

Esteroides en Hematoma Subdural Crónico

Steroids in Chronic Subdural Hematoma

Esteroides em Hematoma Subdural Crônico

Matías Casanova^{1 a,b,c}, Juan P. Casasco^{d,e,f}, Nicolás M. Ciarrochi^g, Carlos G. Videla^g

Autor para correspondencia: Dr Matías Casanova, Servicio de Terapia Intensiva, Clínica Bazterrica, Juncal 3002, (1425), Buenos Aires, Argentina, e-mail: matias-casanova@hotmail.com

^aServicio de Terapia Intensiva, Clínica Bazterrica, ArgentinaBuenos Aires,

^bServicio de Terapia Intensiva, Clínica Santa Isabel, ArgentinaBuenos Aires,

^cServicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Guemes, ArgentinaBuenos Aires,

^dServicio de Neurocirugía, Clínica Santa Isabel, ArgentinaBuenos Aires,

^eServicio de Neurocirugía, HIGA Prof. Dr Ramón Carrillo, ArgentinaBuenos Aires,

^fServicio de Neurocirugía, Sanatorio Modelo de Caseros, ArgentinaBuenos Aires,

^gServicio de Terapia Intensiva, Hospital Italiano de Buenos Aires, ArgentinaBuenos Aires,

Resumen

El hematoma subdural crónico (HSDC) es una patología común en personas de edad avanzada, cuyo tratamiento quirúrgico continúa siendo la alternativa preferida. No obstante, los glucocorticoides, como la dexametasona, han surgido como terapias complementarias o opcionales en pacientes seleccionados. Este artículo examina la fisiopatología del HSDC, las bases del empleo de glucocorticoides y los hallazgos de ensayos clínicos recientes. A pesar de que los esteroides ofrecen beneficios teóricos en la modulación inflamatoria, las investigaciones determinan que la cirugía brinda mejores resultados funcionales a largo plazo y menos complicaciones, estableciéndose como el tratamiento preferido.

Keywords: Hematoma Subdural Crónico (HSDC), Glucocorticoides (GC), Dexametasona (Dx), ensayos clínicos, tratamiento quirúrgico

Abstract

Chronic subdural hematoma (CSH) is a common condition in the elderly, and surgical treatment remains the preferred option. However, glucocorticoids, such as dexamethasone, have emerged as complementary or optional therapies for selected patients. This article examines the pathophysiology of CSH, the rationale for the use of glucocorticoids, and findings from recent clinical trials. Although steroids offer theoretical benefits in inflammatory modulation, research shows that surgery provides better long-term functional outcomes and fewer complications, establishing it as the preferred treatment.

Resumo

O hematoma subdural crônico (HSDC) é uma condição comum em pessoas idosas, e o tratamento cirúrgico continua sendo a opção preferida. No entanto, os glucocorticoides, como a dexametasona, surgiram como terapias complementares ou opcionais em pacientes selecionados. Este artigo examina a fisiopatologia do HSDC, as bases do uso de glucocorticoides e os achados de ensaios clínicos recentes. Embora os esteroides ofereçam benefícios teóricos na modulação inflamatória, as pesquisas indicam que a cirurgia proporciona melhores resultados funcionais a longo prazo e menos complicações, estabelecendo-se como o tratamento preferido.

1. Introducción

Los Hematomas Subdurales Crónicos (HSDC) representan una patología altamente prevalente, con un rango etario predilecto por adultos mayores de 65 años de edad [Karibe et al. (2011); Santarius et al. (2008)], con una incidencia anual de 5-58/100.000 habitantes según series nacionales e internacionales. Los fundamentos anatómicos que conllevan el riesgo agregado de esta población, radica en fenómenos de atrofia cortical y la consecuente tensión de venas puente cortico-durales [Jobse and Feitsma (2011)] asociado a otros factores como son los traumatismos craneales (menores), los estados de baja presión intracraneal y las coagulopatías debidas a un tratamiento antitrombótico - anticoagulante o a una enfermedad sistémica subyacente [Connolly et al. (2013); De Bonis et al. (2013)]. Mencionamos también patologías vasculares malformativas o calcificaciones como causas de menor incidencia de esta enfermedad [Feghali et al. (2020)].

Hasta la fecha, no existen guías sobre el tratamiento óptimo de los HSDC. El tratamiento de elección en pacientes sintomáticos, o con efecto de masa encefálico significativo sigue siendo la evacuación quirúrgica. Sin embargo, debido a las importantes complicaciones quirúrgicas, un riesgo de recurrencia de hasta el 30 % y un aumento de la mortalidad en esta población vulnerable de pacientes, el tratamiento con glucocorticoides (GC) continúa siendo utilizado de rutina como tratamiento alternati-

vo o adyuvante en algunos centros, siendo los fundamentos de su indicación el intentar disminuir los factores proinflamatorios secundarios a la formación capsular [Miah et al. (2023a)], y por ende su riesgo de recidiva/expansión. Como contrapartida, su uso no es inocuo por los múltiples efectos adversos asociados a su administración. Esto genera una gran variabilidad en la práctica clínica en todo el mundo. El establecimiento de una estrategia de tratamiento óptima para el HSDC es, por tanto, un importante foco de atención. Por todo lo expuesto, el objetivo de este artículo es revisar la fisiopatología y la evidencia disponible a la actualidad sobre el uso de GC en el HSDC para determinar su potencial beneficio o perjuicio en caso de que lo hubiere.

2. Fisiopatología del HSDC

Se han postulado dos posibles vías fisiopatológicas para la formación de hematomas subdurales crónicos [Lee et al. (1996); Frati et al. (2004)]. La primera vía incluye la formación de un hematoma subdural agudo debido al desgarro de venas puentes que atraviesan el cerebro desde el sistema venoso dural, lo que provoca una acumulación de sangre venosa en el espacio subdural. Con el tiempo, si la absorción del hematoma es insuficiente, este hematoma subdural agudo puede convertirse en un hematoma de mayor edad, dando lugar a un hematoma subdural crónico.

La segunda vía de formación de un HSDC consiste en una respuesta inflamatoria en el espacio subdural. La mayoría de los pacientes que desarrollan un HSDC muestran inicialmente imágenes normales tras un traumatismo craneal y cerca del 40 % de los pacientes ni siquiera han sufrido un traumatismo craneal [Gelabert-González et al. (2005)]. Esta categoría de pacientes se vuelve sintomática en varias semanas, un plazo mucho más lento que las supuestas hemorragias venosas, que se acumularían en días y causarían síntomas neurológicos focales en menos tiempo. Esta subpoblación subraya la importancia de la segunda vía de formación de hematomas subdurales crónicos: una respuesta inflamatoria crónica.

Cualquier forma de lesión (por ejemplo, traumatismo, infección, lesión celular) puede provocar que las células de revestimiento de la duramadre se separen de la capa posterior de células de la barrera aracnoidea, lo que da lugar a una fuga de líquido cefalorraquídeo. A continuación se desencadena una respuesta inflamatoria para ayudar a la reparación tisular, pero en el HSDC esta reacción se mantiene, lo que provoca la exudación de fibrina por las células del borde de la duramadre y la formación de neomembranas y neocapilares [Drapkin (1991); Ito et al. (1978); LABADIE and GLOVER (1975); Glover and Labadie (1976); Vaquero et al. (2002); Suzuki (1999)]. Estas estructuras producen altas concentraciones de varios factores angiogénicos, de los cuales el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los factores clave, y son vulnerables a la rotura, lo que da lugar a una mayor progresión de la respuesta inflamatoria y al agrandamiento del hematoma. Los mediadores inflamatorios también estimulan la permeabilidad vascular y la liberación de activador tisular del plasminógeno

(t-PA), así como de trombosmodulina de las células endoteliales, lo que provoca un aumento de la actividad fibrinolítica por activación del plasminógeno y contribuye aún más al aumento del hematoma [Ito et al. (1988); Saito et al. (1989)]. Esta cascada de inflamación, angiogénesis e hiperfibrinólisis queda bien ilustrada por un hematoma subdural crónico - ciclo que es responsable del mantenimiento y agrandamiento del hematoma (Figura 1)

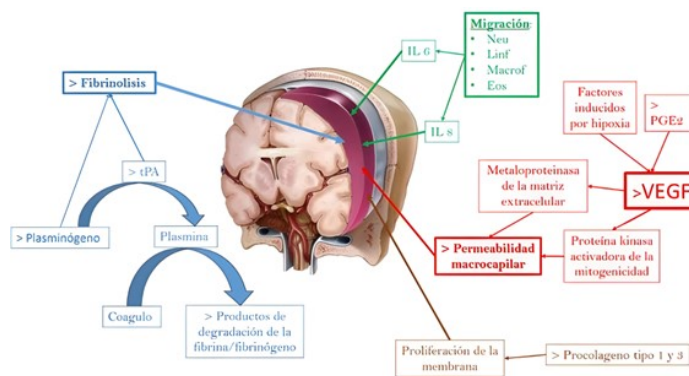


Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos del HSDC: Interacciones fibrinolíticas, inflamatorias y angiogénesis que perpetúan el crecimiento del hematoma. En azul la cascada fibrinolítica que conlleva la lisis del coágulo inicial; dicho proceso fibrinolítico es favorecido por mediadores químicos secundarios a la migración celular (verde), por angiogénesis inducida por VEGF (rojo); y perpetuados en el tiempo por la proliferación de las membranas parietal y visceral (marrón). Imagen ilustrativa del Medical College of Medicine, Augusta's University

3. Fundamentos del uso de GC en HSDC

El agente farmacológico más utilizado en el HSDC son los GC y, en particular, la dexametasona (Dx). La dx es una versión sintética de una hormona esteroide endógena con fuertes propiedades antiinflamatorias al inhibir los factores de transcripción proinflamatorios [Zielińska et al. (2016)]. Además de los efectos antiinflamatorios, los GC son capaces de preservar la integridad de la barrera endotelial vascular mediante up regulation de varias proteínas endoteliales de unión y down regulation de enzimas específicas responsables del clivaje de las mismas, estableciendo una reducción de la permeabilidad vascular y, por tanto, de la acumulación de líquido [19]. Por tanto, el efecto postulado de la Dx en el HSDC podría deberse a un mecanismo dual mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria en el espacio subdural y la prevención de la exudación de fluidos y la hemorragia de los vasos prematuros que se observan en las neomembranas. Sin embargo, el uso de Dx o GC en pacientes con HSDC es muy discutido debido a sus efectos secundarios potencialmente graves, que podrían superar a las ventajas relativas a la atenuación del crecimiento de la HSDC [Stanbury and Graham (1998)].

3.1. Evidencia bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la efectividad del uso de corticoides en el HSDC. Se analizaron estudios controlados y estudios de cohorte de pacientes mayores de 18

años, se revisaron las bases de datos de Cochrane, MEDLINE, SciELO y LILACS utilizando términos MeSH y libres. Se encontraron 77 artículos (11 cumplían criterios de inclusión).

El uso de GC en el HSDC comenzó a estar descrito en la década de 1950 a través de descripción de series de casos en donde se utilizaban tanto corticoides como soluciones hiperosmolares como la glucosa para el tratamiento no quirúrgico de los hematomas subdurales. Años posteriores, en 1974 Bender [Bender and Christoff (1974)] describe la experiencia en 100 pacientes con HSDC tratados de forma médica. En este estudio los pacientes con HSDC eran diagnosticados mediante angiografía y de todos los pacientes de tratamiento médico, 37 recibieron corticoides (en su mayoría 60 mg de prednisona durante 21 días), pero de los cuáles a 10 pacientes se los sometió a evacuación quirúrgica. El resto de los pacientes que recibieron tratamiento corticoide tuvieron una evolución favorable. Los autores concluyen que si bien la primer línea de tratamiento en pacientes con HSDC comatosos o con progresión sintomática es la cirugía, en otras circunstancias el tratamiento médico con corticoides puede ser el único tratamiento necesario.

Dos años posterior, en 1987 se publicó un segundo trial de cohorte de casos retrospectiva que estudió 66 pacientes con HSDC sintomático [Pichert and Henn (1987)] en donde la mayoría de los pacientes fueron tratados con Dx en monoterapia (46/66), siete fueron tratados con Dx combinada con cirugía y trece con cirugía sola. Los pacientes tratados con esteroides recibieron 16 mg diarios de Dx, que se redujo lentamente con una duración del tratamiento de 8 semanas. En total, el 83 % de los pacientes tratados con monoterapia de Dx no presentaron síntomas y los autores postulan que el tratamiento con GC puede recomendarse si se vigilan pautas estrictas.

[Sun et al. (2005)] realizaron un estudio prospectivo (nivel de evidencia 2b) en una cohorte de 108 pacientes, en la que 26 pacientes fueron tratados únicamente con DX debido a la edad o por haberse negado a una intervención quirúrgica, 69 fueron sometidos a una craneotomía con GC adyuvantes, y 13 fueron tratados únicamente con drenaje quirúrgico debido a contraindicación en recibir corticoides. Sí bien los autores no encontraron diferencia en la tasa de resangrado ni en el outcome neurológico entre los grupos y recomiendan el uso de dexametasona como tratamiento en pacientes seleccionados, es importante remarcar las limitantes de este estudio, entre que se encuentra que no es randomizado y que la tendencia del grosor de los hematomas subdurales en el grupo tratado únicamente con corticoides era menor que el resto (12mm vs 16mm).

En 2009, Delgado-López et al. [Delgado-López et al. (2009)] realizaron un estudio retrospectivo (nivel de evidencia 3b) que incluía una cohorte de 120 pacientes con hematoma subdural crónico a los cuales según la escala de Markwalder se los dividía y se les asignaba algún tipo de tratamiento (corticoideo y/o quirúrgico). Diecinueve pacientes fueron sometidos a cirugía, mientras que 101 fueron tratados únicamente con DX. Una vez más, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Un ensayo piloto controlado aleatorizado (nivel de evidencia 2b) realizado por Prud'homme et al. [Prud'homme et al. (2016)] incluyó a 10 pacientes afectados por HSDC que fueron tratados

con DX y a 10 pacientes que recibieron placebo. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque el estudio finalizó prematuramente debido a la elevada incidencia de complicaciones en el grupo tratado con DX.

Berghauer Pont y colaboradores [Pont et al. (2012)] comunicaron una cohorte (nivel de evidencia 3b) de 496 pacientes tratados con DX adyuvante tras drenaje quirúrgico, y la recurrencia del hematoma fue del 11,9 %.

Por último, Mebberson et al. [Mebberson et al. (2020)] publicaron un estudio prospectivo controlado aleatorizado (nivel de evidencia 1b) que incluía 47 pacientes, 23 asignados a tratamiento con DX y 24 a placebo tras cirugía tradicional. Encontraron una significancia estadística débil ($p = 0,049$) al comparar los dos grupos; la tasa de recurrencia del hematoma fue del 20,83 % en el grupo placebo y del 0 % en el grupo DX.

Debido a la falta de evidencia de alta calidad, en los últimos años se han publicado tres estudios aleatorizados que se analizarán a continuación. Los corticoides fueron evaluados como tratamiento adicional a la cirugía o como terapia única frente a la cirugía.

El primer estudio es el DEX-CSHD [Hutchinson et al. (2020)], el cual es un estudio multicéntrico randomizado controlado realizado en 23 hospitales del Reino Unido durante los años 2015 y 2018 que tenía como objetivo evaluar los efectos de la Dx vs placebo en el outcome funcional a los 6 meses de los pacientes con HSDC sintomático mediante la escala de Rankin modificada (mRS). La hipótesis principal de este trial era que el tratamiento con corticoides mejoraría el outcome funcional de los pacientes con HSDC sintomático al reducir la necesidad de realizar una intervención quirúrgica y la recurrencia en caso de que requiriera cirugía inicialmente. Dentro de los resultados podemos destacar que se enrolaron 748 pacientes (375 para el grupo dexametasona y 373 para el grupo placebo) y el análisis final fue sobre 680 pacientes por pérdida de seguimiento o ausencia de consentimiento informado. Dentro de las principales características de los pacientes, se puede mencionar que la edad media era de 74 años y que casi el 60 % de los mismos tenían un mRS entre 1 y 3 al ingreso hospitalario, con menor pacientes con independencia para la movilización en el grupo de corticoides. A su vez, es importante remarcar que el 94.2 % de los pacientes requirieron evacuación quirúrgica del hematoma, ya sea durante su internación inicial (683 pacientes) o en una recaída posterior del hematoma (5 en el grupo de Dx y 11 en el placebo).

En cuanto al outcome primario, se observó que 286 de 341 pacientes (83.9 %) en el grupo Dx y 306 de 339 patients (90.3 %) en el grupo placebo, tenían un mRS de 0 a 3 a los 6 meses, con una diferencia significativa a favor del grupo placebo ($P=0.01$). Con respecto al requerimiento de una reintervención quirúrgica, hubo una diferencia significativa a favor del grupo Dx vs el placebo (1.7 % y 7.1 % respectivamente). Asimismo, hubo una mayor cantidad de eventos adversos en el grupo de corticoides (10.9 %) vs el grupo (3.2 %), con mayor riesgo de hiperglucemia, diabetes, psicosis e infecciones en el primer grupo.

Sí bien la hipótesis inicial era que el corticoide mejoraría el

outcome de los pacientes con HSD crónico debido a que disminuiría el requerimiento de cirugía o que, en caso de que se los interviniera quirúrgicamente, reduciría el riesgo de recurrencia, se puede observar a partir de este trial que el outcome neurológico de estos pacientes a los 6 meses fue peor. Dentro de las limitantes de este trabajo, se menciona que la mayoría de los pacientes, independientemente del grupo que fueran (94 % de todos los enrolados), se los intervino quirúrgicamente, por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre los pacientes en los que la intención inicial era tratar la colección subdural de forma únicamente conservadora.

Como conclusión, este trial encontró que en pacientes con HSDC sintomático en donde a la mayoría se le realizó tratamiento quirúrgico, el tratamiento con dexametasona por 14 días resultó en peores resultados neurológicos que el tratamiento con placebo a los 6 meses asociado a mayores eventos adversos.

Posteriormente se publicó el estudio HEMACORT [Ng et al. (2021)] el cual es un trial multicéntrico, doble ciego y randomizado llevado a cabo en 5 hospitales de Francia donde se estudió la eficacia de los corticoides como una terapéutica adyuvante a la cirugía en pacientes con hematoma subdural crónico vs cirugía únicamente. El outcome de este trial era la recurrencia clínica-radiológica de los HSDC dentro de los 6 meses de la cirugía, definido por la recurrencia de síntomas de HSDC con requerimiento de una nueva cirugía, la aparición de resangrado radiológico y/o aumento del grosor del espacio subdural comparado con la tomografía postoperatoria. En este estudio se incluyeron pacientes mayores a 18 años que presentaron un HSDC el cual había sido drenado quirúrgicamente en las 72 hs previas, excluyendo a aquellos que ya tenían antecedente de haber padecido un HSDC o que hubieran ingresado con un GCS menor a 9. Una vez randomizados los pacientes, los del grupo corticoide recibieron prednisona oral 1mg/kg por 7 días. Luego de esa semana comenzaba un descenso paulatino de 10 mg por semana y posteriormente una semana de 5 mg y luego suspendían el tratamiento corticoides. Por lo tanto la duración del tratamiento dependía del peso del paciente. Sí bien la idea era randomizar 340 participantes, el estudio fue suspendido precozmente por falta de financiamiento del patrocinador por los costos del estudio, sobre todo por la administración del placebo.

Se randomizaron 155 pacientes (78 al grupo prednisona y 77 al grupo placebo), con una edad media de 75.6 en el grupo corticoide y de 72.7 en el grupo placebo. Como dato a destacar se observó un menor grosor del HSD en la tomografía inmediata postoperatoria (dentro de las 72hs de la cirugía) en el grupo que recibió prednisona comparado con el grupo placebo, a pesar que pre-cirugía presentaban un grosor similar.

Con respecto al outcome primario, un 21.8 % de los pacientes en el grupo prednisona y un 35.1 % en el grupo placebo presentaron una recurrencia clínica-radiológica dentro de los primeros 6 meses de la cirugía, siendo esta diferencia no significativa. Una reintervención quirúrgica fue necesaria en 5.1 % de los pacientes del grupo prednisona vs un 6.5 % del grupo placebo, siendo esta diferencia tampoco significativa entre ambos. La progresión imagenológica, el segundo componente del outcome primario, ocurrió en la misma proporción que la re-

currencia clínica-radiológica. Con respecto a los outcomes secundarios, los autores no encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad. Sí bien el grupo prednisona presentó una disminución del tamaño del hematoma mayor que el grupo placebo al mes de la cirugía, esta diferencia no se mantuvo a los 6 meses. Dentro de los eventos adversos, la insomnia y el aumento de eventos psiquiátricos fueron los únicos con una diferencia significativamente mayor en el grupo prednisona que en el placebo.

Como conclusión, el trial plantea que, si bien la prednisona como tratamiento adyuvante a la cirugía puede reducir la progresión temprana radiológica de los HSDC, los outcomes clínicos (tasa de reintervención quirúrgica, muerte, y outcomes funcionales y neurológicos) no se vieron modificados por la misma. A su vez, el aumento de los desórdenes psiquiátricos y la insomnia es un dato no menor en pacientes añosos.

Como se mencionó previamente, sí bien en el trial DEX-CSHD se vio que la Dx resultaba en menores resultados favorables y mayores eventos adversos que el placebo, la mayoría de los pacientes se sometió al procedimiento quirúrgico al ingreso y que en el HEMACORT era criterio de inclusión la intervención quirúrgica del HSDC, por lo que todavía quedaba poco claro si la Dx sin tratamiento quirúrgico inicial tenía el mismo potencial que la cirugía en cuanto al outcome funcional. En este marco en el año 2023 se publica el tercer estudio (DECSA) el cual fue multicéntrico en 12 centros de Países Bajos [Miah et al. (2023b)], abierto randomizado y controlado de no inferioridad para comparar el tratamiento médico con Dx únicamente vs tratamiento quirúrgico mediante agujero de trépano para pacientes con HSDC sintomático midiendo la mRs a los 3 meses. Se reclutaron pacientes mayores de 18 años con HSD crónico sintomáticos y se excluyeron pacientes con HSD agudo, asintomático o comatosos, con DBT mal controlada, glaucoma, embarazo o que tuvieran alguna contraindicación para el tratamiento con corticoides. La Dx era administrada con un tapering progresivo de 19 días (8 mg cada 12 horas desde el día 1 a 4to y después una reducción a la mitad cada 3 días hasta que quede en 0.5mg por día en el día 19 y suspensión en el día 20). En el caso de que luego de dos semanas el paciente no presentara una mejoría clínica o presentara un aumento del tamaño del hematoma inicial, deterioro clínico (definido como aumento de 1 punto de la escala Markwalder inicial) o algún efecto adverso a la Dx, la misma se interrumpía y los pacientes podían entrar en el grupo de evacuación quirúrgica. Hay que destacar que este trabajo fue terminado prematuramente luego de un análisis interino de los outcomes principales y los efectos adversos ya que se evidenció que la incidencia de complicaciones era mayor y el outcome neurológico era peor en el grupo tratado con Dx.

Se enrolaron 1039 pacientes desde el 2016 al 2021 de los cuales 252 se randomizaron (127 al grupo Dx y 125 al grupo cirugía), suspendiéndose prematuramente el trial debido a los resultados del análisis interino. La edad media de la población total fue de 74±11 años, siendo la mayoría de sexo masculino (77.4 %). El resto de las características clínicas en ambos grupos fue similar, salvo el score de mRS al ingreso en donde hubo un menor porcentaje de pacientes con score de 0 a 3 en el grupo Dx (37.8 %) que el grupo quirúrgico, con un gran porcentaje

de pacientes con un mRS inicial de 4 (57.5 %). Dentro de las características del hematoma, podemos destacar que en más del 80 % de los pacientes presentaban desviación de la línea media mayor a 6 mm y que el volumen medio era de 116 ± 66 ml en el grupo Dx y 118 ± 70 en el grupo quirúrgico.

En el análisis interino de los resultados, la no inferioridad de la Dx no fue establecida debido a que la odds ratio común ajustada para una puntuación inferior en la mRS a los 3 meses fue de 0.55, no alcanzando el valor de 0.9 que se había establecido en el plan estadístico. A su vez, el 60.6 % de los pacientes del grupo de Dx requirieron alguna terapia adicional: el 55.1 % de los pacientes se les realizó el drenaje quirúrgico del hematoma con una media de 20 días de la randomización y en un 5.5 % de los pacientes un segundo curso de GC fue necesario. En el grupo quirúrgico, el porcentaje de los pacientes que requirieron una reintervención fue del 6.4 %. Con respecto a los efectos adversos, se reportaron una mayor cantidad durante los 3 meses de seguimiento en el grupo de Dx siendo las infecciones, la hiperglucemia y el delirio los más frecuentes. A su vez, la media de estadía hospitalaria fue de 12 ±10.6 días en el grupo de corticoides y de 6.8±6.7 en el quirúrgico.

Como conclusión este trial multicéntrico, abierto y randomizado donde se investigaba la no inferioridad del tratamiento con Dx vs tratamiento quirúrgico en pacientes con HSDC sintomático tuvo que ser finalizado precozmente debido a las mayores complicaciones y peor outcome funcional de los pacientes con el tratamiento con corticoides. Con los datos analizados no se pudo demostrar la no inferioridad de la dexametasona respecto al tratamiento quirúrgico por agujero de trépano y, sí bien no fue diseñado para probar la superioridad del tratamiento quirúrgico, la mayoría de los resultados favoreció a la cirugía, habiendo mayores complicaciones, mortalidad y estadía hospitalaria en el grupo de corticoides.

Grado	Síntomas neurológicos
0	Paciente neurológicamente normal
1	Paciente alerta y orientado; síntomas leves como dolor de cabeza; ausencia de déficit neurológico leve como asimetría de reflejos.
2	Paciente somnoliento (GCS 13-14) o desorientado con déficit neurológico variable, como hemiparesia.
3	Paciente estuporoso (GCS 9-12) pero que responde apropiadamente a estímulos nociceptivos; signos focales graves como hemiplejía.
4	Paciente comatoso (GCS 8 o inferior) con ausencia de respuestas motoras a estímulos dolorosos.

Tabla 1: Escala neurológica de Markwalder
Referencias: GCS (Escala de Coma de Glasgow).

Estos hallazgos van en sintonía con las conclusiones del Dex-CSDH [Hutchinson et al. (2020)], en donde también la Dx para el tratamiento del HSD crónico sintomático resultó en peores resultados funcionales que el placebo y en el aumento de los eventos adversos como se vio también en el HEMACORT [Ng et al. (2021)]. En la (Tabla 2) se describen las principales y diferencias entre los tres trials analizados previamente.

	DEX-CSDH	HEMACORT	DECSA
Año	2020	2021	2023
Países participantes	Reino Unido	Francia	Países bajos
Outcome primario	mRS a los 6 meses	Recurrencia clínica-radiológica a los 6 meses	mRS a los 3 meses
Edad media	74	73	74
Dosis GC	2 semanas tapering de dexametasona	Prednisona 1 mg/kg por una semana y posterior descenso de 10 mg por semana.	19 días de tapering de dexametasona
mRS 0-3 al ingreso	60% en ambos grupos	-	37.8% en Dx vs 64% en placebo
HSD con desviación > 5 mm línea media en TAC	78,3% en grupo Dx vs 76.8% en grupo placebo	-	84% en grupo Dx vs 85% en grupo placebo
Evacuación quirúrgica en grupo GC	96.8% (en admisión o reinternación)	100% (criterio de inclusión)	55.1% de los pacientes
Reintervención quirúrgica	1.7% en Dx vs 7.1% en placebo	5.1% en grupo prednisona y 6.5% grupo placebo	6.4% en grupo intervención quirúrgica
Outcome con mRS 0-3	90.3% en placebo vs 83.9% en Dx mRS 0-3 a 6 meses	-	82.6% en Dx vs 88.8% en intervención quirúrgica mRS 0-3 a 3 meses
Efectos adversos (hiperglucemia, diabetes, psicosis, infecciones)	10.9% Dx vs 3.2% placebo	Mayor insomnia y psicosis en grupo prednisona	144 en Dx vs 89 en placebo

Tabla 2: Características de los estudios clínicos randomizados comparando tratamiento quirúrgico vs tratamiento médico con esteroides en HSDC.
Referencias: HSDC (Hematoma Subdural Crónico); GC (glucocorticoides); mRS (Escala Rankin Modificada); Dx (Dexametasona); HSD (Hematoma Subdural); TAC (Tomografía Axial Computada).

4. Conclusion

La plausibilidad biológica del uso de glucocorticoides, especialmente la Dx, en pacientes con HSDC sintomático no tenía hasta hace poco tiempo un aval científico de calidad para su utilización. Teniendo en cuenta los tres grandes trials publicados en los últimos años sobre este tema (DEX-CSDH, HEMACORT y DECSA), se puede observar que, si bien se utilizaron diferentes protocolos de GC (dosis y tiempo de tratamiento de GC, tratamiento adicional del corticoide a la cirugía o como terapia única frente a la cirugía, etc), en todos los casos el resultado funcional a largo plazo de los pacientes con HSDC sintomáticos fue significativamente mejor en los pacientes tratados quirúrgicamente en comparación con los tratados con corticoterapia. A su vez, hubo una mayor tasa de complicaciones y efectos adversos, un mayor requerimiento de tratamientos adicionales y una mayor duración de la estadía hospitalaria tras el tratamiento con GC. Además, el retraso en la recuperación de los pacientes tratados con GC obliga a intensificar la vigilancia radiológica, por lo que, desde una perspectiva de costos es un elemento a considerar. Si bien se observó una menor recurrencia a la intervención quirúrgica en el grupo con GC comparado con el grupo quirúrgico, dicha diferencia no fue lo suficientemente significativa como para generar una diferencia en el outcome neurológico de los pacientes.

Por lo tanto, para concluir, creemos que la cirugía por sobre

el tratamiento con esteroides es el tratamiento de elección para los pacientes con un HSDC sintomático. Sin embargo, la optimización de la selección de pacientes para mejorar el resultado del tratamiento en función de la gravedad de los síntomas combinada con el subtipo radiológico de hematoma, podría contribuir a mejorar aún más los resultados mediante la individualización del tratamiento en el futuro.

Referencias

- Bender, M.B., Christoff, N., 1974. Nonsurgical treatment of subdural hematomas. *Archives of Neurology* 31, 73–79.
- Connolly, B.J., Pearce, L.A., Kurth, T., Kase, C.S., Hart, R.G., 2013. Aspirin therapy and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22, 444–448.
- De Bonis, P., Trevisi, G., De Waure, C., Sferrazza, A., Volpe, M., Pompucci, A., Anile, C., Mangiola, A., 2013. Antiplatelet/anticoagulant agents and chronic subdural hematoma in the elderly. *PLoS One* 8, e68732.
- Delgado-López, P., Martín-Velasco, V., Castilla-Díez, J., Rodríguez-Salazar, A., Galacho-Harriero, A., Fernández-Arconada, O., 2009. Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma. *Neurocirugía* 20, 346–359.
- Drapkin, A.J., 1991. Chronic subdural hematoma: pathophysiological basis for treatment. *British journal of neurosurgery* 5, 467–473.
- Feghali, J., Yang, W., Huang, J., 2020. Updates in chronic subdural hematoma: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment, and outcome. *World neurosurgery* 141, 339–345.
- Frati, A., Salvati, M., Mainiero, F., Ippoliti, F., Rocchi, G., Raco, A., Caroli, E., Cantore, G., Delfini, R., 2004. Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. *Journal of neurosurgery* 100, 24–32.
- Gelabert-González, M., Iglesias-Pais, M., García-Allut, A., Martínez-Rumbo, R., 2005. Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clinical neurology and neurosurgery* 107, 223–229.
- Glover, D., Labadie, E.L., 1976. Physiopathogenesis of subdural hematomas: Part 2: Inhibition of growth of experimental hematomas with dexamethasone. *Journal of neurosurgery* 45, 393–397.
- Hutchinson, P.J., Edlmann, E., Bulters, D., Zolnourian, A., Holton, P., Suttner, N., Agyemang, K., Thomson, S., Anderson, I.A., Al-Tamimi, Y.Z., et al., 2020. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *New England Journal of Medicine* 383, 2616–2627.
- Ito, H., Komai, T., Yamamoto, S., 1978. Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. *Journal of neurosurgery* 48, 197–200.
- Ito, H., Saito, K., Yamamoto, S., Hasegawa, T., 1988. Tissue-type plasminogen activator in the chronic subdural hematoma. *Surgical neurology* 30, 175–179.
- Jobse, I., Feitsma, M.T., 2011. Presentation of chronic subdural hematoma in the elderly. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie* 42, 139–143.
- Karibe, H., Kameyama, M., Kawase, M., Hirano, T., Kawaguchi, T., Tominaga, T., 2011. Epidemiology of chronic subdural hematomas. *No shinkei geka. Neurological surgery* 39, 1149–1153.
- LABADIE, E.L., GLOVER, D., 1975. Local alterations of hemostatic-fibrinolytic mechanisms in reforming subdural hematomas. *Neurology* 25, 669–669.
- Lee, K.S., Doh, J.W., Bae, H.G., Yun, I.G., 1996. Relations among traumatic subdural lesions. *Journal of Korean medical science* 11, 55–63.
- Mebberson, K., Colditz, M., Marshman, L., Thomas, P., Mitchell, P., Robertson, K., 2020. Prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study of adjuvant dexamethasone with surgery for chronic subdural haematoma with post-operative subdural drainage: interim analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 71, 153–157.
- Miah, I.P., Holl, D.C., Blaauw, J., Lingsma, H.F., den Hertog, H.M., Jacobs, B., Kruij, N.D., van der Naalt, J., Polinder, S., Groen, R.J., et al., 2023a. Dexamethasone versus surgery for chronic subdural hematoma. *New England Journal of Medicine* 388, 2230–2240.
- Miah, I.P., Holl, D.C., Blaauw, J., Lingsma, H.F., den Hertog, H.M., Jacobs, B., Kruij, N.D., van der Naalt, J., Polinder, S., Groen, R.J., et al., 2023b. Dexamethasone versus surgery for chronic subdural hematoma. *New England Journal of Medicine* 388, 2230–2240.
- Ng, S., Boetto, J., Huguet, H., Roche, P.H., Fuentes, S., Lonjon, M., Litrico, S., Barbanel, A.M., Sabatier, P., Bauchet, L., et al., 2021. Corticosteroids as an adjuvant treatment to surgery in chronic subdural hematomas: a multi-center double-blind randomized placebo-controlled trial. *Journal of Neurotrauma* 38, 1484–1494.
- Pichert, G., Henn, V., 1987. Conservative therapy of chronic subdural hematomas. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 117, 1856–1862.
- Pont, L.M.B., Dammers, R., Schouten, J.W., Lingsma, H.F., Dirven, C.M., 2012. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: a retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy. *Neurosurgery* 70, 873–880.
- Prud'homme, M., Mathieu, F., Marcotte, N., Cottin, S., 2016. A pilot placebo controlled randomized trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 43, 284–290.
- Saito, K., Ito, H., Hasegawa, T., Yamamoto, S., 1989. Plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex and α 2-plasmin inhibitor in chronic subdural hematoma. *Journal of neurosurgery* 70, 68–72.
- Santarius, T., Lawton, R., Kirkpatrick, P., Hutchinson, P., 2008. The management of primary chronic subdural haematoma: a questionnaire survey of practice in the united kingdom and the republic of ireland. *British journal of neurosurgery* 22, 529–534.
- Stanbury, R.M., Graham, E.M., 1998. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology* 82, 704–708.
- Sun, T., Boet, R., Poon, W., 2005. Non-surgical primary treatment of chronic subdural haematoma: preliminary results of using dexamethasone. *British journal of neurosurgery* 19, 327–333.
- Suzuki, K., 1999. Increased concentration of vascular endothelial growth factor (vegf) in chronic subdural hematoma. *J Trauma* 46, 532–533.
- Vaquero, J., Zurita, M., Cincu, R., 2002. Vascular endothelial growth-permeability factor in granulation tissue of chronic subdural haematomas. *Acta neurochirurgica* 144, 343–347.
- Zielińska, K.A., Van Moortel, L., Opdenakker, G., De Bosscher, K., Van den Steen, P.E., 2016. Endothelial response to glucocorticoids in inflammatory diseases. *Frontiers in immunology* 7, 592.