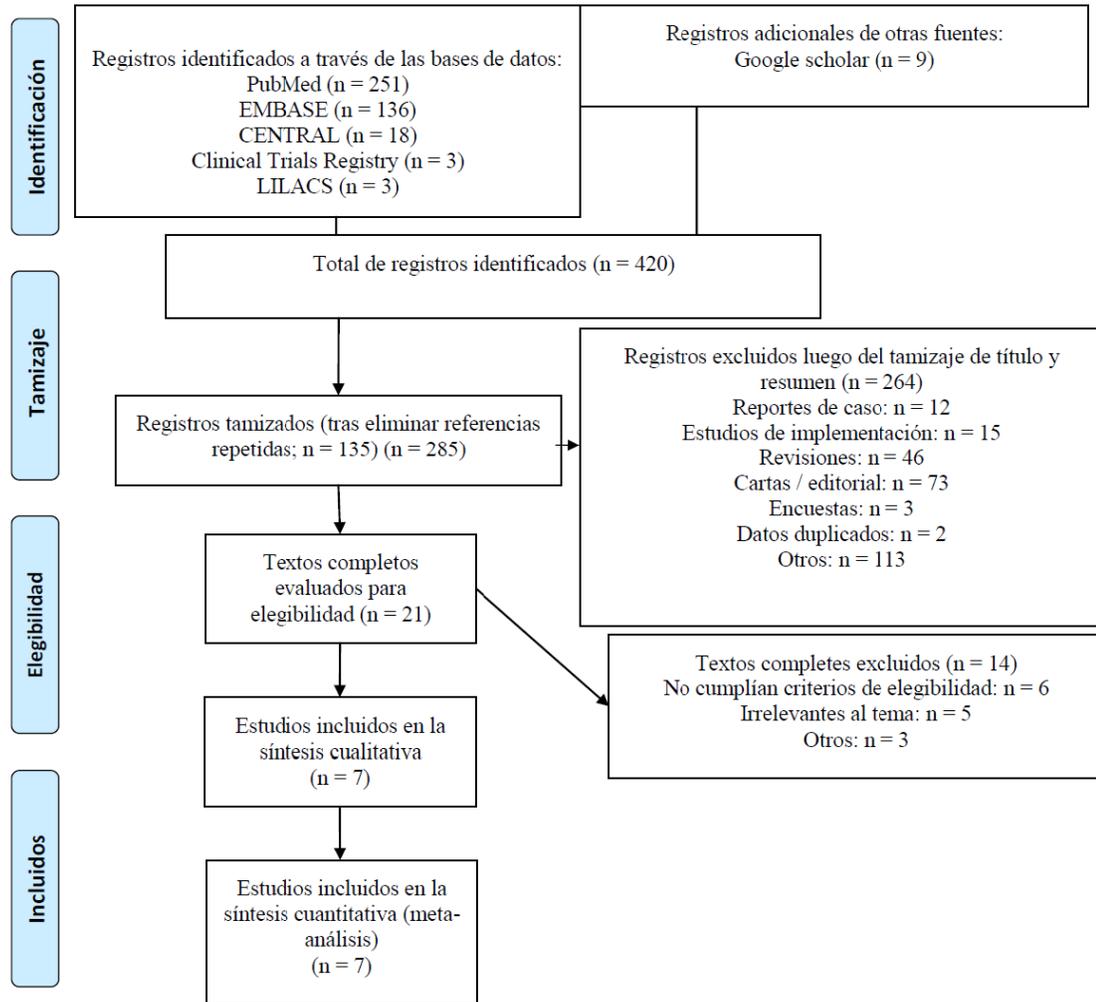
<sup>1</sup> El estadístico I<sup>2</sup> es mayor del 30%, pero menor del 60%

<sup>2</sup> Los gráficos en embudo y la prueba de Harbord sugieren efectos de estudios pequeños.

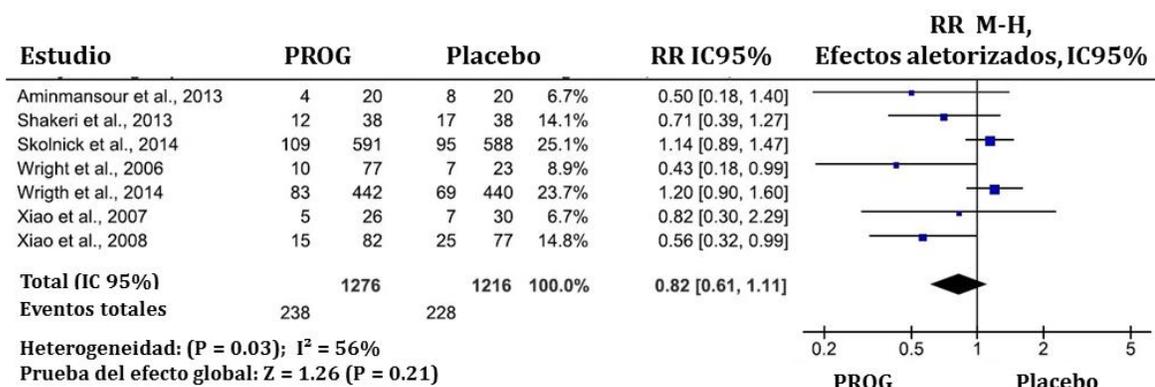
**Tabla 4.** Evaluación de la calidad de la evidencia mediante los lineamientos GRADE.



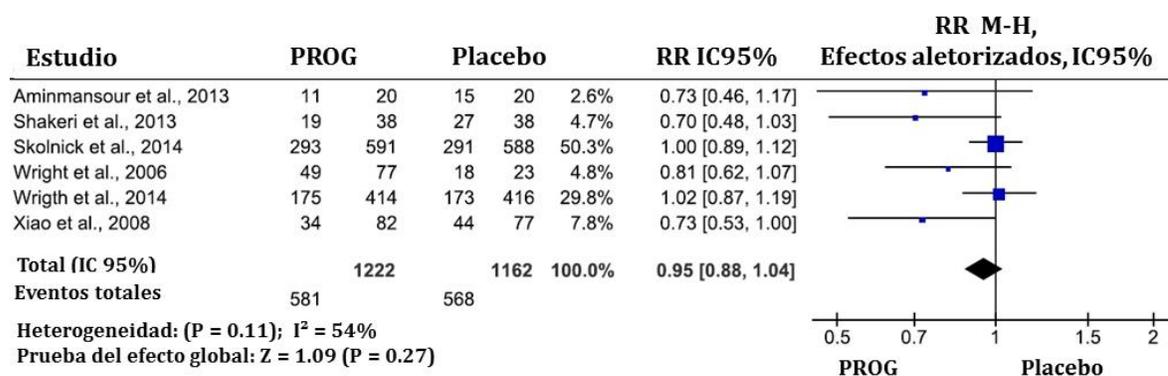
**Diagrama de flujo PRISMA**



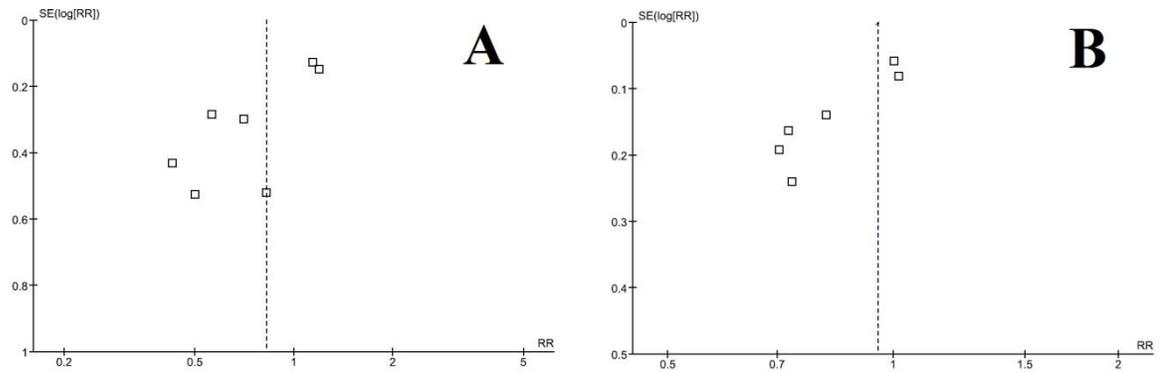
**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda de la literatura.



**Figura 3.** Gráficos de bosque representando los resultados combinados del riesgo de mortalidad.



**Figura 2.** Gráficos de bosque representando los resultados combinados del riesgo de pobre desenlace funcional.



**Figura 3.** Gráficos en embudo representando los efectos de estudios pequeños en: A) Mortalidad; B) Pobre desenlace funcional.