

FIGURA 54A.2 Fotografías de la Imagen al microscopio del cerebro de rata 3 días después de una lesión por percusión líquida. A, Contusión focal en la interfase materia gris-blanca (X120). B, Neuronas corticales dañadas sobre la contusión (x1.200). C, Neuronas dañadas y eosinofílicas en el hipocampo CA3 (X1.200).

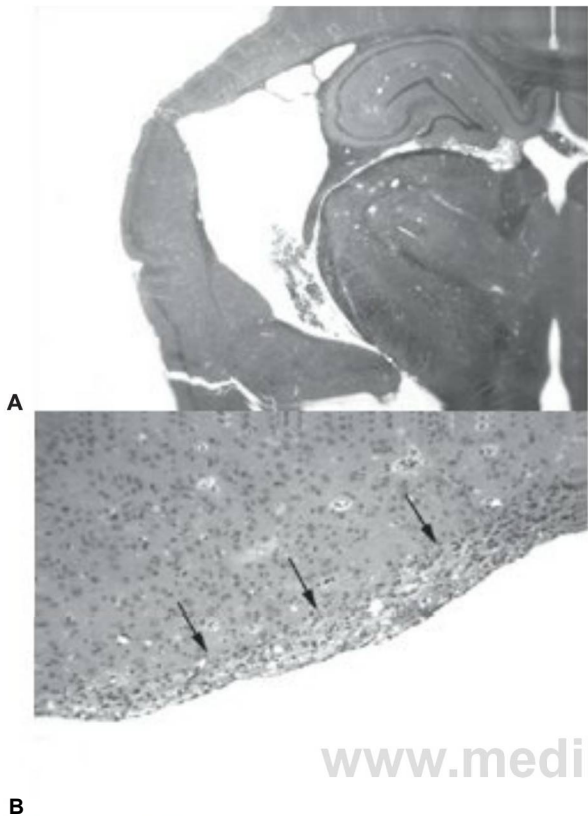
más recientes aportan una prueba directa del daño progresivo de la sustancia blanca tras una lesión cerebral por PL (Bramlett y Dietrich, 2002). Al cabo de 1 año del TCE se documentó una atrofia grave de algunos tractos específicos, incluida la cápsula externa y el pedúnculo cerebral (Fig. 54A.3B). La importancia de una cascada progresiva de lesiones tras un TCE con respecto a otros trastornos neurológicos merece consideración. Por ejemplo, si un traumatismo craneal moderado provoca una reducción progresiva de la reserva neuronal, ¿la persona que sufrió este traumatismo sería más sensible que otras a un proceso neurodegenerativo relacionado con la edad? De hecho, algunos estudios epidemiológicos indican que un antecedente de traumatismo encefálico es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer.

### Daño secundario y repetitivo

Un problema importante al que se enfrenta el personal médico responsable de la asistencia sanitaria de los deportistas, tanto aficionados como profesionales, es la identificación y el tratamiento de las lesiones cerebrales leves. Evidentemente, el hecho de permitir que un deportista vuelva a la competición tras una lesión, cuando el cerebro necesita tiempo para recuperarse, es motivo de preocupación. Ade-

más, sigue sin conocerse el esquema básico de las consecuencias post-traumáticas que afectan a la vulnerabilidad del cerebro frente a lesiones craneales secundarias o repetidas. Éste es un tema clínicamente importante, porque es frecuente que el TCE vaya acompañado de supresión respiratoria, lo que provoca ataques secundarios de hipoxia (Chesnut, 1995). Algunos estudios experimentales han documentado las consecuencias negativas de los ataques secundarios tras un TCE de leve a moderado. Se han investigado los efectos de la hipoxia secundaria sobre el resultado histopatológico del comportamiento. La hipoxia secundaria que se produce inmediatamente después de una lesión moderada por PL causa un daño significativamente mayor de la corteza y del hipocampo CAI, y déficits sensitivomotores y cognitivos más graves que los que se observan en animales con oxigenación normal. Se ha publicado que una hipotensión moderada (shock) tras un TCE también empeora el resultado del traumatismo. Considerados en conjunto, estos hallazgos indican una mayor vulnerabilidad del cerebro postraumático a los ataques secundarios leves.

Los estudios clínicos indican que los pacientes con lesiones cerebrales moderadas pueden correr un cierto riesgo si padecen otra lesión cerebral (síndrome del impacto secundario). Recientemente, se desarrolló un modelo animal para investigar los cambios de compor-



**FIGURA 54A.3** Fotografía de la Imagen microscópica del cerebro de una rata 1 año después de una lesión por percusión líquida (x30).

**A**, El cerebro presenta una atrofia macroscópica con marcada expansión de la corteza lateral. **B**, Pérdida grave de sustancia blanca en la cápsula externa (flechas, X300).

tamiento y patológicos que acompañaban a la lesión cerebral repetida. Se valoraron las consecuencias de una lesión única y repetida inducida 24 horas después. Las lesiones cerebrales repetidas provocan una mayor alteración funcional y mayores daños estructurales que los que se observaron en el grupo de lesión única. A nivel celular, una lesión leve repetida en un modelo de cultivo de células del hipocampo *in vitro* ha demostrado elevaciones de enolasa específica de neuronas y S-100p, en comparación con una única lesión (Slemmer et al, 2002). Una lesión repetitiva en ratones transgénicos que expresaban la proteína precursora humana A $\beta$ 3 produjeron altos niveles de A $\beta$  y un mayor depósito de A $\beta$ , lo que relacionaba el TCE con los mecanismos de la enfermedad de Alzheimer. El riesgo conocido de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa bastante más adelante es mayor tras un traumatismo cerebral repetido, lo que hace que este tipo de investigación sea extremadamente importante.

### Daño dendrítico y axonal

El daño axonal traumático se manifiesta como un espectro que abarca áreas extensas del cerebro en modelos experimentales de TCE

(Buki y Povlishock, 2006). Este patrón de patología de la sustancia blanca puede evolucionar desde alteraciones axonales focales hasta una sección transversal completa del axón. Se han caracterizado cambios axonales reactivos basados en anticuerpos monoclonales dirigidos a las subunidades de neurofilamentos o a la proteína precursora de P-amiloide tras una lesión cerebral por PL y lesión por impacto cortical controlado (Fig. 54A.4). Al cabo de 1-2 horas de la lesión, los cambios axonales reactivos son más marcados en las regiones del tronco encefálico, incluida la unión pontobulbar. Este patrón de daño axonal observado en los modelos experimentales contrasta con el humano, en el que predomina el daño del cuerpo calloso y el axonal de la sustancia blanca subcortical. Por el contrario, un traumatismo craneal parasagital moderado produce un daño axonal amplio en las regiones anteriores del cerebro que causa perturbaciones axonales reversibles, irreversibles y retardadas. Estos hallazgos pueden explicar algunas de las consecuencias funcionales transitorias y retardadas del TCE.

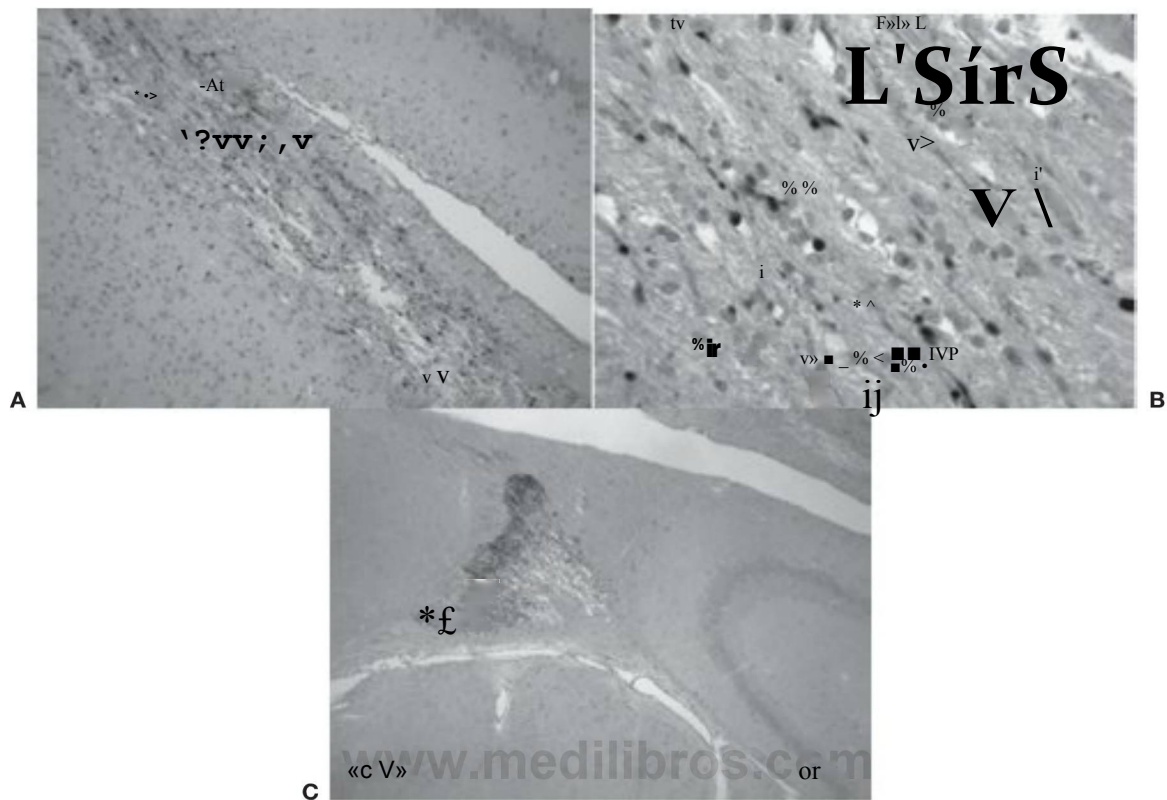
Además del daño axonal, los estudios indican que el TCE produce cambios significativos en las dendritas neuronales. Una característica habitual de las neuronas lesionadas es la pérdida de la antigenicidad de la proteína 2 asociada con los microtúbulos (MAP2). La MAP2 es una proteína importante para el entrecruzamiento de los microtúbulos, que se encuentra predominantemente en entornos somatodendríticos. Por tanto, los cambios en la MAP2 pueden reflejar daños en las dendritas. Recurriendo a esta estrategia, se han obtenido pruebas de daños en las dendritas no necesariamente asociados con la muerte neuronal que pueden participar en algunas de las consecuencias del TCE.

Se han hallado pruebas recientes de neurodegeneración después de una lesión por impacto cortical controlado grave en el ratón con tinción de plata (Hall et al, 2005). Este marcador identifica neuronas y prolongaciones en degeneración. Se observa una neurodegeneración del hipocampo y cortical hasta 72 horas, y sigue hasta 7 días en regiones cerebrales seleccionadas. Esta degeneración se asocia con proteólisis mediada por calpaína de proteínas del citoesqueleto y descensos de la expresión de proteína 43 asociada con el crecimiento (GAP-43), que pueden inhibir la respuesta cerebral para producir la plasticidad y restaurar la función.

### La importancia del género

Datos clínicos y experimentales han destacado la importancia del género en las consecuencias del TCE (Stein, 2001). En un estudio con 334 pacientes con TCE, en el momento del alta de un programa de rehabilitación de pacientes ingresados, las pacientes femeninas tenían mejores perspectivas en cuanto a sus resultados. En un metaanálisis de ocho estudios anteriores en los cuales se recogió por separado el resultado para hombres y para mujeres, sin embargo, el resultado fue mejor en los hombres que en las mujeres. El impacto del género en el TCE es un área de la neurotraumatología clínica poco estudiada en la que se debe poner énfasis en futuros ensayos.

En modelos experimentales de TCE también se observa que el género influye sobre el resultado del traumatismo (Bramlett y Dietrich, 2001; Stein, 2001). En un estudio, las consecuencias hemodinámicas de la lesión por impacto cortical controlado se vieron alteradas por el sexo del animal. En otro estudio, el volumen de la conmoción era significativamente menor en las hembras que en los machos (Bramlett y Dietrich, 2001). En este estudio, una ovariectomía 10 días antes del TCE hizo desaparecer las diferencias de volumen entre ratas macho y hembra. Es decir, las hembras intactas parecen tener un mecanismo neuroprotector endógeno que reduce las



**FIGURA 54A.4** Inmunoreactividad de la proteína precursora p-amiloide tras una lesión cerebral traumática. A, Gran número de perfiles inmunoreactivos en la cápsula externa (x120). B, Inflamación axonal a grandes aumentos (x1.200). C, Perfiles reactivos densos dentro de las fimbrias del hipocampo que coinciden con una axotomía primaria (desgarro axonal, X120).

consecuencias perjudiciales del TCE (Stein, 2001). En términos de estrategias de pruebas neuroprotectoras en modelos de TCE, se deben destacar las diferencias de género.

## MECANISMOS BÁSICOS DEL DAÑO

### Mecanismos primarios del daño

Existen dos tipos principales de fuerzas responsables de la lesión cerebral: una de ellas está localizada en el punto de impacto y la otra se caracteriza por fuerzas de rotación. Dependiendo de la fuerza de localización del impacto primario, el traumatismo sobre la cabeza puede causar un daño agudo a los vasos sanguíneos y a las proyecciones axonales. Los fenómenos de contacto generan hemorragias superficiales o contusionales debido a mecanismos de golpe y contragolpe. La lesión directa acostumbra a ser superficial, y las hemorragias de golpe-contragolpe pueden ser adyacentes o centrales.

El desgarro axonal es una lesión habitual de la sustancia blanca cerebral que se produce con especial frecuencia en las lesiones de aceleración-deceleración. En los modelos de PL no se ha obtenido evidencia morfológica del desgarro axonal hasta hace poco (axotomía primaria).

En primates no humanos sometidos a aceleración lateral se han obtenido pruebas ultraestructurales que demuestran el desgarro de los axones. Las perturbaciones del axolema que provocan el acúmulo de componentes citoesqueléticos y orgánulos o la activación de los mediadores intracelulares de la lesión, como la activación de la calpaína, pueden constituir procesos de daño secundario que se pueden tratar.

Las tensiones de desgarro también pueden dañar los vasos sanguíneos y producir hemorragias petequiales, hematomas cerebrales profundos e inflamación cerebral. También se ha descrito un daño mecánico de las vénulas pequeñas resultante de la destrucción focal de la BHE por la acumulación de plaquetas inmediatamente después de una lesión por PL. El daño vascular causa la formación de contusiones hemorrágicas. El daño vascular inicial puede incrementar la vulnerabilidad de las neuronas produciendo déficit de riego postraumático y extravasación de sustancias potencialmente neurotóxicas de origen sanguíneo.

### Mecanismos secundarios del daño

En muchos pacientes con lesiones en la cabeza la magnitud de la recuperación neurológica depende de la contribución de los ataques postraumáticos secundarios (Statler et al, 2001). En clínica reciben el

nombre de ataques secundarios la hipotensión, la hipoxia, la hiperglucemia, la anemia, la sepsis y la hipertermia. Las pruebas experimentales indican una mayor susceptibilidad del cerebro postraumático a los ataques secundarios. Por ejemplo, tras una lesión cerebral por PL de línea media, la vulnerabilidad de la zona del hipocampo CAI aumenta cuando además hay una isquemia secundaria. Un área importante de investigación relacionada con el tratamiento de las lesiones cerebrales consiste en la caracterización de los procesos secundarios de lesión, que se pueden controlar atentamente en cuidados intensivos o con farmacoterapia.

En los pacientes que mueren a consecuencia de una lesión en la cabeza no producida por un proyectil, aparece con gran frecuencia un daño cerebral causado por una hipoxia o una isquemia. El daño hipóxico en forma de infarto hemorrágico y necrosis neuronal difusa es más frecuente en las zonas arteriales marginales situadas entre las principales arterias cerebrales. El daño por hipoxia también es frecuente en los pacientes que han experimentado un episodio de hipertensión intracraneal. Se ha publicado que existe una correlación significativa entre el daño cerebral por hipoxia y el espasmo arterial en pacientes con TCE no causado por un proyectil. La hipoxia postraumática agrava las consecuencias de la lesión cerebral por PL sobre la BHE.

Los trastornos hemodinámicos postraumáticos constituyen otro mecanismo de lesión. Las investigaciones clínicas y experimentales revelan reducciones moderadas del RSCL tras un TCE. Después de una lesión cerebral por PL parasagital moderada, las amplias reducciones de RSCL pueden variar entre el 40 y el 80% respecto de los controles. Por el contrario, una lesión grave por PL produce reducciones del RSCL que llegan a niveles de isquemia. Las reducciones focales del RSCL se asocian con hemorragia subaracnoidea e intracerebral y acumulación plaquetaria local. Las reducciones del RSCL son el resultado de la oclusión mecánica de vasos cerebrales o de la liberación de sustancias vasoactivas, o posiblemente son la consecuencia secundaria de reducciones de la actividad neuronal o del metabolismo. Por esto, la gravedad de la lesión es un factor crítico para determinar las consecuencias hemodinámicas e histopatológicas del TCE experimental.

La *depresión cortical propagada* (DCP) está causada por cambios iónicos en el tejido que producen ondas de actividad eléctrica deprimida. La DCP no es necesariamente perjudicial para el tejido, salvo que ya esté dañado. Además, antes se pensaba que la DCP podía inducirse sólo a nivel experimental; sin embargo, se han descrito ondas espontáneas autopropagadas en el tejido dañado, conocidas como despolarizaciones periinfarto similares a la DCP (Fabricius et al, 2006). Se ha descrito bien la incidencia de DCP en la literatura de la isquemia focal experimental, y se asocia con volúmenes crecientes de daño neuronal en la corteza cerebral. Sin embargo, debido a la incapacidad de medir adecuadamente la DCP, su presencia en la población humana con lesión cerebral ha sido controvertida hasta hace poco. Strong et al (2002) han demostrado claramente la presencia de DCP después de un TCE clínico. Aunque no se produce en todas las personas con una lesión aguda, la incidencia es mayor en los pacientes más jóvenes. Estos recientes hallazgos han dado lugar a una nueva iniciativa para documentar la existencia de DCP después de un TCE y su relación con el pronóstico.

En un número significativo de pacientes con TCE aparece hipotensión y *shock*. En los pacientes con daños graves, el resultado guarda relación con la reducción de la presión arterial media. La hipotensión hemorrágica tras una lesión por PL produce un resultado histopatológico más grave que el TCE solo. La mayor sensibilidad del cerebro postraumático a niveles moderados de hipotensión puede ser el resultado de una autorregulación deficitaria, que se ha descrito

en algunos pacientes y en estudios experimentales. Los períodos de hipotensión que pueden producirse durante las intervenciones quirúrgicas y la anestesia pueden causar ataques secundarios, y pueden ser peligrosos para el paciente con un traumatismo cefálico.

Muchos pacientes tienen fiebre después del traumatismo craneal, y los datos clínicos indican que la temperatura del cerebro puede ser mayor que la temperatura central o la temperatura vesical (Hayashi et al, 2004). Experimentalmente, una hipertermia tras un traumatismo craneal inducida artificialmente 24 horas después del traumatismo aumenta la tasa de mortalidad y agrava el resultado histopatológico, incluido el tamaño de la contusión y la patología axonal. Por tanto, en condiciones clínicas la hipertermia postraumática puede representar un mecanismo de daño secundario que puede contrarrestar los efectos beneficiosos de un agente terapéutico.

## INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LOS PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS

El tratamiento del TCE se ha investigado utilizando gran variedad de modelos animales. Basándose en datos experimentales, se han iniciado nuevas terapias, algunas de las cuales se han probado en pacientes. Diversas revisiones resumen los productos que se han investigado en el TCE (McIntosh et al, 1998). El problema del TCE incluye algunas vías de lesiones comunes con otros daños cerebrales, incluida la isquemia cerebral. Sin embargo, la patogénesis del TCE es única en otros aspectos, y necesita abordajes terapéuticos dirigidos específicamente al traumatismo cerebral (Fig. 54A.5). Esta sección se centra en varias de las principales estrategias terapéuticas evaluadas actualmente a nivel experimental y clínico (para una revisión, v. Clausen y Bullock, 2001).

PRESUNTA CASCADA DE ACONTECIMIENTOS DAÑINOS Y DE REPARACIÓN TRAS UN TCE

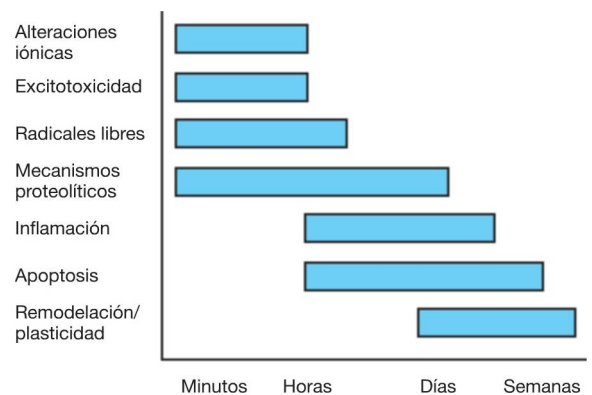


FIGURA 54A.5 Paradigma de diversos mecanismos patológicos y fenómenos de reparación dependientes del tiempo después de un traumatismo craneoencefálico (TCE), sobre los que se puede intervenir con fines terapéuticos. (Adaptado de: Dirnagl, U., Iadecola, C. y Moskowitz, M. A. 1999, «Pathobiology of ischemic stroke: An integrated review», *Trends Neurosci*, vol. 22, págs. 391-397.)



## Antagonistas del glutamato

En la fisiopatología del TCE se ha implicado a los aminoácidos neurotransmisores excitadores. Mediante técnicas de microdiálisis se han documentado niveles elevados de aminoácidos extracelulares, mientras que los antagonistas del receptor iV-metil-D-aspartato (NMDA), incluida la MK-801 (dizocilpina), aportan una protección conductual e histopatológica contra el traumatismo encefálico. Se ha revisado el papel de los antagonistas del glutamato para tratar las lesiones del sistema nervioso central, y se han interrumpido ensayos con el antagonista MK-801 competitivo del NMDA a causa de sus efectos adversos peligrosos. Sin embargo, más recientemente se han evaluado los efectos del topiramato en la inhibición de la liberación de glutamato utilizando microdiálisis en pacientes con un TCE (Aïves et al, 2003). Esta estrategia terapéutica es prometedora en la atenuación de las concentraciones de glutamato, aunque debe seguir evaluándose para demostrar la mejora clínica.

## Antioxidantes

La génesis de radicales libres de oxígeno también se ha implicado en la fisiopatología del TCE. Una lesión experimental por PL aumenta la producción de radicales de oxígeno, y se ha publicado que los inhibidores de los antioxidantes tienen un efecto protector en los modelos de lesión cerebral. Mediante indicadores sensibles de producción de radicales hidroxilo y microdiálisis, se han detectado elevaciones en la producción de radicales hidroxilo extracelulares tras una lesión por PL. El antioxidante superóxido dismutasa (SOD) reduce la apertura de la BHE y la génesis del edema cerebral tras un TCE. Los ratones transgénicos que expresan un exceso de SOD 1-cobre-cinc humana están protegidos contra el traumatismo craneal. Se han empezado a realizar pruebas clínicas utilizando SOD con polietilenglicol y antioxidantes en el traumatismo craneal, con escaso éxito.

No se sabe cuál es el motivo de estos resultados negativos, aunque se discuten cuestiones sobre la penetración en el cerebro y una ventana terapéutica limitada. En un estudio experimental, el tratamiento con un potente inhibidor de la peroxidación de los lípidos y un antioxidante proporcionó una neuroprotección significativa en un modelo de PL cuando el tratamiento se retrasó 30 minutos, pero no 3 horas después del TCE. Por tanto, basándose en estudios neuroquímicos y de tratamiento, la ventana terapéutica para los tratamientos dirigidos a las reacciones de los radicales libres y a la peroxidación de los lípidos tras un TCE moderado parece estar limitada. Está por investigar si estos tratamientos pueden proteger contra los ataques secundarios.

## Factores neurotróficos

Un problema exclusivo del traumatismo encefálico es el daño axonal difuso. Un daño axonal que cause una interrupción de circuito puede que no solamente produzca consecuencias funcionales inmediatas, sino que también puede afectar a la señalización trófica entre las poblaciones de neuronas. La adición de factores tróficos tras un TCE puede ayudar a mantener la supervivencia de las neuronas y estimular la reorganización de los circuitos y la recuperación funcional. Se ha comprobado que las neurotrofinas son neuroprotectoras en modelos *in vitro* e *in vivo* de daño neuronal. Tras un TCE experimental, un tratamiento tardío con factor de crecimiento fibroblástico básico redujo significativamente el daño histopatológico y mejoró la función cognitiva. También se ha comprobado que diversos factores neurotróficos tienen un efecto protector cuando se administran de forma exógena a los anima-

les tras un TCE experimental. Por ejemplo, se ha publicado que la inyección postraumática del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la corteza lesionada o en el ventrículo lateral mejoraba el aprendizaje y la memoria, y reducía la pérdida neuronal por apoptosis en el septo de las ratas. Tras un TCE, la administración sistémica del factor de crecimiento 1 similar a la insulina mejoraba el aprendizaje y la función neuromotora. Por el contrario, la administración del factor neurotrófico derivado del cerebro no aportaba ninguna protección contra los efectos sobre el comportamiento o histopatológicos provocados por el TCE. Células precursoras nerviosas inmortalizadas y sometidas a transducción mediante retrovirus para producir NGF fueron capaces de mejorar las funciones cognitiva y neuromotora, y de rescatar neuronas del hipocampo CA3 cuando se trasplantaron al cerebro lesionado. Por ello, una dirección interesante para la investigación futura es el uso de líneas celulares modificadas genéticamente para producir neurotrofinas que pudieran sintetizar y segregar localmente factores que estimulen la plasticidad y la reorganización de los circuitos. Si los estudios experimentales siguen demostrando un efecto de neuroprotección sobre el daño neuronal y el resultado del comportamiento en modelos de TCE, ésta puede ser una dirección importante a seguir por los futuros ensayos clínicos sobre el traumatismo encefálico.

## Protección con especies relacionadas con óxido nítrico

En el sistema nervioso, el óxido nítrico (ON) puede actuar como neurotransmisor, una señal entre células y como señal autocrina dentro de una célula concreta. Tras una lesión cerebral, un incremento de la actividad de los estimulantes del calcio neuronal constituyente de la ON sintasa (eONS) provoca una liberación de ON que puede aumentar la excitotoxicidad. Estudios realizados con ratones mutantes con actividad escasa de la ONS neuronal (nONS) o endotelial (eONS) han demostrado que mientras la nONS agrava el daño isquémico, la eONS protege contra él.

Se han publicado estrategias terapéuticas orientadas a la vía del ON en modelos de lesión cerebral. Los datos indican que la lesión por PL da lugar a la activación aguda de la cONS, y que la inhibición selectiva de la nONS mediante 3-bromo-nitroindazol proporciona protección contra los efectos histopatológicos y sobre el comportamiento. Además, la inhibición de la ONS que se puede inducir con la aminoguanidina (inhibidor selectivo de iONS) también mejora el resultado histopatológico. Sin embargo, estudios recientes realizados utilizando ratones con desactivación genética de iONS han demostrado el papel beneficioso del iONS en la lesión cerebral. Por lo tanto, mientras que la actividad precoz del iONS tras un traumatismo craneal puede contribuir a los mecanismos del daño secundario, la activación tardía o crónica puede participar en los procesos de reparación. Estos puntos referentes a cuáles son los procesos que se deberían tratar y cuándo se debería iniciar su tratamiento son muy importantes, porque se han desarrollado nuevas estrategias contra la lesión celular mediada por el ON. Será importante realizar otros estudios que utilicen ratones mutantes deficientes en nONS, eONS o iONS para avanzar en esta área de la investigación.

## INFLAMACIÓN

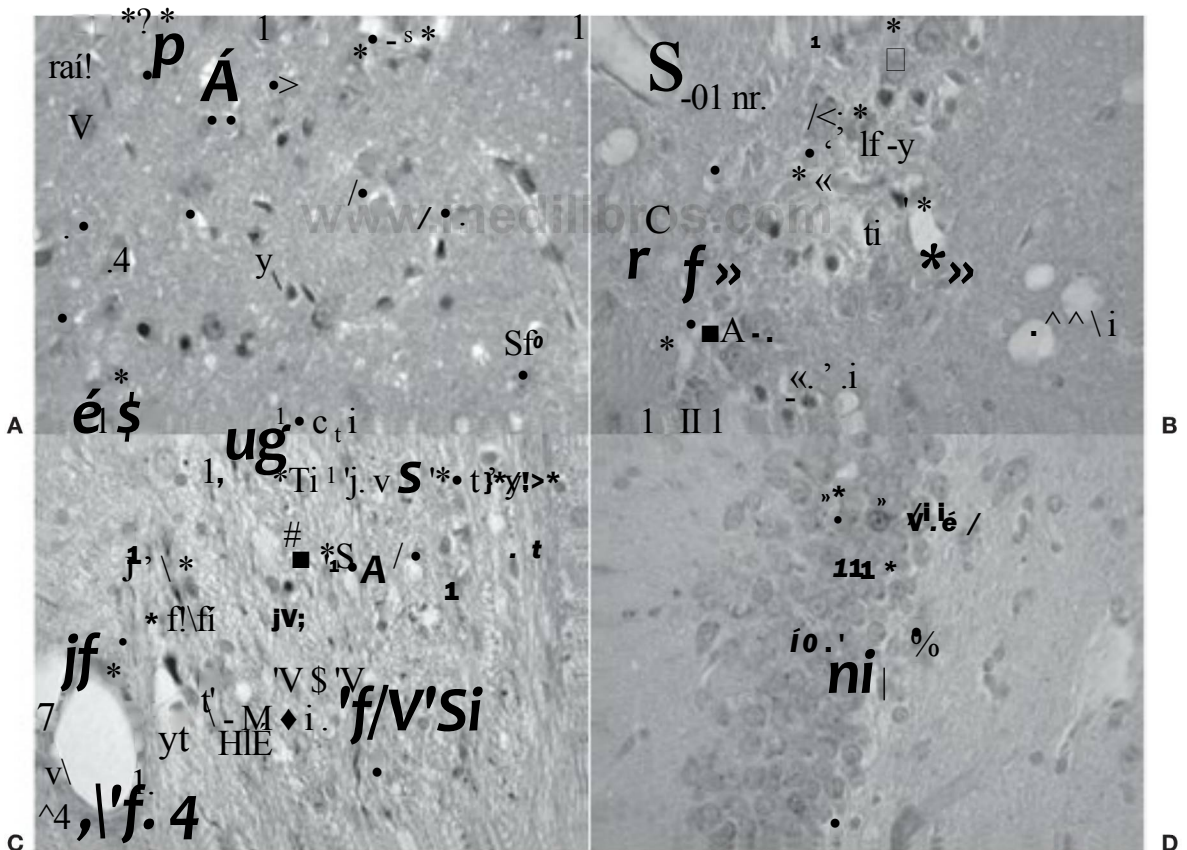
La inflamación es un mecanismo de defensa del huésped, iniciado por una lesión o una infección, mediante el cual los leucocitos de origen sanguíneo (neutrófilos, monocitos y macrófagos, linfocitos T)

y los factores solubles (citocinas, quimiocinas, complemento) intentan restablecer la homeostasia tisular (Morganti-Kossmann et al, 2002). A pesar de que la evidencia apoya el papel beneficioso de los procesos inflamatorios en las lesiones agudas, incluida la producción de factores neurotróficos, se cree que la inflamación también contribuye a la neuropatología resultante y a la necrosis secundaria que se producen después del traumatismo. El traumatismo encefálico va acompañado de la producción y liberación de citocinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6. Se ha publicado que la inhibición de las citocinas, como la IL-1 p y el TNF- $\alpha$ , reduce el tamaño de la lesión y mejora el resultado del comportamiento tras un TCE. Los antagonistas de los receptores de las citocinas también pueden ser prometedores en el tratamiento del TCE. En un reciente artículo sobre ratones con lesión cerebral a los que se administró un antagonista del receptor de la IL-1 se observó un descenso del daño histopatológico y del volumen de la lesión, con una mejoría en la recuperación de la conducta (Jones et al, 2005). El tratamiento con la potente citocina inflamatoria IL-10 mejora el resultado. Sin embargo, la inhibición absoluta del TNF- $\alpha$  en forma

de ratones con desactivación genética completa ha dado lugar a resultados contradictorios sobre los resultados patológicos y neurológicos (Stahel et al, 2000). Nuevamente, estos estudios destacan las diversas acciones de las citocinas y las consecuencias tanto beneficiosas como perjudiciales de la expresión excesiva y la inhibición.

### Agentes antiapoptóticos

La apoptosis es una forma de muerte celular que participa tanto en los procesos fisiológicos como patológicos. También se han obtenido pruebas de muerte celular apoptótica tras un TCE. En un modelo de lesión de PL, ya a las 4 horas de la lesión se identificaron células apoptóticas en la corteza ipsolateral, el hipocampo y el tálamo, así como marcadores inmunocitoquímicos de activación de la caspasa 3, 8 y 9 (Fig. 54A.6). También se han investigado los efectos de la lesión por PL sobre la expresión de la proteína bcl-2, que regula la muerte celular programada propia del desarrollo. Se han descrito pruebas de apoptosis de oligodendroglia en tractos largos, con degeneración walleriana tras una LME. Por tanto, la desmielinización de



**FIGURA 54A.6** Pruebas histopatológicas e inmunohistoquímicas de cambios celulares apoptóticos un día después de una lesión cerebral traumática. A, Corte teñido con hematoxilina y eosina que muestra corpúsculos apoptóticos (x 1.200). B, Inmunorreactividad de caspasa 8 en el campo CA3 del hipocampo (x 1.200). C, inmunorreactividad de caspasa 9 en el tálamo (X1.200). D, Inmunohistoquímica de caspasa 3 activa en la circunvolución dentada (X1.200).

los tractos tras un traumatismo craneal o de médula espinal puede ser el resultado de la muerte apoptótica de los oligodendrocitos. Lo que es muy importante es que en los tejidos humanos también se han identificado indicadores de muerte celular apoptótica.

A pesar de que los fenómenos moleculares que producen la apoptosis todavía no se han explicado por completo, la familia de las proteasas de cistina (caspasas) desempeña un papel activo en su patogénesis. Con respecto a la neuroprotección, los estudios *in vitro* han demostrado que los inhibidores de la proteasas específicos de la caspasa 3 inhiben la apoptosis. Mientras algunos datos experimentales indican que la inhibición de la caspasa 3 mejora el resultado de un TCE, otros estudios sugieren que este planteamiento tiene sus limitaciones. Actualmente, se pone más énfasis sobre los procesos apoptóticos superiores en lugar de tratar la activación de la caspasa para atenuar el daño. La inhibición de calpaina puede dirigirse no sólo a la muerte celular apoptótica por regulación de la activación de las caspasas, sino también a la degradación de proteínas del citoesqueleto (Raynaud y Marcilhac, 2006). Por tanto, se necesita más investigación para explicar los diversos procesos involucrados en la muerte celular apoptótica y determinar cuál es la vía más sensible a las intervenciones terapéuticas. El uso de agentes específicos de la apoptosis o combinados con agentes para tratar la necrosis es una de las posibles orientaciones de la investigación.

## Hipotermia terapéutica

Numerosos estudios han demostrado que mientras una hipotermia leve a moderada es neuroprotectora en modelos de TCE, una hipotermia moderada empeora el resultado (para una revisión, v. Hayashi et al, 2004). Después de un traumatismo encefálico se ha demostrado que la hipotermia mejora los resultados histopatológicos y conductuales y que influye sobre un amplio espectro de procesos lesionales. Los estudios de microdiálisis indican que la hipotermia postraumática reduce la oleada de niveles de glutamato y radicales hidroxilo libres extracelulares tras la lesión. La hipotermia postraumática protege contra la disfunción de la BHE. La hipotermia atenúa la atrofia cortical progresiva y la consecuente dilatación ventricular. La capacidad de cualquier intervención terapéutica para proporcionar una protección prolongada es un requisito importante para la adopción de cualquier estrategia terapéutica en la clínica.

Como se ha explicado anteriormente, un número significativo de pacientes con TCE sufre un ataque secundario que puede consistir en hipotensión, hipoxia o hipertermia. Este hecho ha conducido al uso de modelos complicados para probar nuevos productos neuroprotectores antes de los ensayos clínicos. Este punto es importante, porque las estrategias terapéuticas experimentales acostumbran a probarse en modelos simples de lesión cerebral para confirmar el concepto teórico (McIntosh et al, 1998). A este respecto, la hipotermia postraumática seguida de un período de recalentamiento controlado se ha valorado en modelos de TCE complicados con hipoxia secundaria. Considerados en conjunto, estos estudios demostraron que la hipotermia proporcionaba protección en los modelos complicados, pero el grado de protección dependía de la gravedad de la lesión, la duración del período de hipotermia y del proceso de recalentamiento.

El uso de niveles moderados de hipotermia ( $> 32^{\circ}\text{C}$ ) también mejora el resultado en los pacientes estudiados. La hipotermia sistémica ( $32$  a  $33^{\circ}\text{C}$ ) iniciada en un plazo de 6 horas desde la lesión (4-7 de la Escala de coma de Glasgow) no dio lugar a ninguna complicación cardíaca ni relacionada con coagulopatía, redujo la frecuencia de ictus y mejoró los resultados (definidos por un mayor número de

pacientes en la categoría «de buena recuperación a discapacidad moderada»), En otros estudios sobre el traumatismo encefálico la hipotermia terapéutica atenuó la hipertensión intracraneal, pero no afectó a la frecuencia de la hemorragia intracerebral tardía. Los resultados de un ensayo multicéntrico reciente sobre TCE no permitieron demostrar ningún efecto protector de la hipotermia sobre el resultado del traumatismo (Clifton et al, 2001). Sin embargo, el análisis de subgrupos demostró que los pacientes de menos de 45 años que ingresaron en urgencias con hipotermia presentaron una mejoría con el tratamiento hipotérmico. Obviamente, se necesitan más estudios experimentales y clínicos para determinar cuáles son los factores más importantes para conseguir una buena protección cuando se utilizan estrategias de hipotermia. Se sabe que la temperatura afecta a muchos procesos fisiopatológicos tras un TCE, y que esta característica puede tener sus ventajas gracias a la naturaleza multifactorial de los mecanismos patógenos del traumatismo. Los períodos de refrigeración y de calentamiento también son variables importantes para determinar la magnitud de la neuroprotección. Por esto es posible que en los estudios con TCE se necesiten períodos prolongados de hipotermia (es decir, de más de 24 horas) para proteger al cerebro de los procesos dañinos primarios y secundarios. En un ensayo multicéntrico de TCE de China, la refrigeración a largo plazo (5 días) fue significativamente mejor que la refrigeración a corto plazo (2 días) en la mejoría de los resultados en los pacientes (Jiang et al, 2006). Puesto que la temperatura del cerebro se puede elevar con respecto a la temperatura vesical en los pacientes con traumatismo craneoencefálico, durante los períodos postraumáticos críticos se debe mantener una normotermia o una hipotermia moderada.

## RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN

### Enriquecimiento ambiental

El efecto del enriquecimiento ambiental (EA) que expone a los animales a un entorno complejo, altamente estimulante y social, se ha estudiado en muchos modelos de TCE. Se ha publicado que la EA mejora la función cognitiva aplicando un modelo de lesión por PL de línea media que no producía ningún efecto histopatológico apreciable. Además se ha demostrado que la EA reducía el volumen de la conmoción total y mejoraba el resultado de la prueba del laberinto de agua de Morris. Se ha sugerido que los efectos del EA se reflejan en cambios en la arborización dendrítica. En recientes estudios experimentales se ha descrito que los animales criados con EA muestran lesiones por contusión mayores, y mayores déficits sensitivomotores después de un TCE leve en comparación con animales criados en jaulas de laboratorio estándar (Kozlowski et al, 2004). Sin embargo, la recuperación del déficit sensitivomotor se produce a un ritmo mucho más rápido en los animales con EA que en los controles de edad equiparable. Probablemente se necesitan nuevos estudios que combinen el EA con estrategias neuroprotectoras y reparadoras para maximizar la mejoría del resultado.

### Estrategias de reparación y trasplante

Después de una diversidad de lesiones agudas del sistema nervioso central, existe una proliferación masiva de citoblastos o células progenitoras. Por tanto, la identificación y el origen del destino de estas células es un área de intensa investigación. En un modelo de lesión por PL se comprobó que el número total de células en fase de multi-

plicación, identificadas con 5-bromo-desoxiuridina, un marcador de la actividad mitótica, aumenta significativamente en las zonas sub-ventricular y del hipocampo. En este estudio, las células que se multiplicaban no expresaban los marcadores celulares y, por tanto, no parecían haber empezado a diferenciarse. Concentrarse sobre esta respuesta proliferativa endógena a la lesión puede ser una forma de estimular la recuperación tras un TCE.

Al contrario de lo que sucede con los fenómenos endógenos de reparación, el aporte de nuevas células de fuentes exógenas es un planteamiento alternativo, y puede ser necesario cuando la pérdida neuronal y el daño axonal son graves. En modelos de TCE se ha explorado el trasplante nervioso (Lu et al, 2003). El tejido cortical fetal trasplantado en la cavidad de la lesión, solo y combinado con una infusión de NGF, mejoró la función motora y atenuó transitoriamente la disfunción cognitiva. A pesar de que no se ha podido demostrar que los efectos de tejido fetal permitieran el restablecimiento de los circuitos nerviosos adultos normales, un mecanismo de mejoría de la función puede ser la neuroprotección proporcionada por factores tróficos segregados por los injertos (Soares et al, 1995). Estudios recientes también han intentado conseguir una sustitución celular y la integración del injerto en el huésped utilizando líneas celulares que se autorrenovaban (Riess et al, 2002). Después del trasplante de células progenitoras neurales immortalizadas transducidas con el gen *NGF* de ratón para secretar NGF, se observó una mejoría de la función neuromotora y cognitiva y una reducción de la muerte de células CA3 hipocámpicas. El estudio continuo en este campo tan excitante puede establecer los procesos de trasplante relevantes para las estrategias clínicas que mejoren la recuperación tras un TCE.

## RESUMEN Y DIRECCIONES FUTURAS

Los estudios experimentales continuos dirigidos a la investigación de la patogénesis del TCE mejorarán nuestro conocimiento de la neurología del traumatismo cerebral. La identificación de cuáles son los procesos lesionales que dominan en la cadena de las lesiones mejorarán nuestras estrategias dirigidas a la protección cerebral. El desarrollo de nuevos modelos de enfermedad con ratones modificados genéticamente también debería permitir a los investigadores aclarar las relaciones causa-efecto entre los distintos mecanismos patológicos y la muerte celular. El continuo énfasis sobre la determinación de la forma en que los diversos factores, incluidos edad y género, afectan al resultado del traumatismo, debería estimular a trasladar los resultados experimentales a la clínica. La relación entre la lesión cerebral inicial y la mayor incidencia de enfermedad neurodegenerativa también es un área de investigación importante. La determinación de cuáles son los factores genéticos y ambientales que interactúan para aumentar la sensibilidad del cerebro postraumático a los procesos de envejecimiento adquiere una importancia crucial. Además, los científicos de los distintos laboratorios deben ayudar a reproducir los datos excitantes que estimulen el diseño de ensayos clínicos de éxito. Finalmente, se debe estimular la prueba de terapias combinadas dirigidas a múltiples mecanismos patogénicos. En los estudios experimentales se deben considerar las estrategias para proteger a las neuronas vulnerables, inhibir los mecanismos de daño secundario y estimular los procesos de reparación. La comunicación continua entre los científicos implicados en la investigación de la lesión cerebral y los clínicos responsables del tratamiento de esta población de pacientes, y el diseño de ensayos clínicos, permitirán que nuestros esfuerzos avancen hacia estos objetivos.

## Bibliografía

- Alves, O. L., Doyle, A. J., Clausen, T., et al. 2003, Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdialysis, *Ann NY Acad Sci*, vol. 993, pp. 25-34
- Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. 2001, Neuropathological protection after traumatic brain injury in intact female rats versus males or ovariectomized females, *J Neurotrauma*, vol. 18, pp. 891-900
- Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. 2002, Quantitative structural changes in white and gray matter 1 year following traumatic brain injury in rats, *Acta Neuropathol*, vol. 103, pp. 607-614
- Bramlett, H. M., & Dietrich, W. D. 2004, Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 24, pp. 133-150
- Buki, A., & Povlishock, J. T. 2006, All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited, *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 148, pp. 181-193
- Cernak, I. 2005, Animal models of head trauma, *NeuroRx*, vol. 2, pp. 410-422
- Cemak, I., Wang, Z., Jiang, J., et al. 2001, Ultrastructural and functional characteristics of blast injury-induced neurotrauma, *J Trauma*, vol. 50, pp. 695-706
- Chesnut, R. M. 1995, Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives, *New Horiz*, vol. 16, pp. 109-122
- Clausen, T., & Bullock, R. 2001, Medical treatment and neuroprotection in traumatic brain injury, *Curr Pharmacol Design*, vol. 7, pp. 1517-1532
- Clifton, G. L., Choi, S. C., Miller, E. R., et al. 2001, Intercenter variance in clinical trials of head trauma—experience of the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia, *J Neurosurg*, vol. 95, pp. 751-755
- Dixon, C. E., Kochanek, P. M., Yan, H. G., et al. 1999, One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats, *J Neurotrauma*, vol. 16, pp. 109-122
- Fabrice, M., Fuhr, S., Bhatia, R., et al. 2006, Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex, *Brain*, vol. 129, pp. 778-790
- Floyd, C. L., Rzigalinski, B. A., Weber, J. T., et al. 2001, Traumatic injury of cultured astrocytes alters inositol (1,4,5)-trisphosphate-mediated signaling, *Glia*, vol. 33, pp. 12-23
- Graham, D. I., McIntosh, T. K., Maxwell, W. L., et al. 2000, Recent advances in neurotrauma, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 59, pp. 641-651
- Hall, E. D., Sullivan, P. G., Gibson, T. R., et al. 2005, Spatial and temporal characteristics of neurodegeneration after controlled cortical impact in mice: more than a focal brain injury, *J Neurotrauma*, vol. 22, pp. 252-265
- Hayashi, N., Bullock, R., Dietrich, W. D., et al. 2004, *Hypothermia for Acute Brain Damage*, Springer, New York
- Jiang, J. Y., Xu, W., Li, W. P., et al. 2006, Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 26, pp. 771-776
- Jones, N. C., Prior, M. J., Burden-The, E., et al. 2005, Antagonism of the interleukin-1 receptor following traumatic brain injury in the mouse reduces the number of nitric oxide synthase-2-positive cells and improves anatomical and functional outcome, *Eur J Neurosci*, vol. 22, pp. 72-78
- Kozlowski, D. A., Nahed, B. V., Hovda, D. A., et al. 2004, Paradoxical effects of cortical impact injury on environmentally enriched rats, *J Neurotrauma*, vol. 21, pp. 513-519
- Lu, D., Mahmood, A., & Chopp, M. 2003, Biologic transplantation and neurotrophin-induced neuroplasticity after traumatic brain injury, *J Head Trauma Rehabil*, vol. 18, pp. 357-376
- McIntosh, T. K., Juhler, M., & Wieloch, T. 1998, Novel pharmacologic strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury, *J Neurotrauma*, vol. 15, pp. 731-769
- Morganti-Kossmann, M. C., Ranean, M., Stahel, P. F., et al. 2002, Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword, *Curr Opin Crit Care*, vol. 8, pp. 101-105
- Neary, J. T., Kang, Y., Tran, M., et al. 2005, Traumatic injury activates protein kinase B/Akt in cultured astrocytes: role of extracellular ATP and P<sub>2</sub> purinergic receptors, *J Neurotrauma*, vol. 22, pp. 491-500



- Raynaud, F., & Marcilhac, A. 2006, Implication of calpain in neuronal apoptosis, *FEBSJ*, vol. 273, pp. 3437-3443
- Riess, P., Zhang, C., Saatman, K. E., et al. 2002, Transplanted neural stem cells survive, differentiate and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury, *Neurosurgery*, vol. 51, pp. 1043-1052
- Slemmer, J. E., Matser, E. J. T., Zeeuw, C. I., et al. 2002, Repeated mild injury causes cumulative damage to hippocampal cells, *Brain*, vol. 125, pp. 2699-2709
- Soares, H. D., Sinson, G. P., & McIntosh, T. K. 1995, Fetal hippocampal transplants attenuate CA3 pyramidal cell death resulting from fluid percussion brain injury in the rat, *J Neurotrauma*, vol. 12, pp. 1059-1067
- Stahel, P. F., Shohami, E., Younis, F. M., et al. 2000, Experimental closed head injury: analysis of neurological outcome, blood-brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration, and neuronal cell death in mice deficient in genes for pro-inflammatory cytokines, *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 20, pp. 369-380
- Statler, K. D., Jenkins, L. W., Dixon, C. E., et al. 2001, The simple model versus the super model: translating experimental traumatic brain injury research to the bedside, *J Neurotrauma*, vol. 18, pp. 1195-1206
- Stein, D. G. 2001, Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci*, vol. 24, pp. 386-391
- Strong, A. J., Fabricius, M., Boutelle, M. G., et al. 2002, Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain, *Stroke*, vol. 33, pp. 2738-2743
- Williams, A. J., Hartings, J. A., Lu, X.-C. M., et al. 2005, Characterization of a new rat model of penetrating ballistic brain injury, *J Neurotrauma*, vol. 22, pp. 313-331

Se puede encontrar una lista de lecturas recomendadas para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA  
NERVIOSO

## TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Donald W. Marion

Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico 1103

Daños secundarios 1108

Tratamiento prehospitalario de la lesión cerebral traumática 1109

Tratamiento del traumatismo craneoencefálico en el servicio de urgencias 1110

Tratamiento quirúrgico del traumatismo craneoencefálico 1111

Cuidados intensivos 1111

Monitorización fisiológica 1112

Tratamiento del traumatismo craneoencefálico 1113

Asistencia médica general 1114

Fisioterapia y rehabilitación 1115

Pronóstico del traumatismo craneoencefálico 1115

Futuros tratamientos para el traumatismo craneoencefálico 1117

Traumatismo penetrante en la cabeza 1117

Daño cerebral leve y moderado 1119

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos entre las personas de edades comprendidas entre 1 y 44 años. Se estima que cada año 1,4 millones de personas padecen un TCE. Aproximadamente 235.000 tienen que ser hospitalizadas, de las que 50.000 mueren a causa de sus lesiones y 80.000 quedan con graves discapacidades neurológicas (Langlois et al, 2004). Otro millón y medio son tratados y se les da de alta en los servicios de urgencia o en las clínicas, y se estima que aproximadamente 400.000 personas con TCE leve o moderado ni siquiera buscan atención médica. Se calcula que 5,3 millones de personas viven con una discapacidad permanente relacionada con un TCE, cuyos costes directos e indirectos superan los 56.300 millones de dólares al año (Thurman, 2001). Las principales causas del TCE son: caídas (28%), accidentes de tráfico (ATr) (20%), accidentes de automóviles-peatones (19%) y agresiones (11%) (Langlois et al, 2004). Los adolescentes y los niños de 0 a 4 años son los que tienen mayor riesgo. Los hombres tienen un riesgo de TCE 1,5 veces mayor que las mujeres. Desde 1989 hasta 1998, las muertes por TCE disminuyeron un 11,4%, de 21,9 a 19,4 muertes por 100.000 habitantes en Estados Unidos. El principal responsable de este descenso es una reducción significativa de los TCE relacionados con los ATr. Sin embargo, en algunas grandes ciudades se observa un incremento de las heridas en la cabeza por arma de fuego, cuyo número de muertes por esta causa supera con frecuencia a las debidas a los ATr.

FISIOPATOLOGÍA DEL TRAUMATISMO  
CRANEOENCEFÁLICO

El TCE está provocado por fuerzas externas a la cabeza que se pueden clasificar como de contacto y de inercia. Las *fuerzas de contacto* acostumbran a causar lesiones focales, como fracturas de cráneo, hematomas epidurales o subdurales y contusiones, *has fuerzas de iner-*

*cia* producen una aceleración en la cabeza (de traslación o de rotación) con o sin una fuerza de contacto. Estas fuerzas pueden originar daños cerebrales focales o difusos. Las fuerzas de inercia con aceleración traslacional pueden producir lesiones focales, como contusiones de contragolpe, hematomas intracerebrales y hematomas subdurales. Las fuerzas de inercia con aceleración rotacional o angular acostumbran a causar daños difusos, y son habituales en los ATr a alta velocidad. Es habitual que cuando se produce un traumatismo en la cabeza a causa de una fuerza roma aparezcan signos externos de traumatismo, como abrasiones, laceraciones y hematomas en el cuero cabelludo, pero también puede producirse un TCE a causa exclusivamente de las fuerzas de aceleración y deceleración (p. ej., en los ATr), sin que aparezcan heridas externas.

Las fracturas de cráneo son el resultado de un impacto en la cabeza que acostumbra ser lo bastante grave como para producir por lo menos una breve pérdida de consciencia. El tipo más frecuente de fractura de cráneo es una fractura lineal, habitualmente a lo largo de la convexidad lateral del cráneo. Las fracturas craneales lineales acostumbran a ser grietas en el cráneo, sin desplazamiento, aunque un traumatismo muy grave puede separar los bordes de la fractura, es decir, causar una diástasis. Las fracturas del cráneo con hundimiento, o sea, con fragmentos del cráneo presionando sobre la bóveda craneal, son más frecuentes cuando el traumatismo se ha producido por una fuerza roma aplicada con un objeto de escasa superficie, como un martillo (Fig. 54B.1). Un traumatismo roma grave en la frente o en la nuca puede originar fracturas de la base del cráneo. Estas fracturas en la base del cráneo son más frecuentes en la base anterior, y suelen afectar a la placa cribiforme, rompiendo los nervios olfatorios y causando una pérdida del sentido del olfato (Fig. 54B.2). Las fracturas de la zona posterior de la base del cráneo pueden extenderse hasta el hueso petroso y el canal auditivo interno, dañando de esta forma los nervios acústico y facial, y produciendo una hipoacusia neurosensorial o una parálisis facial.



FIGURA 54B. 1 Fractura del temporal derecho con hundimiento causada por una agresión con un martillo. (Tomografía computarizada, ventana ósea.)

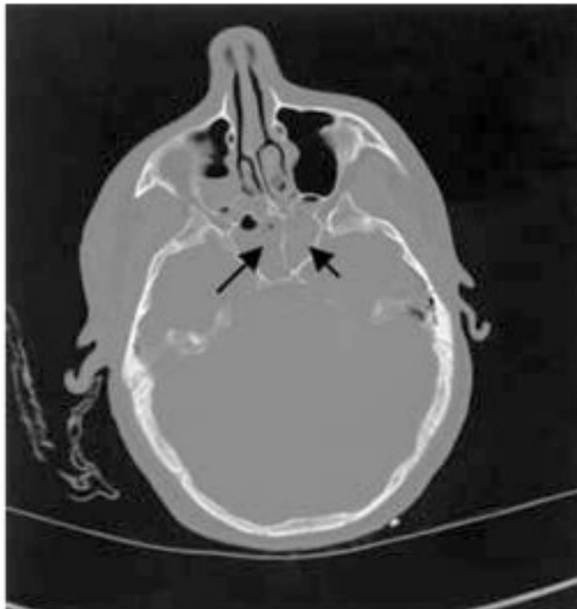


FIGURA 54B.2 Fracturas de la porción anterior de la base del cráneo que suelen producir desgarros en la duramadre adyacente y rlnorrea de líquido cefalorraquídeo. A veces, la tomografía computarizada de la base del cráneo no muestra la propia fractura, sino líquido en el seno esfenoidal (flechas) o en otros senos paranasales. (Tomografía computarizada, ventana ósea.)

La importancia clínica de las fracturas del cráneo guarda una mayor relación con el daño que originan en los tejidos subyacentes o en los vasos, más que en la propia fractura. Por ejemplo, las fracturas craneales lineales que afectan a la porción petrosa del hueso temporal con frecuencia desgarran la arteria meníngea media, causando un hematoma epidural. Las fracturas de cráneo con hundimiento suelen ir acompañadas de contusiones del tejido cerebral subyacente. Si la piel que cubre el fragmento craneal hundido está lacerada, puede que el fragmento de hueso hundido sufra una contaminación bacteriana que posiblemente lleve a la formación de un absceso cerebral o cerebritis. Con frecuencia, las fracturas de la base del cráneo van acompañadas de un desgarro de la duramadre subyacente a la fractura, lo que origina fistulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y pérdidas de LCR por la nariz o las orejas. Estas fistulas son una vía de entrada para la contaminación del espacio intracraneal con bacterias procedentes de la nariz, senos paranasales o canal auditivo externo.

Las lesiones postraumáticas intracraneales características son las hemorragias, las contusiones y el daño cerebral difuso. Los hematomas intracraneales pueden ser: *epidurales*, o hematomas localizados entre la cara interna del cráneo y la duramadre; *subdurales*, o hematomas que aparecen entre la superficie interna de la duramadre y la superficie del cerebro, e *intraparenquimatosos*, o hemorragias que se producen en el propio tejido cerebral.

El hematoma intracraneal más frecuente es el hematoma subdural, que aparece en el 20-25% de todos los pacientes comatosos con TCE (Fig. 54B.3). Se supone que el hematoma es el resultado del desgarro de las venas que discurren por la superficie de la corteza, o de la rotura de los grandes senos venosos o los vasos que los alimen-

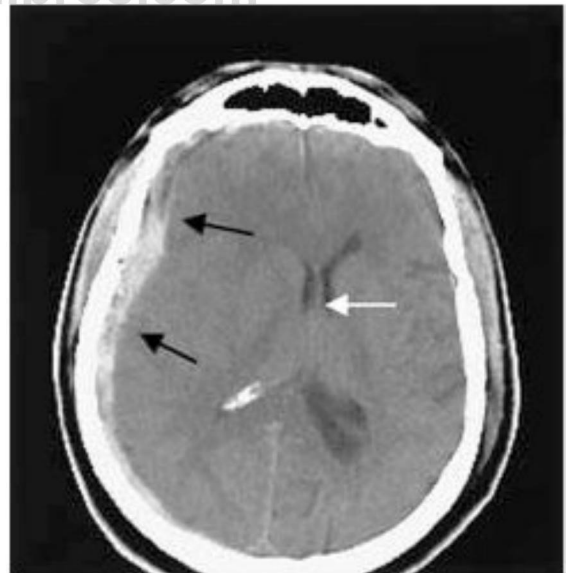


FIGURA 54B.3 Un hematoma subdural agudo suele extenderse por toda la superficie de un hemisferio (flechas negras) y va acompañado de inflamación del hemisferio. En consecuencia, el desplazamiento de las estructuras centrales en dirección distal al hematoma puede ser mayor que el grosor del propio hematoma (flecha blanca). (Tomografía computarizada.)

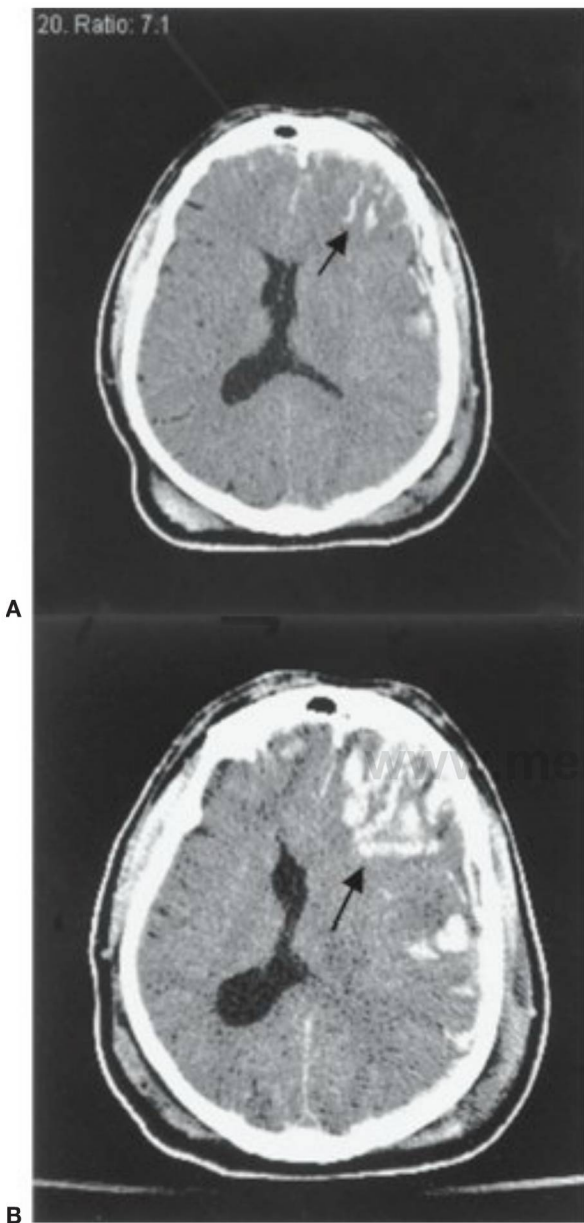
Los hematomas epidurales se localizan entre la cara interna del cráneo y la duramadre, y acostumbran a ser el resultado de un desgarró de la arteria meníngea media o de una de sus ramas, causado por una fractura craneal. Son menos frecuentes que los hematomas subdurales, pues sólo aparecen en el 8-10% de los que se hallan en coma a causa de la lesión. La mayoría de los hematomas epidurales están localizados en las regiones temporal o parietal, aunque también pueden aparecer en los lóbulos frontal u occipital, y más raramente en la fosa posterior. En la TC presentan una imagen de lesiones masivas hiperdensas. A diferencia de los hematomas subdurales, su extensión está limitada por las líneas de sutura del cráneo, donde la duramadre se halla extraordinariamente adherida. Puesto que habitualmente no hay un espacio epidural, el hematoma debe desprender la duramadre de la cara interna del cráneo a medida que aumenta de tamaño, lo que le da su característico aspecto biconvexo o lenticular (Fig. 54B.4).



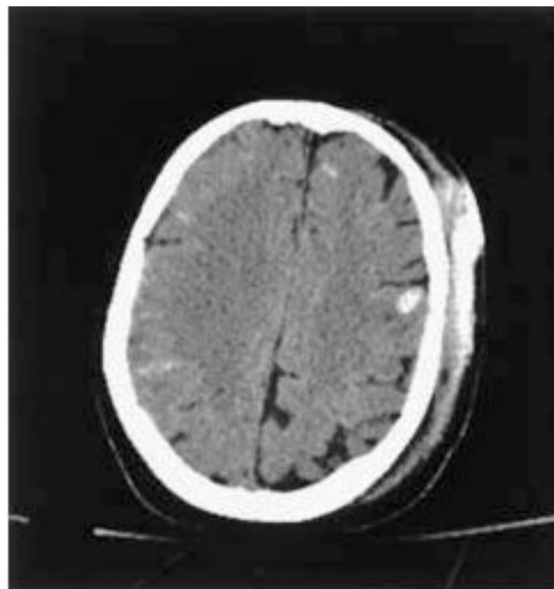
**FIGURA 54B.4** Los hematomas epidurales tienen una imagen lenticular y un borde interno más liso, porque a medida que aumentan de tamaño van desprendiendo la duramadre de la cara interna del cráneo. (Tomografía computarizada.)

El traumatismo craneal no accidental es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los lactantes y niños pequeños maltratados. Las lesiones observadas incluyen fractura del cráneo, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, lesiones por cizalladura e infarto cerebral (Oehmichen et al, 2005). Estas lesiones suelen ser consecuencia de un traumatismo craneal cerrado, estrangulación o por apretar el tórax del lactante junto con una sacudida violenta: el mecanismo del «síndrome del bebé sacudido». Estudios previos sugerían que apretar





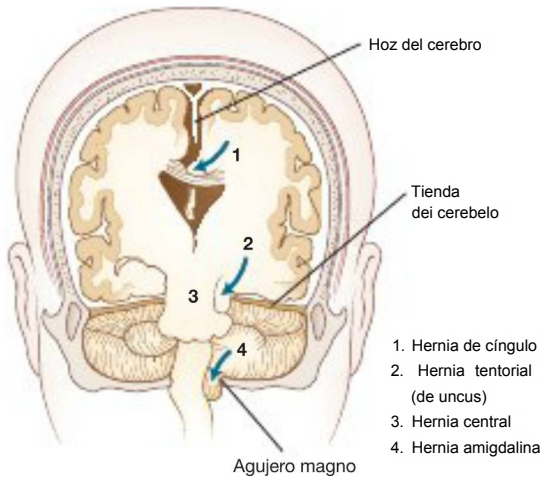
**FIGURA 54B.5** Las contusiones se producen casi siempre en los lóbulos temporal y frontal inferior (*flechas*). A, Durante las primeras horas tras la lesión, pueden aparecer sólo como zonas punteadas de hemorragias mezcladas con tejido cerebral edematoso. Pero al cabo de 24-48 horas de la lesión, la hemorragia puede continuar y originar una dilatación significativa de la contusión y hematoma. A las 48 horas de la lesión este paciente sufrió un incremento súbito de la PIC y deterioro de su nivel de consciencia. B, Una tomografía computarizada repetida reveló una dilatación de la contusión frontal con efecto de masa, por lo que el paciente se trasladó al quirófano para vaciar la lesión. (Tomografía computarizada.)



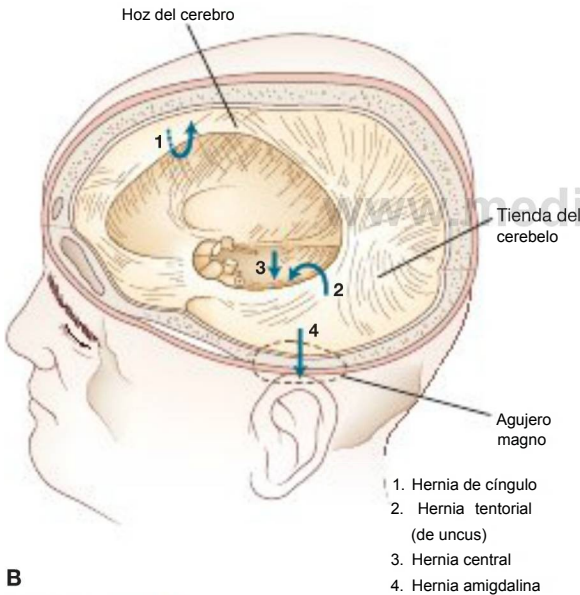
**FIGURA 54B.6** Los poderosos vectores rotacionales pueden producir hemorragias puntiformes difusas en la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca de la corteza, como en esta víctima de un accidente de tráfico a gran velocidad. (Tomografía computarizada.)

el tórax comportaba un aumento de la presión venosa central y torácica que, con frecuencia, se transmitía a los vasos craneales, causando la rotura de las venas retinianas. Se consideraba que la hemorragia retiniana era una condición sine qua non de lesión no accidental, pero pruebas recientes muestran que otros mecanismos pueden causar esta lesión, por lo que la hemorragia retiniana por sí misma no es una prueba definitiva de maltrato infantil (Aryan et al, 2005). Se considera que el hematoma subdural es una de las lesiones del sistema nervioso central (SNC) más característica que se encuentra en el síndrome del bebé sacudido. De hecho, en los lactantes y niños pequeños, los hematomas subdurales, especialmente las lesiones interhemisféricas localizadas en la hoz posterior, se asocian con mayor frecuencia con un traumatismo no accidental. En investigaciones preclínicas y clínicas extensas se ha intentado identificar biomarcadores en suero o LCR con una alta especificidad y sensibilidad para el síndrome del lactante sacudido o lesión no accidental en general, pero hasta ahora no se ha identificado ninguno (Berger et al, 2004).

Las lesiones craneales postraumáticas causan déficits neurológicos mediante mecanismos directos y, en algunos casos, indirectos. Las contusiones y la hemorragia intraparenquimatosa destruyen el tejido cerebral, causando déficits neurológicos directamente relacionados con la función del tejido dañado. Otros mecanismos muy importantes de disfunción neurológica temporal o permanente son las hernias cerebrales (Fig. 54B.7), incluida la hernia de uncus. El contenido intracraneal se divide en compartimentos gracias a unos pliegues semirrígidos de la duramadre. Las fosas craneales anterior y media están separadas de la fosa craneal posterior por la tienda del cerebelo. El tronco encefálico, y más concretamente el mesencéfalo, atraviesa una abertura en la zona central anterior de esta división (orificio tentorial).



A



B

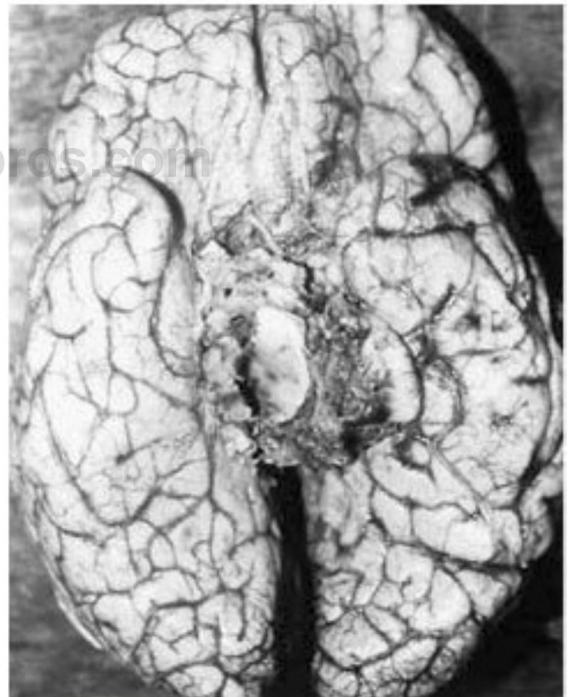
**FIGURA 54B.7** A, Tipos de hernia cerebral. B, Pliegues de la duramadre en la cavidad craneal y zonas de hernia asociadas. (Reproducido con permiso de: Rengachary, S. S. y Duke, D. E. 1994, «Increased Intracranial pressure, cerebral edema, and brain herniation», en *Principles of Neurosurgery*, eds. S. S. Rengachary y R. H. Wilkens, McGraw-Hill, New York.)

La fracción medial del lóbulo temporal, o uncus, se encuentra a ambos lados de este orificio. Puesto que la mayoría de las lesiones traumáticas del cerebro, como los hematomas y las contusiones, suelen producirse en las superficies laterales del cerebro, y debido a que la superficie lateral más externa del cerebro es el cráneo rígido, estas lesiones tienden a desplazar el cerebro en dirección medial. En consecuencia,

un hematoma subdural o epidural sobre la superficie del lóbulo temporal o una contusión edematosa hemorrágica del lóbulo temporal tiende a desplazar la porción medial del lóbulo temporal (uncus) hacia el orificio tentorial, comprimiendo el mesencéfalo (Fig. 54B.8). Las neuronas que forman parte del sistema reticular activador residen en el mesencéfalo. En la base del mesencéfalo se encuentran los pies pedunculares (*crus cerebri*), que llevan fibras piramidales procedentes de la corteza, y el III par craneal, que sale del mesencéfalo por la cisterna interpeduncular. La compresión del mesencéfalo en caso de hernia de uncus origina una pérdida de consciencia, porque daña el sistema reticular activador, dilatación pupilar y pérdida del reflejo de la luz, al producir un estiramiento del III par craneal y de las fibras parasimpáticas que lleva asociadas, así como respuestas de posturas anómalas del brazo y pierna contralaterales a la lesión de las fibras piramidales de los pies pedunculares.

Además, la hernia uncual puede comprimir la arteria cerebral posterior contra el borde del tentorio cerebeloso y producir un infarto del lóbulo occipital (Fig. 54B.9). El desplazamiento medial de un hemisferio cerebral causado por la inflamación del hemisferio o por un hematoma subdural o epidural también puede originar

una hernia de la circunvolución del cíngulo bajo la hoz del cere-



**FIGURA 54B.8** Vista inferior del cerebro de un paciente con daño e inflamación en el hemisferio cerebral izquierdo, que muestran el resultado de una hernia tentorial, incluido daño en el uncus y en el hipocampo. También se observa una distorsión del tronco encefálico y hemorragia secundaria (de Duret). (Reproducido con permiso de la American Association of Neurologic Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. 1995, *Guidelines for the Management of Severe Head Injury*, Brain Trauma Foundation, New York.)



FIGURA 54B.9 Infarto de lóbulo occipital a consecuencia de una hernia tentorial que comprimía la arteria cerebral posterior.

bro. Habitualmente, esto no produce una disfunción neurológica permanente.

## DAÑOS SECUNDARIOS

La isquemia postraumática activa una cadena de fenómenos metabólicos que desencadenan una producción excesiva de radicales libres de oxígeno, aminoácidos excitadores, citocinas y otros agentes inflamatorios (v. Capítulo 54A). Los aminoácidos excitadores implicados con mayor frecuencia en el daño excitotóxico son el glutamato y el aspartato. El daño excitotóxico está mediado por la activación de W-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propiónico (AMPA) o receptores del ácido caínico. La hiperactivación de estos receptores produce un flujo excesivo de entrada de calcio ionizado en el citosol, y estos niveles elevados de calcio intracelular ionizado son los que desempeñan el papel

principal en la degeneración nerviosa después de un traumatismo del sistema nervioso central (SNC). Los acontecimientos no isquémicos postraumáticos, como un incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular libre a través de los canales iónicos controlados por receptores o dependientes del voltaje, también inducen la liberación de radicales libres de oxígeno de las mitocondrias. Los niveles excesivos de radicales libres de oxígeno sumamente reactivos causan daños por peroxidación lipídica de las membranas celulares, oxidación de las proteínas intracelulares y ácidos nucleicos y activación de las fosfolipasas  $\text{A}_1$  y  $\text{C}$ , que hidrolizan los fosfolípidos de membrana, liberando ácido araquidónico. A continuación, se origina una producción excesiva de ácidos grasos libres, leucotrienos y tromboxano  $\text{B}_2$ , a partir de la cascada del ácido araquidónico, que se ha asociado con neurodegeneración y mala recuperación tras un TCE experimental. Después de un TCE también se produce un exceso de citocinas inflamatorias, en especial las interleucinas (IL)-1 e IL-6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . En modelos animales, se ha comprobado que la activación postraumática de la microglia es una fuente importante de citocinas. La IL-1 y la IL-6 inducen una respuesta celular inflamatoria exuberante que se considera responsable de astrogliosis, edema y destrucción tisular.

El TCE también origina niveles elevados de potasio extracelular que dan lugar a un desequilibrio entre el  $\text{K}^+$  intracelular y el extracelular, interrupción de los mecanismos reguladores de la membrana celular de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ , y el consecuente hinchado de las células. La eliminación de una cantidad excesiva de  $\text{K}^+$  extracelular por parte de los astrocitos se ha considerado precisamente una de las causas de su hinchazón. Además, los niveles elevados de  $\text{K}^+$  extracelular se han considerado la causa de una extensa despolarización neuronal y propagación de la depresión que se ha observado tras el TCE experimental. El potasio también estimula una mayor absorción de oxígeno en las células de la glía, que puede llegar a privar de oxígeno a las neuronas adyacentes. El TCE grave también provoca una reducción significativa de los niveles de magnesio extracelular ( $\text{Mg}^{2+}$ ), alterando de esta forma la glucólisis normal, la respiración celular, la fosforilación oxidativa y la biosíntesis del ADN, ARN y las proteínas. Puesto que el  $\text{Mg}^{2+}$  compete con el  $\text{Ca}^{2+}$  en los canales del calcio de la membrana celular controlados por el voltaje, los niveles bajos de  $\text{Mg}^{2+}$  originan una corriente anormal de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la célula.

Además de causar la muerte celular, la lesión secundaria también produce una tumefacción del tejido cerebral y contribuye a la hipertensión intracraneal. La *presión intracraneal* (PIC) se define por el volumen de LCR, sangre y tejido cerebral en la bóveda craneal (v. Capítulo 63). El volumen de estos tres componentes es dinámico, con una capacidad amortiguadora de cambios moderados del volumen de cualquiera de los tres. Por ejemplo, el volumen sanguíneo puede aumentar o disminuir hasta un 40%. La absorción del LCR puede aumentar hasta un 90% para reducir el tamaño de los ventrículos, y el tejido cerebral se puede comprimir mínimamente. Por tanto, un aumento de 100 a 150 ml de volumen intracraneal, como un hematoma subdural de tamaño moderado, puede acomodarse sin causar un aumento significativo de la PIC. Sin embargo, una vez agotados estos mecanismos amortiguadores, incluso un pequeño aumento en el tamaño del hematoma causará un rápido aumento de la PIC. Si se retrasa el tratamiento médico o quirúrgico, la PIC puede acercarse a la presión arterial media, causando un bloqueo hidrostático del flujo sanguíneo al cerebro y la consiguiente muerte cerebral. La hipertensión intracraneal, especialmente si es resistente al tratamiento médico o quirúrgico, es la causa más frecuente de muerte después de un TCE grave.



## TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO DE LA LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA

El cerebro con un traumatismo agudo es vulnerable a nuevas lesiones provocadas por la hipotensión sistémica, hipoperfusión cerebral, hipercapnia, hipoxemia y elevación de la PIC. Es esencial prevenir todos estos ataques fisiológicos para limitar los daños cerebrales secundarios. En general, la atención prehospitalaria según protocolo implementada según las pautas basadas en la evidencia ha demostrado que reduce la tasa de hipoxia e hipotensión en el marco prehospitalario y mejora los resultados en pacientes con un TCE grave (Watts et al, 2004).

La evaluación prehospitalaria inicial de los pacientes traumatizados siempre debe empezar por garantizar una vía aérea al paciente y restablecer la respiración y circulación normales. Los pacientes en coma suelen beneficiarse de una intubación endotraqueal precoz, pero en la calle esto sólo debe intentarlo el personal médico experimentado en urgencias. Asegurar y mantener una vía de aire es esencial para proporcionar una oxigenación y ventilación idóneas, y se ha demostrado que en los pacientes con TCE grave la intubación precoz reduce la mortalidad. Sin embargo, es básico que la intubación la realicen profesionales con experiencia y, en una reciente revisión de la base de datos estatal de traumatismos en Pensilvania, realmente se encontró un *aumento* significativo de la mortalidad y de la incidencia de malos resultados en pacientes con traumatismos similares que fueron intubados antes de llegar al centro de traumatología, en comparación con los que no lo fueron, supuestamente por las malas intubaciones realizadas en muchos de estos casos (Wang et al, 2004). En un estudio de San Diego, se observó que las tasas de mortalidad fueron significativamente menores en los pacientes con un TCE sometidos a intubación prehospitalaria cuando fueron trasladados por vía aérea que los que lo fueron en ambulancia (Poste et al, 2004). Los investigadores sugirieron que esta diferencia podía estar en parte relacionada con el uso rutinario de monitorización por capnometría (medición de los niveles teleespiratorios de dióxido de carbono) -que se usaba para ajustar la sonda endotraqueal para asegurar la colocación adecuada- en pacientes transportados por aire, pero no en los transportados por tierra.

Habitualmente, la intubación orotraqueal es el método más fácil y seguro de garantizar una vía aérea. La mayoría del personal médico de urgencias tiene formación y experiencia en este método de intubación endotraqueal. Una vía alternativa es la intubación nasotraqueal, que es menos deseable porque es un método ciego. La irritación asociada de las vías aéreas nasales puede causar un incremento de la presión sanguínea y de la PIC, y en los que padecen fracturas graves de la base anterior del cráneo existe la posibilidad de introducir la sonda en el cerebro. La vía aérea quirúrgica o cricotiroidotomía solamente se debe considerar si han fallado todos los demás intentos de garantizar una vía aérea, y sólo debe intentarla un experto.

Antes de intubar al paciente se le debe sedar y aplicar una parálisis farmacológica, porque la irritación de la orofaringe suele producir una hipertensión transitoria, taquicardia, elevación de la PIC y agitación, que pueden interferir con el procedimiento. Los agonistas opioides de acción corta son los sedantes utilizados con frecuencia. El producto para el bloqueo neuromuscular que se emplea habitualmente en la intubación endotraqueal es la succinilcolina, que tiene la ventaja de su acción rápida, completa fiabilidad y duración de acción muy corta. Este último atributo es particularmente importante en las condiciones previas al ingreso hospitalario, donde no es infrecuente que haya intentos fallidos de intubación. El vecuronio es un agente

paralizante alternativo que tiene la ventaja de ser un relajante muscular no despolarizante. Pero debido a que su duración de acción es mucho más larga (1-2 horas), es mucho menos indulgente con los intentos fallidos de intubación. La Tabla 54B.1 muestra una recomendación de secuencia rápida de intubación.

Se debe administrar oxígeno suplementario antes e inmediatamente después de la intubación. Se consigue una oxigenación adecuada con ritmos de ventilación de 10-12 inspiraciones por minuto en los adultos, 20 inspiraciones por minuto en los niños, y 25 inspiraciones por minuto en los bebés. Se debe evitar la hiperventilación a menos que haya claros indicios de deterioro neurológico durante la evaluación y el transporte. Una hiperventilación enérgica puede causar vasoconstricción cerebral, reduciendo aún más el riego de sangre en el cerebro, lo que puede producir o empeorar una isquemia cerebral.

También es muy importante el restablecimiento de los líquidos y una presión arterial normal antes de llegar al hospital, porque la hipotensión, y concretamente una presión sanguínea sistólica inferior a 90 mmHg (en los adultos), se ha asociado con la duplicación de la tasa de mortalidad tras un TCE grave. La causa más probable de hipotensión es la hemorragia, habitualmente abdominal o torácica, por lo que se debe asumir una hipovolemia. Hay que infundir soluciones de Ringer lactato o salina normal a través de catéteres intravenosos de gran diámetro tan rápidamente como sea posible, hasta que se alcance la normotensión. Los estudios preclínicos sugieren que la solución salina hipertónica también puede ser eficaz para los casos de reanimación volumétrica rápida (Doyle et al, 2001).

Todos los pacientes con TCE grave se deben considerar como si tuvieran una fractura vertebral hasta que una evaluación espinal adecuada demuestre lo contrario. Los que sobreviven el tiempo suficiente para llegar al servicio de urgencias tienen una posibilidad del 2-6% de presentar una fractura de columna vertebral. Sin embargo, es mucho más preocupante la lesión de médula espinal yatrógena durante el transporte del paciente traumatizado, que se estima que es la causa de hasta el 25% de todas las lesiones de médula espinal postraumáticas. En la escena del accidente y después de la estabilización respiratoria y hemodinámica, el paciente se debe colocar en una posición neutra sobre una superficie plana y dura. Si es necesaria una intubación endotraqueal inmediata, una persona debe mantener una inmovilización cervical espinal alineada mientras una segunda persona intuba al paciente. Se debe poner un collarín cervical rígido en cuanto sea posible. A continuación, se coloca al paciente sobre un tablero, y se mantiene la columna cervical inmovilizada con un refuerzo de gomaespuma o toallas a ambos lados de la cabeza. El paciente se debe sujetar al tablero por varios puntos para evitar que se mueva durante el transporte.

TABLA 54B.1

Secuencia rápida de inducción de ventilación mecánica recomendada en los pacientes con traumatismo craneal grave

1. **Preoxigenación:** oxígeno 100% durante 5 minutos o cuatro inspiraciones vitales
2. **Pretratamiento:** fentanilo (3-5 Mg/kg i.v.)
3. **Esperar** 2-3 minutos si es posible; continuar con preoxigenación
4. **Parálisis y sedación:** succinilcolina (1,5 mg/kg i.v.)
5. **Intubar** con inmovilización alineada cervical medular
6. **Ventilación con presión positiva** y considerar una nueva parálisis con vecuronio si es previsible un transporte prolongado