



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



# Traumatismo Craneoencefálico y Hemofiltración Venovenosa Continua. Modelo Experimental en Conejos

Tesis Doctoral



**Enrique Martínez González**  
Madrid 2014

**TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y  
HEMOFILTRACION VENOVENOSA CONTINUA.  
MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS**

**TESIS DOCTORAL**  
ENRIQUE MARTÍNEZ GONZÁLEZ



FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

**Directores de tesis:**

Dr. Jerónimo Moreno Cuesta  
Dr. Damián García Olmo

MADRID 2014

**TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y  
HEMOFILTRACION VENOVENOSA CONTINUA.  
MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS**

**TESIS DOCTORAL**  
ENRIQUE MARTÍNEZ GONZÁLEZ



FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

**Directores de tesis:**

Dr. Jerónimo Moreno Cuesta  
Dr. Damián García Olmo

MADRID 2014



**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía



**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN**

# **TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA. MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS**

---

**Tesis Doctoral**  
Enrique Martínez González

Madrid 2014

**Directores de tesis:**

Dr. Jerónimo Moreno Cuesta  
Dr. Damián García Olmo





## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimiento especial quiero darle al doctor Jerónimo Moreno Cuesta, por darme la oportunidad de formar parte del grupo de trabajo que empezó este proyecto que finalmente se convirtió en mi primer proyecto ambicioso de investigación y mi Tesis Doctoral. Gracias por estar ahí en cualquier momento a pesar de la dificultad que supone la distancia física, gracias por tus inagotables conocimientos médicos, científicos y de investigación, gracias por tu paciencia y confianza ciega y gracias por contagiarme tu pensamiento crítico e incansable curiosidad científica.

Mi más sincero agradecimiento a Damián García-Olmo por su amabilidad, disponibilidad y buen criterio.

También de una forma muy especial quiero agradecer a Dolores García-Olmo su apoyo incondicional y desinteresado mostrado desde un principio. Gracias por tu paciencia, tu estímulo constante, tus valiosos consejos, la experiencia aportada y muchas gracias por todo el tiempo dedicado a este proyecto sin tener porqué.

Gratitud inmensa la que tengo igualmente con María G. Picazo y Mónica Gómez-Juarez porque su impagable ayuda y apoyo me han ayudado a no desfallecer y a avanzar con paso firme en las largas sesiones de laboratorio.

Muchísimas gracias igualmente a Empar Mayordomo, amiga incondicional que a pesar de sus idas y venidas a nivel profesional y su ajetreada vida personal se empeñó en ayudarme desde la distancia aportando sus conocimientos anatomopatológicos.

Pero sobretodo, MUCHÍSIMAS GRACIAS a todas estas personas citadas por su enorme amistad y por todas las risas y buenos momentos que me han hecho pasar durante este largo camino.

Gracias al laboratorio Baxter (anteriormente Edwards Lifescience) por la ayuda prestada en forma de material imprescindible para el estudio.

Por último quiero agradecer a mi mujer y a mis hijos por la paciencia que han tenido durante este largo camino hasta llegar a la meta. E igualmente, gracias a ellos y a mi familia por escucharme cuando lo he necesitado y mostrarme tantos gestos de cariño y admiración.

**MI MÁS SINCERO AGRADECIMIENTO A TODOS VOSOTROS!**



**“Al final todo saldrá bien, y si no sale bien es que no es el final”.**

Gracias a todos los que me habéis apoyado y ayudado, sin excepción, y en especial a quienes más me han sufrido, Marta, Quique y Álex.





## ÍNDICE

### INTRODUCCIÓN

1. HOMEOSTASIS Y ESTRÉS. RESPUESTA UNIFICADA AL ESTRÉS.....	3
1.1. Conceptos de homeostasis y estrés .....	3
1.2. Mediadores de la homeostasis y el estrés .....	5
1.3. Desórdenes del sistema de estrés .....	6
1.4. El papel de la mitocondria en el estrés .....	8
1.5. Interacción entre la mitocondria y los mediadores del estrés .....	9
1.6. Disfunción mitocondrial en el estrés agudo y crónico .....	11
2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO .....	14
2.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL TCE.....	14
2.1.1. Definición .....	14
2.1.2. Epidemiología .....	14
2.1.3. Clasificación .....	15
2.2. FISIOPATOLOGÍA DEL TCE .....	17
2.2.1. LESIÓN PRIMARIA.....	17
2.2.2. LESIÓN SECUNDARIA.....	19
2.2.2.1. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral .....	20
2.2.2.2. Presión de perfusión y presión intracraneal .....	20
2.2.2.3. Barrera hematoencefálica y edema cerebral .....	21
2.2.2.4. Acuaporinas .....	23
2.2.2.5. Trombina.....	23
2.2.2.6. Coagulopatía .....	23
2.2.2.7. Hipotermia .....	25
2.2.2.8. Vasoespasmo cerebral .....	25
2.2.2.9. Respuesta inflamatoria y citoquinas .....	25
2.2.2.10. Necrosis y apoptosis .....	28
2.2.2.11. Isquemia/reperfusión y ROS .....	29
2.2.2.12. Rol de las caspasas .....	30
2.2.2.13. Calpaínas .....	31
2.2.2.14. Metaloproteinasas de matriz .....	31
2.2.2.15. Apoptosis tras un TCE .....	31

2.3. TRATAMIENTO DEL TCE .....	33
2.3.1. TRATAMIENTO HOSPITALARIO INCIAL .....	33
2.3.2. TRATAMIENTO INTENSIVO DEL TCE .....	38
2.3.2.1. Manejo hemodinámico .....	38
2.3.2.2. Monitorización y manejo de la PIC .....	41
2.3.2.3. Tratamiento de la hipertensión intracraneal .....	43
2.3.2.3.1. Terapia hiperosmolar .....	43
2.3.2.3.2. Hiperventilación .....	46
2.3.2.3.3. Hipotermia profiláctica .....	47
2.3.2.3.4. Barbitúricos .....	47
2.3.2.3.5. Tratamiento quirúrgico de la HIC .....	49
2.3.2.4. Sedación y analgesia .....	50
2.3.2.5. Relajación muscular .....	51
2.3.2.6. Profilaxis infecciosa .....	52
2.3.2.7. Profilaxis de la TVP .....	53
2.3.2.8. Nutrición .....	55
2.3.2.9. Profilaxis antiepiléptica .....	57
2.3.2.10. Esteroides .....	59
2.3.2.11. Medidas generales .....	59
2.3.2.12. Neuroprotección .....	60
2.4. MODELOS DE TCE .....	66
2.4.1. MODELOS DE LESIÓN CEREBRAL FOCAL .....	66
2.4.1.1. Modelo de TCE por caída de un peso .....	66
2.4.1.2. Modelo CCI .....	68
2.4.1.3. Modelo de lesión por FP en la línea media .....	69
2.4.2. MODELOS DE LESIÓN CEREBRAL DIFUSA .....	69
2.4.2.1. Modelo de lesión por estiramiento del nervio óptico ..	69
2.4.2.2. Modelo de impacto-aceleración .....	70
2.4.2.3. Modelo de lesión difusa .....	71
2.4.2.4. Modelo de lesión cerebral por aceleración inercial ...	72
2.4.3. MODELO MIXTO DE LESIÓN CEREBRAL .....	72
2.4.3.1. Modelo de lesión por FP lateral .....	72

3. HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA .....	74
3.1. INTRODUCCIÓN .....	74
3.2. BASES FÍSICAS DE LAS TDER .....	74
3.3. CLASIFICACIÓN DE LAS TDER .....	76
3.4. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA HVVC .....	76
3.4.1. Sepsis y HVVC .....	79

## **OBJETIVOS**

1. ANÁLISIS DE OBJETIVOS .....	89
2. HIPÓTESIS.....	90
3. OBJETIVOS.....	90

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. TIPO DE ESTUDIO.....	95
2. MATERIAL.....	95
2.1. Animales de experimentación .....	95
2.2. Material empleado para el procedimiento anestésico .....	96
2.3. Material empleado para el traumatismo craneoencefálico .....	97
2.4. Material empleado para el proceso de HVVC .....	98
2.5. Material empleado para el sacrificio y la extracción del cerebro.....	99
3. MÉTODOS.....	100
3.1. Protocolo anestésico.....	100
3.2. Modelo de traumatismo craneoencefálico.....	103
3.3. Modelo de hemofiltración venovenosa continua .....	105
3.4. Modelo combinado de TCE y HVVC .....	107
3.5. Modelo de valoración neurológica.....	108
3.6. Protocolo para el estudio anatomopatológico .....	110
3.7. Método estadístico .....	111
4. GRUPOS DE ESTUDIO .....	112
4.1. Grupo control TCE.....	112
4.2. Grupo control HVVC .....	112
4.3. Grupo control perfusión de drogas vasoactivas.....	112
4.4. Grupo control HVVC + drogas vasoactivas .....	112
4.5. Grupo experimental .....	112

4.5.1. Grupo TCE + HVVC .....	113
4.5.2. Grupo HVVC + TCE .....	113
4.6. Grupo TCE .....	113
4.6.1. Grupo TCE positivo .....	113
4.6.2. Grupo TCE negativo .....	113
4.7. Grupo HVVC .....	114
4.7.1. Grupo sin drogas vasoactivas .....	114
4.7.2. Grupo con drogas vasoactivas .....	114
4.7.3. Grupo sin heparina .....	114
4.7.4. Grupo con heparina .....	114

## RESULTADOS

1. MODELO DE TCE EN CONEJO .....	117
1.1. GRUPO CONTROL TCE .....	117
1.1.1. Cambios en la TA.....	118
1.1.2. Cambios en la FC.....	123
1.1.3. Alteraciones neurológicas .....	126
1.2. GRUPO EXPERIMENTAL.....	129
1.2.1. Cambios en la TA.....	130
1.2.2. Cambios en la FC .....	135
1.2.3. Alteraciones neurológicas .....	138
1.3. GRUPO TCE.....	141
1.3.1. Pronóstico tras TCE .....	142
1.3.1.1. Grupos TCE positivo y TCE negativo .....	143
1.3.2. Cambios en la TA.....	144
1.3.2.1. Grupos TCE positivo y TCE negativo .....	145
1.3.3. Cambios en la FC .....	146
1.3.3.1. Grupos TCE positivo y TCE negativo .....	147
1.3.4. Alteraciones neurológicas .....	148
2. MODELO DE HVVC EN CONEJO .....	153
2.1. GRUPO CONTROL HVVC .....	153
2.1.1. Cambios hemodinámicos .....	153
2.1.2. Dificultades con la terapia .....	156
2.1.3. Alteraciones neurológicas .....	157

2.2. GRUPO CONTROL PERFUSIÓN DE DROGAS VASOACTIVAS .....	160
2.2.1. Cambios hemodinámicos .....	160
2.2.2. Alteraciones neurológicas .....	161
2.3. GRUPO HVVC + DROGAS VASOACTIVAS.....	164
2.3.1. Cambios hemodinámicos .....	164
2.3.2. Dificultades con la terapia .....	167
2.3.3. Alteraciones neurológicas .....	168
2.4. GRUPO EXPERIMENTAL.....	171
2.4.1. Cambios hemodinámicos .....	171
2.4.2. Dificultades con la terapia .....	175
2.4.3. Alteraciones neurológicas .....	176
2.5. GRUPO HVVC.....	177
2.5.1. Cambios hemodinámicos .....	177
2.5.1.1. Cambios en la TA por subgrupos .....	178
2.5.1.2. Cambios en la FC por subgrupos .....	179
2.5.2. Dificultades con la terapia .....	180
2.5.2.1. Dificultades con la terapia por subgrupos .....	181
2.5.3. Alteraciones neurológicas .....	182
3. EFECTO DE LA HVVC EN EL TCE .....	187
3.1. GRUPO TCE + HVVC .....	187
3.1.1. Cambios hemodinámicos durante HVVC .....	187
3.1.2. Dificultades con la terapia .....	193
3.1.3. Alteraciones neurológicas .....	194
3.2. GRUPO HVVC + TCE .....	197
3.2.1. Cambios hemodinámicos durante HVVC .....	197
3.2.2. Dificultades con la terapia .....	197
3.2.3. Alteraciones neurológicas .....	197
3.3. GRUPO EXPERIMENTAL.....	200
3.3.1. Cambios hemodinámicos durante HVVC .....	200
3.3.2. Dificultades con la terapia .....	202
3.3.3. Alteraciones neurológicas .....	203
3.3.3.1. Alteraciones neurológicas según la TA.....	205
3.3.3.2. Alteraciones neurológicas según la HVVC .....	207

3.4. GRUPO CONTROL vs. GRUPO EXPERIMENTAL.....	209
3.4.1. Alteraciones neurológicas .....	209
3.4.2. Pronóstico neurológico .....	211
4. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	215
4.1. GRUPO CONTROL TCE .....	216
4.1.1. Isquemia .....	216
4.1.2. Inflamación .....	216
4.1.3. Gliosis .....	216
4.1.4. Hemorragia .....	217
4.1.5. Edema .....	217
4.2. GRUPO CONTROL HVVC .....	217
4.2.1. Isquemia .....	217
4.2.2. Inflamación .....	217
4.2.3. Gliosis .....	217
4.2.4. Hemorragia .....	218
4.2.5. Edema .....	218
4.3. GRUPO CONTROL HVVC + DROGAS VASOACTIVAS.....	218
4.3.1. Isquemia .....	218
4.3.2. Inflamación .....	218
4.3.3. Gliosis .....	218
4.3.4. Hemorragia .....	218
4.3.5. Edema .....	218
4.4. GRUPO EXPERIMENTAL.....	218
4.4.1. Isquemia.....	219
4.4.2. Inflamación.....	219
4.4.3. Gliosis.....	219
4.4.4. Hemorragia .....	220
4.4.5. Edema .....	220

## **DISCUSIÓN**

1. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO .....	225
2. EL MODELO DE HVVC .....	226
3. EL MODELO DE TCE .....	230
3.1. EL MODELO DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA .....	232
4. HVVC Y TCE .....	234

## **CONCLUSIONES**

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXOS**

1. ANEXO I. Tabla resumen de resultados .....	287
2. ANEXO II. Abreviaturas .....	289
3. ANEXO III. Figuras y Tablas.....	291





# INTRODUCCIÓN

---



## INTRODUCCIÓN

### 1.- HOMEOSTASIS Y ESTRÉS. RESPUESTA UNIFICADA AL ESTRÉS

#### 1.1.- CONCEPTOS DE HOMEOSTASIS Y ESTRÉS

Todos los organismos vivos mantienen un complejo equilibrio dinámico, u homeostasis, que está constantemente amenazado por factores adversos internos o externos, llamados factores estresantes<sup>1-3</sup>. Por tanto, el estrés se define como un estado en el que la homeostasis está amenazada o se percibe que va a estarlo; dicha homeostasis se restablece por un complejo repertorio de respuestas adaptativas del organismo, tanto de comportamiento como fisiológicas<sup>1</sup>.

Los factores estresantes comprenden una larga lista de fuerzas adversas potenciales, que pueden ser emocionales o físicas. Cuando cualquier factor estresante excede una determinada magnitud o un determinado umbral temporal, los sistemas adaptativos homeostáticos del organismo activan respuestas compensadoras que funcionalmente responden a los factores estresantes. El Sistema de Estrés tiene un papel principal en la coordinación de este proceso<sup>4,5</sup>.

El Síndrome de Estrés es una respuesta relativamente estereotipada e innata que se ha desarrollado para coordinar la homeostasis y proteger al organismo durante el estrés agudo. Se producen cambios en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en diversos órganos y tejidos periféricos. En el SNC, la respuesta al estrés incluye la facilitación de vías neuronales que a su vez activan funciones agudas, limitadas en el tiempo, como el estado de vigilia, el estado de alerta y la mayor atención, y la inhibición de otras vías neuronales que regulan funciones no adaptativas, como la alimentación, el crecimiento y la reproducción<sup>1</sup>. A nivel periférico, esta respuesta sirve para: asegurar el aporte sanguíneo (y por tanto la oxigenación y nutrición) principalmente al cerebro, corazón y músculo esquelético; aumentar la producción de energía a través del reclutamiento de sustratos (por ejemplo, glucosa, ácidos grasos y aminoácidos) desde los almacenes de energía del cuerpo y activar la gluconeogénesis hepática; y optimizar la disponibilidad de Adenosin Trifosfato (ATP) a los tejidos vitales a expensas de otros tejidos (gónadas, tracto gastrointestinal (GI), ...) <sup>6</sup>. Esta respuesta al estrés está resumida en la *figura 1*.

Los mecanismos homeostáticos, incluyendo al Sistema de Estrés, ejercen sus efectos siguiendo una curva dosis-respuesta con forma de U invertida. La situación basal de “homeostasis saludable” o eustasis se alcanza en el centro de la curva, en el rango óptimo de la respuesta. Los efectos subóptimos pueden ocurrir en ambos lados de la

## INTRODUCCIÓN

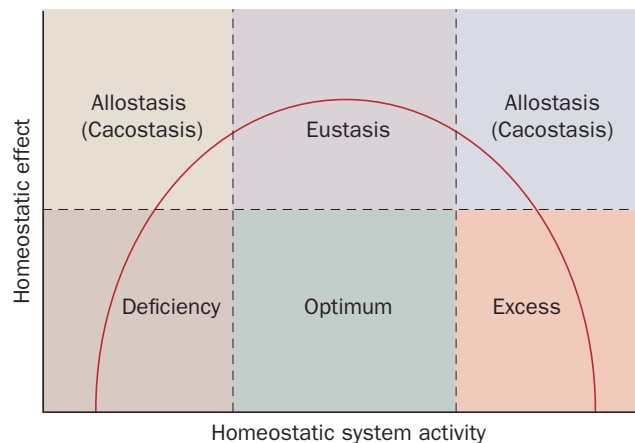
curva y pueden desembocar en una adaptación insuficiente, un estado que se ha llamado *alostasis* (homeostasis diferente) o, más correctamente, *cacostasis* (dishomeostasis, distress), que puede resultar perjudicial para el organismo tanto a corto como a largo plazo<sup>4,5</sup>. Tanto la hipofunción como la hiperfunción de los sistemas homeostáticos del organismo tienen múltiples efectos adversos (*figura 2*).

La interacción entre homeostasis-factores estresantes y factores estresantes-respuestas adaptativas activadas del organismo puede tener tres resultados potenciales. Primero, la interacción puede ser perfecta y el organismo vuelve a su homeostasis basal o eustasis; segundo, la respuesta adaptativa puede ser inapropiada (por ejemplo, inadecuada, excesiva y/o prolongada) y el organismo cae en una cacostasis; y tercero, la interacción puede ser perfecta y el organismo aprende de la experiencia y una nueva y mejorada capacidad homeostática es adquirida, para lo que se propone el término hiperestasis<sup>1</sup>.

**Fig. 1** Funciones centrales y periféricas de la respuesta de estrés

Box 2   Central and peripheral functions of the stress response <sup>2</sup>
<b>Functions of the central nervous system</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Facilitation of arousal, alertness, vigilance, cognition, attention and aggression</li><li>▪ Inhibition of vegetative functions (e.g. reproduction, feeding, growth)</li><li>▪ Activation of counter-regulatory feedback loops</li></ul>
<b>Peripheral functions</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Increase of oxygenation</li><li>▪ Nutrition of brain, heart and skeletal muscles</li><li>▪ Increase of cardiovascular tone and respiration</li><li>▪ Increase of metabolism (catabolism, inhibition of reproduction and growth)</li><li>▪ Increase of detoxification of metabolic products and foreign substances</li><li>▪ Activation of counter-regulatory feedback loops (includes immunosuppression)</li></ul>

**Fig. 2** Curva dosis-respuesta del Sistema de Estrés



## 1.2.- MEDIADORES DE LA HOMEOSTASIS Y EL ESTRÉS

Los mediadores de la respuesta al estrés, que incluyen las clásicas hormonas neuroendocrinas del Sistema de Estrés, pero también muchos otros neurotransmisores, citocinas (CK) y factores de crecimiento, regulan tanto la homeostasis basal como la alterada, y pueden mediar en la patogénesis de enfermedades relacionadas con la dishomeostasis<sup>4,7-9</sup>.

Los principales y ampliamente interconectados efectores del SNC del Sistema de Estrés incluyen las hormonas hipotalámicas arginina-vasopresina (AVP) y hormona corticotropa (CRH), los péptidos derivados de la proopiomelanocortina, la hormona estimulante  $\alpha$ -melanocítica y la  $\beta$ -endorfina, y la noradrenalina producida en los centros A1/A2 del locus ceruleus y en el SNC autónomo<sup>4,5</sup>. Otras vías ascendentes, como la vía serotoninérgica que se origina en el núcleo del rafe y los sistemas hipotalámicos histaminérgicos posteriores acompañan también en la respuesta al estrés mediante la secreción de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e histamina respectivamente<sup>1</sup>.

Los principales efectores periféricos son los glucocorticoides (GC), que están regulados por el eje hipotalámico-hipófiso-adrenal, y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, que están reguladas por el sistema nervioso simpático (SNS) sistémico y adrenomedular. De forma interesante, las fibras nerviosas simpáticas postganglionares secretan también CRH, entre otras sustancias, mientras que ambas catecolaminas estimulan la liberación de interleukinas (IL) (IL-6) por las células del sistema inmune y otras células periféricas por medio de receptores  $\beta$ -adrenérgicos<sup>9-11</sup>. Esta secreción de CRH por las neuronas simpáticas postganglionares y la secreción de IL-6 mediada por noradrenalina dan lugar, respectivamente, a la degranulación de los mastocitos (es decir, a la secreción de moléculas inflamatorias y vasoactivas desde sus vesículas de secreción) en una gran cantidad de tejidos y a la activación del "sickness syndrome". La primera acción representa un componente importante de la respuesta inflamatoria neurogénica, mientras que el "sickness syndrome" es el resultado de un proceso innato del organismo que es iniciado y mantenido por una reacción inflamatoria sistémica. Además, en el estrés inflamatorio, CK proinflamatorias, tales como el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-1 e IL-6 también son secretadas<sup>6</sup>.

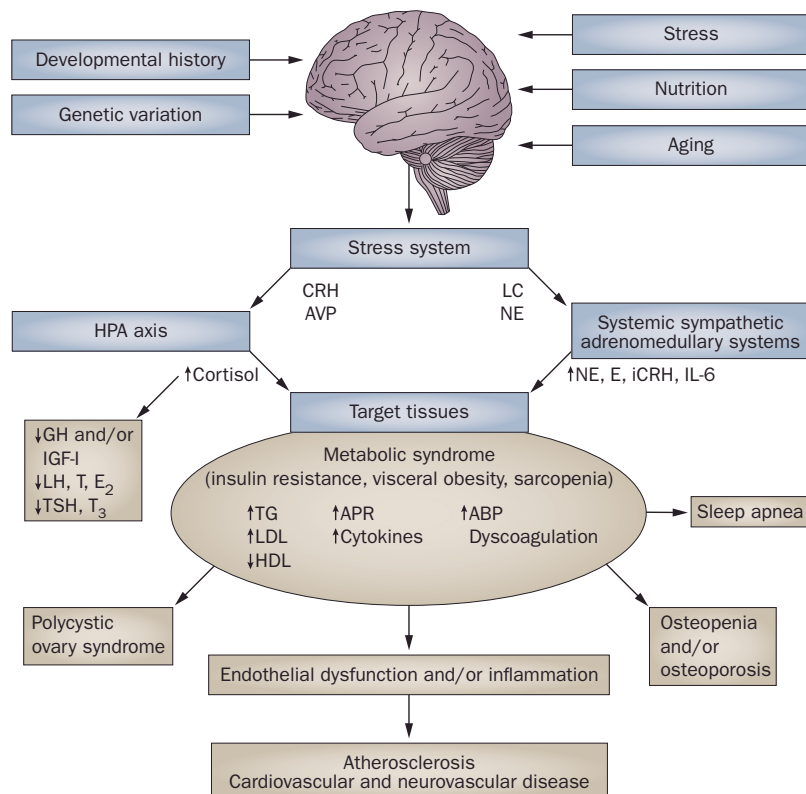
Las dianas de todos estos mediadores del estrés incluyen los sistemas motor/cognitivo, de miedo/alerta y de búsqueda, los centros de vigilia-sueño del cerebro, el sistema de crecimiento, los ejes hormonales de reproducción y tiroideo, así como los sistemas GI, cardiorrespiratorio, metabólico e inmune.

Todos estos mediadores y sistemas que participan en la respuesta al estrés se influncian entre sí y están ampliamente interconectados por medio de circuitos de retroalimentación o feedback, tanto positivos como negativos, dando lugar a un Sistema de Estrés muy complejo<sup>1</sup>.

### 1.3.- DESÓRDENES DEL SISTEMA DE ESTRÉS

El Sistema de Estrés tiene una actividad circadiana basal y también responde a demanda a los factores estresantes<sup>2-5</sup>. Una actividad basal apropiada, así como una respuesta adecuada en tiempo e intensidad a los factores estresantes, son esenciales para una sensación de bienestar, una realización adecuada de las diversas funciones y una interacción social positiva. Al contrario, una actividad basal inadecuada o una respuesta inadecuada del Sistema de Estrés, tanto en magnitud como en tiempo, puede alterar el crecimiento, desarrollo y composición corporal, y puede causar diversos desórdenes de comportamiento, endocrinos, metabólicos, cardiovasculares, autoinmunes y/o alérgicos<sup>1</sup> (figura 3).

Fig. 3 Interacción factores estresantes-Sistema de Estrés



## INTRODUCCIÓN

A través de sus mediadores, el estrés puede dar lugar a condiciones patológicas físicas y mentales, agudas o crónicas<sup>2,3,5,7-13</sup>. El *estrés agudo* puede iniciar manifestaciones alérgicas, tales como el asma, eccema o urticaria, fenómenos angiogenéticos, tales como migraña, ataques hipertensivos o hipotensivos, diferentes tipos de dolor (dolores de cabeza, abdominales, pélvico y lumbar), síntomas GI (dolor, indigestión, diarrea, estreñimiento), así como ataques de pánico y episodios psicóticos. El *estrés crónico* puede causar manifestaciones físicas, de comportamiento y/o neuropsiquiátricas: ansiedad, depresión, disfunción motora/funcional y/o cognitiva; fenómenos cardiovasculares, tal como hipertensión (HTA); desórdenes metabólicos, tal como obesidad, el síndrome metabólico, y diabetes mellitus (DM) tipo 2; enfermedad cardiovascular arteriosclerótica; enfermedad neurodegenerativa; osteopenia y osteoporosis; y trastornos del sueño, como insomnio o somnolencia diurna excesiva<sup>1</sup>.

La patogénesis de los desórdenes inducidos por el estrés agudo se pueden atribuir al aumento en la secreción y los efectos de los mediadores mayores del estrés en el contexto de una base vulnerable<sup>4,5,10,14,15</sup>. Por lo tanto, los ataques alérgicos agudos pueden ser activados por la degranulación de los mastocitos en los órganos vulnerables (por ejemplo, los pulmones o la piel) inducida por la CRH-inmune. Estas reacciones causan asma o eccema respectivamente. De igual forma las migrañas pueden estar causadas por la degranulación de los mastocitos inducida por la CRH-inmune en los vasos sanguíneos meníngeos, lo que causa una vasodilatación local y aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE); los ataques de pánico o psicóticos pueden ser iniciados por pulsos de CRH en la amígdala central que activa una respuesta de miedo; los ataques hipertensivos o hipotensivos pueden estar causados por un flujo excesivo simpático o parasimpático inducido por el estrés, respectivamente<sup>1</sup>.

La patogénesis de los desórdenes crónicos relacionados con el estrés se pueden explicar también por una secreción excesiva y mantenida y los efectos de los mediadores mayores del estrés que influyen en la actividad de múltiples sistemas homeostáticos<sup>4,5,10,13-19</sup>. Así, por ejemplo, la hipersecreción crónica de los mediadores del estrés en individuos especialmente vulnerables expuestos a un entorno permisivo puede dar lugar a acumulación de grasa visceral como resultado de un hipercortisolismo crónico, hipersecreción reactiva de insulina, disminución de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) e hipogonadismo. Estos mismos cambios hormonales dan lugar a sarcopenia, osteopenia y/o osteoporosis. La obesidad visceral y la osteopenia se asocian con manifestaciones del síndrome metabólico, tales como dislipemia (DLP) (niveles elevados de colesterol total, triglicéridos (TG) y LDL-colesterol y disminución de los



niveles de HDL-colesterol), HTA e intolerancia hidrocarbonada o DM tipo 2. Y de igual forma, la secreción prolongada de CRH, noradrenalina, cortisol y otras hormonas activan el sistema del miedo, que produce ansiedad, anorexia o hiperalgesia; los mismos mediadores causan taquifilaxia del sistema de alerta, lo que produce depresión, búsqueda de comida u otras sustancias o estrés. Estos mediadores también suprimen los sistemas del sueño, lo que causa insomnio, pérdida de sueño y somnolencia diurna.

Por tanto, todos estos desórdenes representan los efectos “maladaptativos” de procesos fisiológicos cuyas hormonas deberían de secretarse de una forma limitada en cantidad y tiempo, pero que se alteran<sup>1</sup>.

#### **1.4.- EL PAPEL DE LA MITOCONDRIA EN EL ESTRÉS**

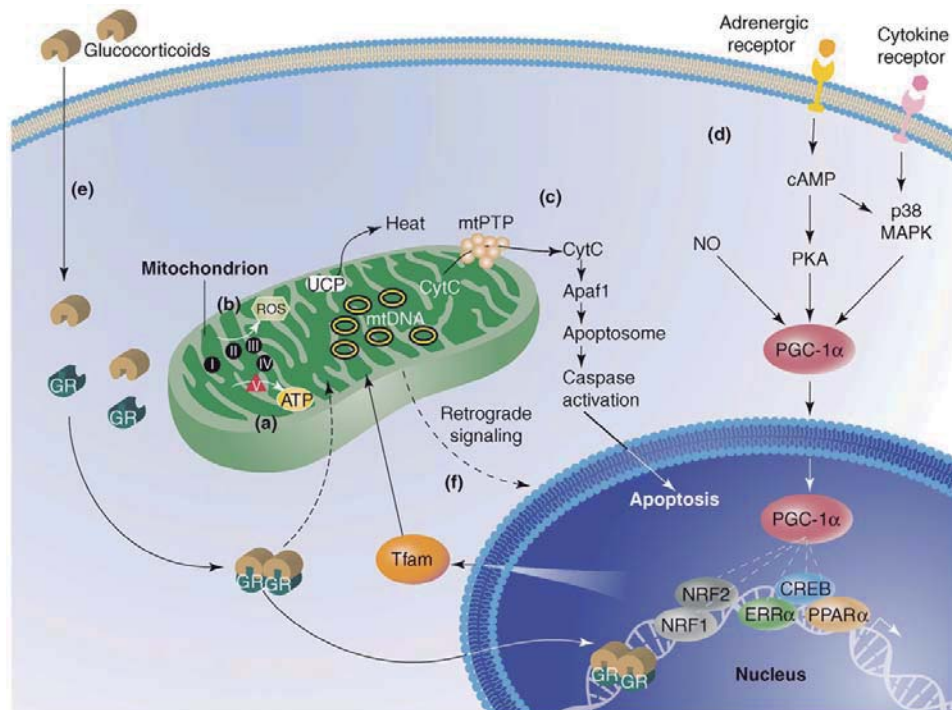
La mitocondria juega un papel vital en la homeostasis celular. Es donde se localiza la maquinaria de la fosforilación oxidativa, que permite la generación de ATP por vía aerobia, así como múltiples vías metabólicas, como la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y los ciclos de la urea y el ácido tricarbóxico. De hecho, sobre el 90% de la generación de energía celular tienen lugar en la mitocondria. Además, la mitocondria tiene importantes actividades biosintéticas, controla el metabolismo del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracelular y las vías de señalización por el  $\text{Ca}^{2+}$ , regula la termogénesis, genera la mayoría de los radicales libres de oxígeno (ROS) y sirve como guardián de la puerta a la muerte celular programada (apoptosis)<sup>20</sup>. Visto su papel crucial en la fisiología celular, es obvio que la mitocondria se encuentre entre los primeros respondedores a los diversos factores estresantes que desafían la homeostasis de la célula y el organismo.

Por tanto, la mitocondria es una de las principales responsables en adecuar la importante demanda de energía en los tejidos vitales en la respuesta “fight and flight” mediante la oxidación de grandes cantidades de sustratos, que son facilitados por la movilización desde los almacenes energéticos inducida por las hormonas de estrés. Además, la mitocondria controla la respuesta febril mediante la modulación de la termogénesis, y controla también el equilibrio de la respuesta inmune a la infección mediante la regulación del destino de las células afectadas y el ajuste de la respuesta oxidativa al estrés con fines citoprotectores, de defensa o señalización. A pesar del conocimiento cada vez mayor respecto a cada uno de los procesos descritos arriba, todavía se conoce pobremente cómo la mitocondria cumple con todas estas demandas<sup>6</sup>.

La respuesta mitocondrial a las necesidades emergentes celulares incluye una red de vías de señalización entre el núcleo y la mitocondria, dirigidas a: aumentar el rendimiento mitocondrial mediante el reclutamiento de un mayor número de mitocondrias

(biogénesis) y/o el aumento de su volumen; aumentar la expresión y la actividad de las subunidades de fosforilación oxidativa (OXPHOS); afinar el proceso de “desacoplamiento” de la cadena respiratoria, con la consiguiente producción de energía en forma de calor; facilitar las señales de transducción del núcleo y otras organelas intracelulares; generar ROS para señalización o defensa (cuando los ROS se producen en exceso de las reservas antioxidantes de la célula, se produce la peroxidación lipídica, daño al ADN mitocondrial (ADNmt) y disfunción de la fosforilación oxidativa); e inducir la cascada apoptótica, dependiendo de la naturaleza del factor estresante<sup>21</sup> (figura 4).

Fig. 4 Funciones de la mitocondria



## 1.5.- INTERACCIÓN ENTRE LA MITOCONDRIA Y LOS MEDIADORES DEL ESTRÉS<sup>2</sup>

La mayoría de los mediadores primarios en la respuesta al estrés, incluyendo hormonas (GC y catecolaminas), factores inmunes (CK) y las heat-shock proteins (HSP), ejercen numerosos efectos en la biogénesis, metabolismo, generación de ROS y apoptosis mitocondrial<sup>6</sup>.

### GLUCOCORTICOIDES

Aparte del mecanismo molecular bien descrito de la acción de los GC vía unión al receptor GC en el citoplasma y subsecuente translocación de los complejos GC-GC

## INTRODUCCIÓN

receptor al núcleo para la transactivación o represión de genes nucleares diana, mecanismos no genómicos de la acción de los GC (como la activación de la phosphoinositide-3 kinasa y otras vías de señalización citoplásmica) se están reconociendo cada vez más en la acción directa o indirecta sobre la función mitocondrial<sup>22</sup>.

Se sabe que los GC modulan las actividades metabólicas mitocondriales y que esta acción es bifásica. La exposición a corto plazo de concentraciones estresantes de GC se asocia con la inducción de la biogénesis mitocondrial y de la actividad enzimática de subunidades seleccionadas de complejos de la cadena respiratoria, mientras que la exposición prolongada a los GC causa disfunción de la cadena respiratoria, aumento en la generación de ROS, anormalidades en la estructura mitocondrial, apoptosis y muerte celular, dependiendo de los requerimientos energéticos del tejido diana y la fase de desarrollo del organismo<sup>23-26</sup>. Así, estudios con células del músculo esquelético concluyen que la exposición a corto plazo al GC sintético dexametasona estimula la transcripción primaria de genes nucleares y, en menor medida, de genes codificados de ADNmt, afectando a la función y biogénesis mitocondrial<sup>27</sup>. Otros estudios clínicos sobre los efectos de la exposición crónica a los GC han demostrado también un aumento en la producción de lactato tras ejercicio aeróbico (producido por glucólisis anaerobia debido a una disfunción mitocondrial), un descenso en la actividad del complejo-I y daño oxidativo al ADNmt y nuclear en el músculo esquelético<sup>28</sup>. Los GC también aumentan el daño por estrés oxidativo a las neuronas<sup>29</sup>. Y de forma interesante, los compuestos y enzimas antioxidantes pueden prevenir el daño oxidativo del ADNmt inducido por GC y la apoptosis en el músculo esquelético y el endotelio vascular, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>30,31</sup>. Estos hallazgos indican un papel patogénico primario de la mitocondria y los ROS en la lesión tisular inducida por GC.

### CATECOLAMINAS

La adrenalina y la noradrenalina afectan al metabolismo mitocondrial principalmente mediante la movilización de sustratos de las reservas corporales para aumentar su disponibilidad para la oxidación. La adrenalina, a través del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico asociado a la proteína G, estimula la activación de una vía de señalización que ejerce efectos que estimulan la biogénesis mitocondrial y la fosforilación oxidativa, y que por tanto controlan la termogénesis adaptativa en el tejido adiposo y el músculo esquelético<sup>32</sup>.

Las catecolaminas también aumentan la termogénesis en el tejido adiposo marrón. Durante este proceso, la energía derivada de la oxidación de los sustratos energéticos se

disipa como calor más que ser almacenada como ATP (“desacoplamiento”). El “desacoplamiento” se produce vía estimulación adrenérgica y la regulación de proteínas de “desacoplamiento” específicas (UCPs)<sup>33</sup>. El “desacoplamiento” regulado por estas proteínas atenúa la producción mitocondrial de ROS y protege frente al daño celular<sup>34</sup>. Un ejemplo de los efectos de esta acción de las catecolaminas sobre la mitocondria es el hallazgo de que UCP-2 y UCP-3 regulan la fuga de protones en el corazón, lo que puede tener un efecto cardioprotector en el preconditionamiento isquémico, o patológico en modelos de isquemia-reperfusión<sup>35</sup>. Igualmente, se ha visto que la actividad aumentada de UCP-2 disminuye la secreción pancreática de insulina por las células  $\beta$ ; a la inversa, ratones knockout para UCP-2 presentan un aumento en la masa de células  $\beta$  y mantienen la capacidad de secretar insulina en casos de hiperglucemia o hiperlipidemia<sup>36</sup>. Además, los ratones knockout para UCP-2 producen más superóxido, lo que de forma crónica activa el sistema del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y aumentan la resistencia a la infección<sup>6</sup>.

#### CITOQUINAS Y HEAT-SHOCK PROTEINS

La liberación de CK proinflamatorias es uno de los componentes clave en la respuesta a los factores estresantes, como por ejemplo en la lesión por isquemia-reperfusión, trauma, la caquexia inducida por infecciones bacterianas o víricas, varios cánceres y fallo cardíaco. Las CK como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , pueden activar la actividad transcripcional de PGC-1 $\alpha$  dando como resultado un aumento en la expresión de los genes ligados al “desacoplamiento” y generación de energía mitocondrial<sup>37</sup>. La sobreproducción de TNF- $\alpha$  puede inducir apoptosis en varios tipos celulares, mientras que IL-1 e IL-6 generalmente la inhiben.

Las HSP son una familia de proteínas que se producen como resultado de la acción de diversos factores estresantes ambientales, físicos o químicos. HSP27, HSP70 y HSP90 se han implicado en la protección frente a la apoptosis inducida por numerosas señales. Las HSP promueven la supervivencia celular previniendo la permeabilización de la membrana mitocondrial externa y la subsecuente liberación de citocromo *c*, la activación de la caspasa y el ensamblaje del apoptosoma<sup>38</sup>.

### **1.6.- DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN EL ESTRÉS AGUDO Y CRÓNICO<sup>2</sup>**

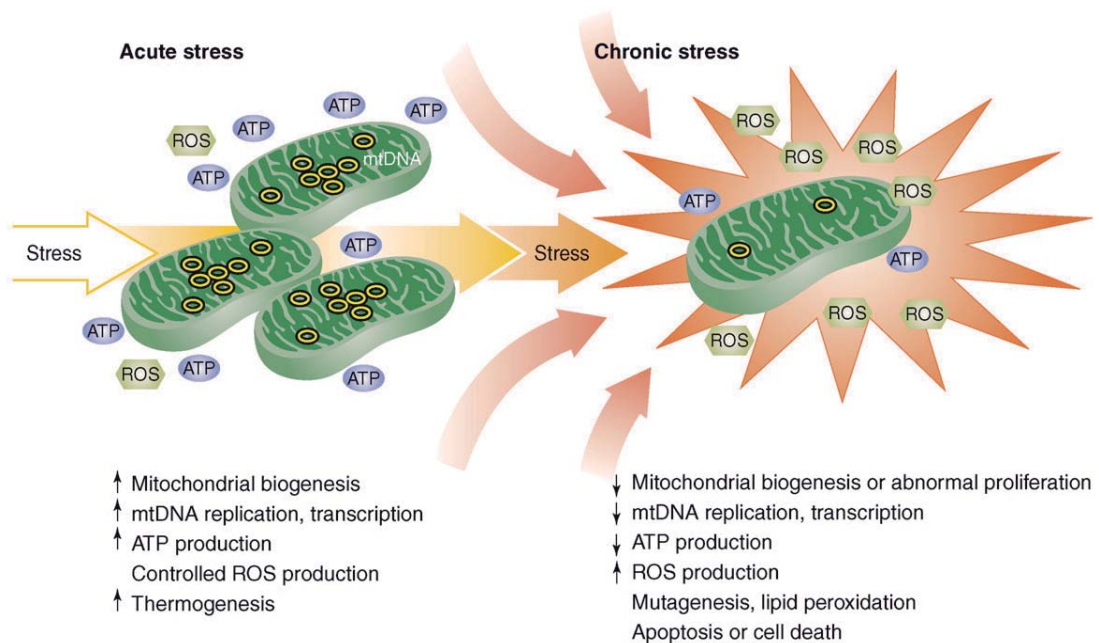
#### ESTRÉS AGUDO

El consumo de oxígeno ( $O_2$ ) tisular y la producción total de energía aumentan durante la fase inicial de la respuesta al estrés agudo (*figura 5*). A pesar de la hiperglucemia significativa, el descenso que se observa en el cociente respiratorio (RQ=0.8, el ratio de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) producido en relación al  $O_2$  consumido)

sugiere que una proporción importante de esta energía deriva de la oxidación lipídica que tiene lugar principalmente en la mitocondria.

Aunque un aumento en la función mitocondrial es necesario para la supervivencia durante el estrés agudo, por ejemplo en un ejercicio intenso, una demanda excesiva a la mitocondria durante una enfermedad crítica, como un traumatismo, cirugía o sepsis, puede ser perjudicial para la célula. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina inducidas por los GC, posiblemente debido a los efectos de las hormonas de estrés, CK y óxido nítrico (NO) en la vía de señalización de la insulina, son comunes en estas condiciones y su severidad se correlaciona de forma estrecha con un aumento en la morbilidad y la mortalidad<sup>6</sup>. La toxicidad secundaria a la glucosa y la alteración de la función de la insulina comprometen de forma significativa la capacidad oxidativa de la mitocondria. Una reducción del 30% de la actividad del complejo-I, con la disminución en las concentraciones de ATP, depleción de la actividad antioxidante y aumento de la producción de NO, se ha descrito en las biopsias de músculo esquelético de pacientes con sepsis, y se ha relacionado con la severidad del shock y con un pronóstico adverso<sup>39</sup>.

**Fig. 5** Respuesta de la mitocondria al estrés



### ESTRÉS CRÓNICO

Diversas líneas de evidencia apoyan también un papel primario de la alteración mitocondrial en la fisiopatología de los desórdenes relacionados en el estrés crónico.

Entre los paradigmas mejor caracterizados se encuentran aquellos del síndrome metabólico y DM tipo 2 asociados a la obesidad<sup>40</sup>.

Igualmente, la inducción necesaria de la biogénesis mitocondrial en respuesta a factores estresantes diversos a través de la vía de señalización PGC-1 $\alpha$  puede convertirse eventualmente en una respuesta maladaptativa y deletérea para la célula, como se evidencia en la cardiomiopatía que se observa en el modelo de sobreexpresión cardíaca de PGC-1 $\alpha$  en ratas<sup>41</sup>. La acumulación de proliferación de mitocondrias anormales es una característica de las miopatías mitocondriales, descritas como “fibras rojas irregulares”<sup>42</sup>, mientras que un aumento en la biogénesis mitocondrial se ha observado en los corazones de modelos animales diabéticos<sup>43</sup>.

La disfunción mitocondrial juega también un papel vital en la patofisiología de la resistencia a la insulina. Defectos en la fosforilación oxidativa mitocondrial y en el número de copias del ADNmt ocurren en el músculo esquelético de pacientes con DM tipo 2 y su resistencia a la insulina asociada<sup>44,45</sup>. Además, también se han asociado a la DM tipo 2 o al síndrome metabólico anomalías en el ADNmt, mutaciones específicas en el RNAt, disminución en la expresión de PGC-1 $\alpha$  y aumento de la expresión de UCP-2<sup>46-49</sup>.

Por último, otros estudios han demostrado que el estrés prolongado físico y psicológico pueden, cada uno por separado, inducir estrés oxidativo<sup>6</sup>.

## **2.- TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO**

### **2.1.- DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL TCE**

#### **2.1.1.- DEFINICIÓN**

No existe todavía un consenso absoluto sobre los requerimientos mínimos para definir un traumatismo craneoencefálico (TCE). En el estudio epidemiológico prospectivo realizado en San Diego (USA), se definió al TCE como cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica. Esta definición incluía causas externas que pudiesen provocar conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro, cerebelo y tallo encefálico hasta el nivel de la primera vértebra cervical<sup>50</sup>.

La Brain Trauma Foundation (BTF), por su parte, simplifica y amplía un poco más el significado del término y define el TCE como cualquier lesión cerebral producida por una fuerza externa.

#### **2.1.2.- EPIDEMIOLOGÍA**

El TCE representa un serio problema de salud pública, hasta el punto que los Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad (Centers for Disease Control and Prevention) lo califican como una epidemia silenciosa<sup>51</sup>.

Se ha estimado que en la Unión Europea (UE) el TCE supone 1 millón de admisiones hospitalarias al año<sup>52</sup>. Tagliaferri *et al.*<sup>53</sup> describieron que el TCE supone la mayor causa de muerte por traumatismos en Europa. De acuerdo con su análisis de 26 estudios, la incidencia es de 235 casos/100.000 personas/año, la mortalidad media es de 15/100.000 personas/año, la tasa de casos fatales es de 2,7% y la relación de casos leve, moderado y severo es 22:1,5:1<sup>54</sup>. Afecta más a varones, con una relación 1:3 y la edad de máximo riesgo se sitúa entre los 15 y los 30 años; es responsable del 15-20% de las muertes en la población comprendida entre los 5 y los 30 años, y la primera causa absoluta de muerte en los individuos con edad inferior a los 45 años, razón por la cual genera enormes pérdidas en años potenciales de vida. En nuestro medio, la causa más frecuente son los accidentes de tráfico (causa principal en la población adulta), seguidos de las caídas de diferente altura (causa principal en las poblaciones pediátrica y geriátrica). También son causa de TCE los accidentes domésticos y durante actividades lúdicas y deportivas, los actos de violencia y los intentos autolíticos<sup>55-57</sup>.

Además de por su elevada frecuencia, la importancia del TCE radica en que es responsable de unas elevadas tasas de mortalidad, que se cifran entre el 30-55% dependiendo de estudios<sup>54,58,59</sup>, así como de tasas elevadas de morbilidad, ya que se estima que en torno al 60% de los supervivientes presentan secuelas significativas, dejando en los pacientes importantes secuelas neurológicas e incapacidades<sup>54</sup>. Todo esto supone unos costes sociales y económicos enormes, además de un devastador impacto emocional<sup>60</sup>.

### 2.1.3.- CLASIFICACIÓN

El TCE se puede clasificar atendiendo a diferentes parámetros.

Si tenemos en cuenta la *severidad del TCE* se puede clasificar en TCE leve, moderado o severo. Esta clasificación se hace teniendo fundamentalmente en cuenta la puntuación obtenida por el paciente en la Glasgow Coma Scale (GCS) (*ver tratamiento del TCE: tratamiento hospitalario inicial*) tras la resucitación inicial:

A.TCE leve: TCE con pérdida o alteración de la conciencia < a 30 minutos, amnesia postraumática < 24 horas, déficit focal neurológico que puede ser o no transitorio, y/o GCS de 13-15.

B.TCE moderado: TCE con pérdida de conciencia > 30 minutos, amnesia postraumática > 24 horas, y un GCS inicial de 9-12.

C.TCE severo: TCE con todos los criterios descritos para el TCE moderado, pero con GCS inicial < 9

Existe también una *clasificación tomográfica* según el National Traumatic Coma Data Bank<sup>61</sup>.

A.Lesión Difusa I: Sin patología visible en la Tomografía Axial Computerizada (TAC).

B.Lesión Difusa II: Cisternas presentes, con desviación de línea media entre 0 y 5 mm y/o lesiones densas presentes. Sin lesiones de densidad alta o mixta mayores de 25 cc. Puede incluir fragmentos óseos y cuerpos extraños.

C.Lesión Difusa III (Edema o "Swelling"): Cisternas comprimidas o ausentes, con desviación de la línea media entre 0 y 5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta mayor de 25 cc.

D.Lesión Difusa IV (Desviación): Desviación de la línea media mayor de 5 mm, sin lesión de densidad alta o mixta mayor de 25 cc.

E.Masa evacuada: Cualquier tipo de masa evacuada quirúrgicamente.



F.Masa no evacuada: Cualquier tipo de masa mayor de 25 cc no evacuada quirúrgicamente.

Según haya o no *comunicación de la cavidad craneal con el exterior* por solución de continuidad el TCE se puede clasificar también en TCE cerrado o TCE abierto o penetrante.

El TCE Cerrado se define según la BTF como la lesión que ocurre cuando la cabeza golpea repentina y violentamente contra un objeto, pero este objeto no rompe ni penetra el cráneo. Las características del TCE cerrado se asocian con complejos procesos, entre los que se incluyen cargas estáticas y dinámicas. Las cargas estáticas ocurren cuando se aplican a la cabeza fuerzas graduales, generalmente a través de procesos lentos. Este mecanismo de TCE es muy infrecuente en la clínica, pero podría ocurrir cuando la cabeza se expone a un peso elevado (como por ejemplo una cabeza atrapada debajo de un coche). Los procesos mecánicos más frecuentemente causantes de un TCE son las cargas dinámicas. Estas cargas dinámicas se pueden clasificar en dos tipos, de impulso o de impacto. Las cargas de impulso se producen cuando la cabeza se pone en movimiento de forma impulsiva o cuando se frena bruscamente, dando lugar a fuerzas inerciales, que son las que producen la lesión. Las cargas de impacto se producen cuando un objeto contundente golpea la cabeza (o viceversa) y generalmente asocian tanto fuerzas de contacto como inerciales.

El TCE abierto o penetrante se define según la BTF como aquel en el que el objeto causante del mismo atraviesa el cráneo y lesiona el tejido cerebral. Se asocia al combate armado y/o a la violencia callejera y está causado por armas de fuego (heridas por proyectiles)<sup>51</sup>.

## 2.2.- FISIOPATOLOGÍA DEL TCE

El TCE es un proceso dinámico, lo que implica que el daño es progresivo y la fisiopatología cambiante incluso hora a hora. La patogénesis del TCE involucra mecanismos de lesión primaria y secundaria. La lesión primaria es causada por el impacto directo en el momento del traumatismo, mientras que la lesión secundaria es consecuencia de una serie de procesos patológicos que se inician en el momento del impacto, como son la hipoxia e isquemia, el edema cerebral y la hipertensión intracraneal (HIC)<sup>55,62-64</sup>.

### 2.2.1- LESIÓN PRIMARIA

La lesión primaria produce daño inmediatamente tras el impacto debido a su efecto biomecánico. En relación con el mecanismo y la energía transferida, incluye la lesión del sistema nervioso (SN) por fuerzas directas de retracción, de disrupción, de aceleración-desaceleración y de ruptura vascular. Depende de la magnitud de las fuerzas generadas, su dirección y lugar de impacto. Hay lesiones focales como la contusión cerebral (que puede ser única o múltiples), los hematomas (epidurales y subdurales), o las hemorragias (intracraneales y subaracnoideas) en relación con fuerzas inerciales directamente dirigidas al cerebro; y lesiones difusas, como la lesión axonal difusa (LAD), en relación con fuerzas de estiramiento, cizallamiento y rotación<sup>55,62,64</sup>.

Esta lesión primaria desencadena una serie de alteraciones en el metabolismo cerebral, que comprometen la hemodinámica intracraneal y la homeostasis iónica. La injuria cerebral se acompaña de isquemia e hipoxia; en estas condiciones, la producción de energía va a depender de la glicolisis anaerobia, mecanismo poco eficiente de producción energética responsable de la reducción de los niveles de ATP celular y del aumento en la producción de lactato<sup>62,64</sup>.

La reducción del aporte energético repercute sobre el transporte de iones transmembrana. La bomba sodio-potasio ( $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ) requiere una molécula de ATP para transportar 2 iones  $\text{K}^+$  al interior y 3 iones de  $\text{Na}^+$  al exterior de la célula. La disminución de la producción de ATP conduce al fallo de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , produciéndose la pérdida neta de  $\text{K}^+$  y ganancia de  $\text{Na}^+$  intracelular, que ejerce efecto osmótico y arrastra agua al espacio intracelular. La bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  es también dependiente de ATP, y en condiciones normales extrae 2 iones de  $\text{Ca}^{2+}$  por cada ATP hidrolizado. En presencia de hipoxia y reducción de los niveles de ATP esto genera un aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular.

El transporte pasivo de iones a través de la membrana celular involucra la acción del intercambio de  $\text{Ca}^{2+}$  (salida de 2 iones) por  $\text{Na}^+$  (entrada de 3 iones), que ayuda a mantener bajo el contenido intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ ; y el intercambio de  $\text{Na}^+$  (entrada) por hidrogeniones ( $\text{H}^+$ ) (salida), que mantiene el pH intracelular cercano a 7. En consecuencia a la alteración del transporte iónico transmembrana activo, el aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular debido al fallo de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  genera un gradiente de concentración de  $\text{Na}^+$  que impide el funcionamiento normal del intercambio pasivo de iones, situación que favorece la acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{H}^+$  dentro de la célula. La acidosis torna a la mitocondria incapaz de utilizar el  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>65</sup> y el aumento de éste produce la activación de proteasas y fosfolipasas que aumentan la concentración intracelular de ácidos grasos libres y radicales libres, y conducen a la proteólisis y ruptura de la membrana celular<sup>62,64,66,67</sup>. La hipoxia determina una elevación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular<sup>68-70</sup> mediado en parte también por la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo endoplásmico<sup>71</sup>. Este incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular genera edema y la muerte celular<sup>64,72</sup>.

Por otro lado, esta cascada fisiopatológica se caracteriza también por una despolarización de la membrana terminal con una liberación excesiva de neurotransmisores excitadores (glutamato, aspartato,...)<sup>62</sup>. En condiciones normales, el gradiente de concentración de  $\text{K}^+$  favorece su salida desde la célula generando un estado de electropositividad en el espacio extracelular y electronegatividad en el intracelular (-94 mV), debido a que las cargas negativas intracelulares no se difunden al exterior al mismo ritmo que el  $\text{K}^+$ . Cuando el interior de la célula se hace lo suficientemente negativo, se crea un gradiente electroquímico que impide la continuación de la salida de  $\text{K}^+$  a pesar del gradiente de concentración. La entrada de iones de  $\text{Na}^+$  al interior celular crea un potencial de membrana (-61 mV) con negatividad en el exterior y positividad en el interior, hasta que se alcanza el gradiente electroquímico que bloquea la posterior entrada de  $\text{Na}^+$ . En definitiva, esto genera el potencial de membrana de reposo, de -86 mV, a lo cual la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  contribuye con -4 mV, que suma -90 mV en el interior celular<sup>73</sup>. En la injuria cerebral, como consecuencia del aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular, el interior de la célula se hace menos electronegativo. Esto acerca el potencial de reposo al umbral de disparo generando la despolarización de la membrana, que desencadena la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependientes, e induce la liberación sináptica de neurotransmisores excitadores, como el glutamato o el aspartato<sup>62,64</sup>.

A esto se suma la alteración de los transportadores encargados de la recaptación axonal de glutamato<sup>74</sup>, lo cual eleva los niveles de este neuroexcitador responsable de la neurotoxicidad mediada por la activación de los receptores AMPA y N-metil-D-aspartato

(NMDA). En consecuencia aumenta el influjo de  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>65,75</sup>,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , y por otro lado, se produce la activación de receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G, que inducen la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo endoplásmico, perpetuando el daño neuronal<sup>76-82</sup>. Además el intento que hace la célula por compensar estos gradientes iónicos aumenta la actividad de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y, por tanto, también las demandas metabólicas, creando un círculo vicioso de desbalance flujo-metabolismo en la célula. Y por otra parte, la activación del receptor de NMDA está también involucrada en la apoptosis<sup>62,64</sup>.

### **2.2.2.- LESIÓN SECUNDARIA**

La lesión secundaria se inicia como consecuencia de la lesión primaria y es causada por las condiciones intra y extracraneales, que disminuyen la oferta o aumentan el consumo de  $\text{O}_2$ , generando hipoxia cerebral tanto en el período inmediato al trauma<sup>83</sup> como durante el manejo intrahospitalario. El aumento de la presión intracraneal (PIC) por edema cerebral, hidrocefalia, lesiones ocupantes de espacio (hematoma epidural, subdural, hemorragia intracerebral) en presencia de hipo o normotensión, condicionan reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC) y del flujo sanguíneo cerebral (FSC). La hipoxia puede obedecer también a causas extracraneales que reducen la oferta de  $\text{O}_2$ : obstrucción de la vía aérea por aspiración, traumatismo torácico, hipotensión sistémica, anemia severa<sup>84</sup>, depresión respiratoria de origen central. Y por otro lado, algunas condiciones aumentan el consumo de  $\text{O}_2$ : dolor, hipertermia, convulsiones, agitación, esfuerzo ventilatorio.

El resultado final es la hipoxia cerebral<sup>64</sup>. Se ha indicado que la hipoxia cerebral representa la piedra angular de los procesos que desencadenan la muerte celular<sup>55</sup>.

Muchos estudios, tanto en humanos como en animales, han demostrado que la isquemia cerebral, focal o global, se produce con frecuencia en el TCE. Y aunque la isquemia suele afectar a menos del 10% del volumen cerebral de media, la presencia de ésta se asocia con un pronóstico neurológico pobre, como es la muerte o el estado vegetativo. Los mecanismos por los que se produce la isquemia tras un TCE incluyen la lesión morfológica como resultado de una alteración mecánica (disrupción vascular, por ejemplo), hipotensión en presencia de una alteración del mecanismo de autorregulación, la disponibilidad inadecuada de óxido nítrico o neurotransmisores colinérgicos o la potenciación de la vasoconstricción inducida por las prostaglandinas<sup>62</sup>. De éstos la hipotensión es el factor de mayor impacto en la génesis de la lesión secundaria<sup>85,86</sup>.

### **2.2.2.1.- Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral**

En sujetos normales, el FSC se mantiene entre 50 y 65 ml/100g de tejido/min, cuando la presión parcial de CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) es de 40 mmHg, a pesar de variaciones de la PPC dentro de un rango amplio, gracias al mecanismo de autorregulación del FSC<sup>87,88</sup>. La autorregulación se activa por variaciones en el FSC y es influida por alteraciones en la presión parcial de O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>), pCO<sub>2</sub> y el pH del tejido cerebral<sup>89-91</sup>. Aún no se conoce con exactitud el funcionamiento del mecanismo de autorregulación del FSC. Se han propuesto cuatro hipótesis para explicar su función:

- a. Teoría metabólica que plantea control de la autorregulación por factores metabólicos locales.
- b. Teoría miogénica en la que el músculo liso vascular tiene la capacidad intrínseca de detectar cambios en la PPC. Estos cambios activan canales de Ca<sup>2+</sup> sensibles al estiramiento en la célula muscular lisa, lo que provoca el aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular y vasoconsticción.
- c. Teoría neurogénica basada en el control del FSC por nervios perivasculares.
- d. Teoría del endotelio, que involucra factores endoteliales en el control del FSC<sup>92</sup>.

La PPC está determinada por la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC:  $PPC = PAM - PIC$ . Cuando está conservado el mecanismo de autorregulación la PPC puede oscilar entre 50 y 150 mmHg sin generar variaciones significativas en el FSC debido a que se producen cambios en el diámetro arterial que mantienen constante este FSC ( $FSC = PPC / RVC$ ). Después de un TCE, la autorregulación del FSC se altera o anula en muchos pacientes, tornándose este FSC directamente proporcional a la PPC<sup>55,62</sup>. En caso de disrupción parcial del mecanismo de autorregulación se produce un "reset" del rango de PPC, de tal forma que cuando la PPC es inferior a 70 mmHg el FSC cae a niveles de isquemia, dado que no se produce la vasodilatación compensadora de la autorregulación<sup>64</sup>. En este mecanismo de autorregulación la vasoconstricción parece que es más resistente en comparación con el mecanismo de vasodilatación, lo que indica que los pacientes son más sensibles al daño por baja PPC que por alta PPC.

### **2.2.2.2.- Presión de perfusión y presión intracraneal**

El cráneo es un continente rígido, no distensible y la presión en su interior está regida por las variaciones del volumen de su contenido. El volumen de la cavidad intracraneal es de 1200 a 1400 ml. En condiciones normales la PIC es inferior a 10 mmHg y está determinada por el volumen cerebral (85%=1020-1190 ml), el líquido

cefalorraquídeo (LCR) (10%=120-140 ml) y el volumen sanguíneo (5%=60-70 ml, de éste el 70% es venoso, 15% sinusal y 15% arterial)<sup>87</sup>. La ley de Monro-Kelly estipula que la PIC depende de las variaciones del volumen de los elementos intracraneales, y que dentro de este espacio cerrado no distensible la variación de uno de los volúmenes genera cambios en sentido opuesto en los restantes. Estos volúmenes tienen distintos grados de compliance (grado de variación del volumen ante cambios de presión) y pueden modificarse en proporciones diferentes en respuesta a cambios de la PIC. En consecuencia, al ser la cavidad intracraneal un compartimento no distensible, pequeños aumentos del volumen, en cualquiera de los elementos mencionados, generarán aumentos importantes de la PIC<sup>64</sup>.

Atendiendo a todo esto es fácil entender que en el TCE, el aumento del volumen intracraneal, por edema cerebral focal o difuso, hidrocefalia o lesiones ocupantes de espacio como pueden ser las hemorragias intracraneales, en situaciones de normo o hipotensión producirá una disminución de la PPC y, por tanto, del FSC pudiendo generar una situación de desbalance entre el aporte y el consumo de O<sub>2</sub> y de isquemia.

### **2.2.2.3.- Barrera hematoencefálica y edema cerebral**

La BHE está integrada por una capa de células endoteliales especializadas rodeadas por una lámina basal y un componente glial conformado por los astrocitos. Esta capa se caracteriza por:

- a. Uniones estrechas o herméticas entre las células endoteliales
- b. Alta resistencia eléctrica transendotelial
- c. Ausencia de pinocitosis
- d. Ausencia de fenestraciones, comportándose como una barrera que filtra el pasaje de sustancias desde y hacia el cerebro, modulando la permeabilidad vascular<sup>93</sup>

A nivel microvascular el intercambio de sustancias es netamente pasivo, dependiendo de gradientes de presión de fluidos (ley de Starling), de concentración de solutos, y del grado de permeabilidad del vaso sanguíneo (coeficientes de permeabilidad). Los coeficientes de permeabilidad que regulan el flujo de solutos y solventes son:

- a. Conductancia hidráulica: modula la permeabilidad al agua.
- b. Permeabilidad difusional: Regula la difusión de solutos.
- c. Ultrafiltración: modula el paso de macromoléculas como la albúmina (reflexión oncótica)

## INTRODUCCIÓN

d. Reflexión osmótica: regula el grado de permeabilidad a un soluto determinado; mientras mayor es el coeficiente, menor es el grado de permeabilidad.

La BHE tiene:

a. Bajo coeficiente de conductancia hidráulica e implica que dentro de ciertos límites es poco permeable al agua, por lo que su desplazamiento es regulado por las fuerzas osmóticas.

b. Alta permeabilidad difusional para el O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, sustancias liposolubles como anestésicos y alcohol.

c. Alto coeficiente de reflexión osmótica (baja permeabilidad) para ciertos solutos como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, cloro (Cl<sup>-</sup>), manitol, glicerol.

d. Elevado coeficiente de ultrafiltración o reflexión oncótica, y es virtualmente impermeable a la albúmina y otras macromoléculas<sup>94</sup>.

En condiciones normales, el movimiento de agua a través de la BHE depende principalmente de la osmolaridad plasmática efectiva o tonicidad generada por los solutos con alto coeficiente de reflexión osmótica, y se superpone a la fuerza oncótica del compartimento vascular originada por las proteínas, al punto que por cada miliosmol que aumenta el gradiente osmótico entre la sangre y el fluido del intersticio cerebral, se genera una presión hidrostática aproximada de 17 a 20 mmHg<sup>95</sup>.

El edema cerebral se origina por mecanismos vasogénicos y citotóxicos. El edema vasogénico se produce por la disrupción de la BHE caracterizada por lesión de pericitos, astrocitos, lámina basal, disfunción endotelial y apertura de las uniones estrechas, lo que facilita el paso de agua al parénquima cerebral y provoca reducción de la osmolaridad en el volumen extracelular<sup>93,96</sup>. Además hay edema glial perivascular (producto de la hipoosmolaridad del medio extracelular) que comprime y reduce la luz de los capilares, lo que disminuye el flujo sanguíneo, entorpece la difusión del O<sub>2</sub> y produce más hipoxia y edema<sup>97-99</sup>. El edema vasogénico se acumula inicialmente en la sustancia blanca ya que ofrece menor resistencia al flujo que la sustancia gris<sup>100</sup>. El edema citotóxico se caracteriza por el acúmulo de agua intracelular en las neuronas, astrocitos y microglía independientemente de la integridad de la pared vascular endotelial<sup>62</sup>. Se debe a las alteraciones en el metabolismo cerebral a causa de la hipoxia, como se explicó previamente. El edema afecta a los compartimentos intra y extracelular, como consecuencia del acúmulo de solutos<sup>100-102</sup> y constituye el factor de mayor influencia en la

congestión cerebral traumática<sup>103</sup>. En el caso del TCE el edema cerebral postraumático es predominantemente intracelular<sup>62,64,104</sup>.

Ahora bien, la totalidad de los eventos que contribuyen al desarrollo del daño secundario tras un TCE es muy complejo y no completamente conocido<sup>63</sup>. Y muchos son los estudios que han intentado esclarecer los diferentes mecanismos que participan en la génesis de este daño cerebral tras un TCE.

#### **2.2.2.4.- Acuaporinas**

Las acuaporinas (AQP) son una familia de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (28 kDa) que modulan el paso de agua a través de la membrana citoplasmática<sup>105</sup> y que al parecer están involucradas en la patogénesis del edema cerebral. Hasta ahora se han caracterizado diez tipos de AQP en animales mamíferos, que han sido clasificadas en dos grandes grupos: las permeables sólo al agua (AQP 1, AQP 2, AQP 4, AQP 5, AQP 8) y las permeables al agua y ciertos solutos como el glicerol (AQP 3, AQP 6, AQP 7, AQP 9). Los astrocitos expresan la AQP 4 en la superficie que está en contacto con la lámina basal de la BHE<sup>106</sup> y se ha demostrado en estudios experimentales que en la injuria cerebral traumática se produce una regulación al alza de la expresión de AQP 4<sup>107,108</sup> causante del aumento de la permeabilidad al agua y generación de edema astrocitario<sup>64</sup>.

#### **2.2.2.5.- Trombina**

Estudios experimentales en animales evidencian que la trombina aumenta la permeabilidad de la BHE y la concentración intracerebral de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. Alrededor de los coágulos se produce una reacción inflamatoria y gliosis reactiva mediada por la trombina, la cual se revierte al inhibir su acción con hirudina<sup>64</sup>.

#### **2.2.2.6.- Coagulopatía**

Al producirse una lesión tisular, se inicia la hemostasia para detener el sangrado. Este proceso tiene cuatro fases: contracción del vaso lesionado, adhesión y agregación plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación y por último activación de la fibrinólisis. La actividad coagulante y anticoagulante se encuentra en equilibrio permanente. En el trauma son múltiples los factores que rompen este equilibrio y conducen a trastornos de la coagulación. Estos factores son:



## INTRODUCCIÓN

I.Hemodilución por administración de grandes volúmenes de líquido y de concentrado globular durante la reanimación.

II.Hipotermia

III.Lesión tisular<sup>109-112</sup>

La lesión tisular induce la adhesión y agregación plaquetaria y activa la cascada de la coagulación que conduce a la conversión del fibrinógeno en una densa malla de fibrina que se une a las plaquetas con el fin de formar un coágulo y detener la pérdida hemática. Finalmente esto induce la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) que activa el plasminógeno a plasmina y se produce la lisis del coágulo. El aumento de la actividad fibrinolítica trata de limitar la extensión del trombo e impedir la oclusión del vaso sanguíneo.

El politraumatismo severo induce la formación de coágulos en todos los tejidos lesionados, que termina por consumir los factores de coagulación, y además estimula la actividad fibrinolítica produciendo un desequilibrio entre los factores de la cascada fibrinolítica y antifibrinolítica, factores de coagulación y elementos formes de la sangre cuya expresión clínica es la hemorragia incontrolable<sup>113</sup>. En el paciente politraumatizado estos trastornos son debidos en parte a la reducción de los niveles de antitrombina III (AT III)<sup>114</sup>. El cerebro tiene una alta capacidad de expresión y generación de factor tisular<sup>115</sup>. El trauma induce el aumento de factor tisular y activa la cascada de la coagulación por la vía extrínseca que conduce a la activación de la trombina. La activación de la trombina tanto por la vía extrínseca como la intrínseca convierte el fibrinógeno en fibrina. Además hay elevación sustancial del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), protrombina, complejo trombina-antitrombina, fibrinopéptido A y dímero-D durante las primeras 24 horas, después comienzan a descender y alcanzan niveles basales al quinto día<sup>64</sup>.

El desequilibrio entre los mecanismos coagulantes y anticoagulantes desencadenan coagulación intravascular diseminada (CID), caracterizada por una actividad procoagulante incontrolada, formación de trombos en la microcirculación, consumo de los factores de la coagulación, seguido de aumento de la actividad fibrinolítica y activación de la respuesta inflamatoria. Estos eventos se superponen en relación al tiempo<sup>116</sup>. La coagulopatía está involucrada en la génesis de la lesión cerebral secundaria. La formación de microtrombos ocluye la microcirculación y genera áreas de isquemia. Aun si la fibrina no ocluye el vaso sanguíneo puede interferir con la difusión del O<sub>2</sub> hacia la célula<sup>117,118</sup>. Los mediadores de inflamación involucrados en los trastornos de

la coagulación producen lesión neuronal y endotelial y agravan la lesión por isquemia<sup>119-121</sup>.

La aparición temprana de coagulopatía en el paciente traumatizado se asocia a mal pronóstico y constituye un predictor independiente de mortalidad<sup>122</sup>.

En definitiva, en el TCE severo, al igual que en otros tipos de trauma, se produce la liberación del factor tisular, formación de trombina y fibrina y activación e inhibición del plasminógeno<sup>123</sup>.

#### **2.2.2.7.- Hipotermia**

La temperatura corporal es producto de la energía generada por el consumo de O<sub>2</sub>. El paciente politraumatizado con frecuencia presenta inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión tisular que disminuye la oferta y el consumo celular de O<sub>2</sub>, la producción de calor, y conduce a hipotermia<sup>113</sup>. La hipotermia inhibe las reacciones enzimáticas involucradas en la cascada de la coagulación y altera la función plaquetaria estableciéndose un círculo vicioso entre hemorragia-hipotermia-coagulación. La presencia de una temperatura central inferior a 35°C se asocia a mal pronóstico, y su presencia a la admisión del paciente constituye un predictor independiente de mortalidad<sup>64</sup>.

#### **2.2.2.8.- Vasoespasmo cerebral**

El vasoespasmo cerebral postraumático es también un importante insulto secundario que influye en el pronóstico del paciente. Este vasoespasmo se producen en más de un tercio de los pacientes con TCE e indica un daño severo del cerebro. El vasoespasmo se produce normalmente entre los días 2 y 15 post-TCE y la hipoperfusión (un vasoespasmo clínicamente significativo) ocurre en el 50% de los pacientes que desarrollan el vasoespasmo. Los mecanismos por los que se produce incluyen la despolarización crónica de la musculatura lisa vascular debido a la disminución de la actividad de los canales del K<sup>+</sup>, liberación de endotelina con disminución de la disponibilidad de NO, depleción de GMPc de la musculatura lisa vascular, potenciación de la vasoconstricción inducida por prostaglandinas y formación de radicales libres<sup>62</sup>.

#### **2.2.2.9.- Respuesta inflamatoria y citoquinas**

El trauma induce alteraciones en la respuesta inmunológica que afectan a la evolución y el pronóstico<sup>124-126</sup>.

El TCE es causante de una alteración de la inmunidad humoral que se caracteriza por disminución importante de los niveles de inmunoglobulinas IgG, IgG1 e IgM, y

activación del sistema del complemento que induce la activación de una serie de señales moleculares (p38alfa, MAPK, P13k, NF-kB) que amplifican la respuesta inflamatoria y producen daño tisular<sup>125,127,128</sup>. Así mismo la injuria cerebral traumática induce también una respuesta inmunológica de tipo T helper 2 (Th2) (inmunosupresora), que deteriora la inmunidad celular y conduce a la reducción de la población circulante de linfocitos T (LT), LT helper, LT supresores y las natural killer<sup>126,129-132</sup>. Todo esto tiene como resultado un estado de inmunodepresión en el paciente con TCE.

Además, el TCE activa también la liberación de mediadores proinflamatorios<sup>62</sup>.

Aunque el SNC se ha definido históricamente como un “órgano inmunológicamente privilegiado” debido a su aislamiento de la circulación periférica por la BHE, estudios recientes han revelado que el SNC es una fuente importante de mediadores inflamatorios. Células residentes en el cerebro, como las neuronas, los astrocitos y la microglía, se ha demostrado que son capaces de sintetizar todos los mediadores inmunes del sistema inmunológico “periférico”, incluyendo CK, quimiocinas y proteínas activadoras del complemento, así como de expresar los receptores para estos mediadores inmunológicos<sup>63,133</sup>.

Estudios recientes, cada vez más frecuentes, relacionados con la neuroinflamación tras un TCE ponen de manifiesto el papel cada vez más predominante que se atribuye a estos fenómenos inflamatorios en la patogénesis del TCE. Así, por ejemplo, hay un estudio en el que se utilizan indicadores clásicos de la inflamación junto con los fenómenos de apoptosis para determinar la “edad” del TCE<sup>134</sup>. U otro estudio en el que se estudia la influencia en la patogénesis y pronóstico de los pacientes con TCE de diferentes polimorfismos genéticos, entre los que hacen referencia a algunos relativos a moléculas inflamatorias, como la IL-6, IL-1 o Hemo-oxigenasa 1, lo que pone nuevamente en evidencia la influencia de estos procesos inflamatorios en el TCE<sup>135</sup>.

Los mecanismos causantes tanto de la lesión primaria como de la secundaria inducen una respuesta neuroinflamatoria, por medio de la activación de la respuesta inmune innata, por ejemplo vía activación del complemento, y por tanto, desencadenan una profunda respuesta inflamatoria dentro del compartimento intracraneal. Entre los mediadores endógenos de la inflamación más importantes se encuentran las CK proinflamatorias, las quimiocinas y las anafilotoxinas del complemento, que inducen a su vez la quimiotaxis de los leucocitos a través de la BHE hasta el espacio subaracnoideo. Este reclutamiento de células inflamatorias contribuyen aún más al desarrollo de lesión cerebral secundaria al exacerbar y perpetuar la respuesta inflamatoria en el cerebro dañado<sup>63</sup>.

La activación del **complemento**, tanto por la vía clásica como por la alternativa, juega un papel clave en la respuesta innata frente a la infección y la lesión tisular. Por tanto, el complemento debe de representar una de las primeras cascadas de neuroinflamación en activarse tras una lesión cerebral. La evidencia aportada por estudios clínicos y experimentales ha demostrado los mecanismos fisiopatológicos de la lesión neurológica tardía mediada por el complemento tras un TCE, que incluyen el reclutamiento de células inflamatorias dentro del compartimento intratecal, la inducción de disfunción de la BHE, la inducción de apoptosis neuronal y la lisis celular por el complejo de ataque de membrana (MAC/C5b-9). La invasión precoz por neutrófilos y tardía por monocitos/macrófagos mediada por el complemento exacerba aún más la neuroinflamación debido a la liberación de ROS y proteasas, y también a la inducción de la síntesis de CK como el TNF $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6.

Aparte de la actividad quimiotáctica de las anafilotoxinas resultantes de la activación del complemento secundaria al TCE, las **quimiocinas** representan el mediador más importante en el reclutamiento de los leucocitos en el cerebro lesionado. Como se ha mencionado antes, la infiltración intracraneal por leucocitos procedentes del torrente sanguíneo es un evento clave que contribuye a la neuroinflamación del SNC dañado. Más concretamente, el reclutamiento de los neutrófilos a través de la BHE se ha demostrado un factor deletéreo para la homeostasis celular intracerebral debido a la liberación de proteasas y ROS que contribuyen al daño de la BHE y al desarrollo de edema cerebral. Las células residentes en el SNC, incluyendo las neuronas y las células gliales, tienen la capacidad de producir quimiocinas en respuesta a un estímulo inflamatorio, y se ha demostrado que estos tipos celulares expresan receptores para las quimiocinas de forma constitutiva en el cerebro<sup>63</sup>.

Las **citoquinas** son los mediadores centrales de la neuroinflamación que sigue a un TCE. Dentro de este grupo de CK proinflamatorias se liberan principalmente el TNF $\alpha$ , las IL de la familia IL-1 y la IL-6<sup>64,136</sup>. El papel del TNF $\alpha$  como mediador de neuroinflamación ya fue descrito con pruebas por varios artículos publicados a principios de los 90. Estos estudios revelaron que la administración local de TNF $\alpha$  recombinante podía inducir inflamación cerebral, una alteración de la BHE y un reclutamiento intracraneal de leucocitos. Estudios experimentales han evidenciado también que el TNF $\alpha$  media la activación de la apoptosis a través de la vía extrínseca<sup>137,138</sup>. La familia de las CK IL-1, que comprende a la IL-1 $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-18, tienen también un papel bien establecido en el desarrollo de la neuroinflamación. Además los potentes efectos neurotóxicos de la IL-1 se ha demostrado que se potencian en presencia de TNF $\alpha$ , lo que

sugiere que estas dos CK median la neuroinflamación post-TCE de una forma sinérgica. Así, por ejemplo, el TNF $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  estimulan la síntesis de NO, así como el aumento de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos por activación de las vías de la ciclo y lipooxigenasa)<sup>139</sup>, aumento de los niveles de factor activador plaquetario, y de la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y selectina<sup>140-142</sup>, así como VCAM-1<sup>62</sup>. Todos estos fenómenos inducen de forma paralela y sinérgica la activación de las células inflamatorias y las células gliales. Y esto tiene como resultado final la infiltración del tejido lesionado por estas células inflamatorias (polimorfonucleares, macrófagos y LT) y en último lugar la eliminación del tejido lesionado así como del tejido adyacente y su sustitución en horas, días y semanas por tejido cicatricial por los astrocitos<sup>62</sup>. En contraste con los principales efectos pro-inflamatorios mediados por las CK nombradas anteriormente tras un TCE, la IL-6 es una CK con funciones pleiotrópicas en el SNC. No obstante, aunque la IL-6 se caracterizó originalmente como una citoquina neuroprotectora y un regulador de la homeostasis intracerebral, y realmente parece que predominan los efectos neuroprotectores de esta CK, estudios recientes han demostrado que la IL-6 contribuye a un pronóstico adverso en patología inmune del SNC.

#### **2.2.2.10.- Necrosis y apoptosis**

Tras un TCE se pueden producir dos tipos de muerte celular: necrosis y apoptosis o muerte celular programada<sup>62</sup>.

La necrosis, también llamada muerte celular patológica, es un proceso que ocurre cuando la célula está expuesta a una injuria en su medio externo. Los primeros cambios morfológicos que ocurren son mínimas modificaciones en el núcleo y aumento de la permeabilidad selectiva de la membrana celular con entrada de fluidos que causan edema celular y vesiculación, que finalmente lleva a la rotura de la membrana plasmática con salida del contenido intracelular al espacio extracelular<sup>143</sup>. La liberación de hidrolasas por la rotura de lisosomas afecta también a células adyacentes y se acompaña de reacción inflamatoria<sup>144</sup> en respuesta a la liberación de restos celulares.

La apoptosis, también llamada muerte fisiológica o suicidio celular, es un proceso de muerte programada dentro de la misma célula en ausencia de injuria directa y sin proceso inflamatorio, característica que la diferencia de la necrosis<sup>145</sup>. No obstante también ocurre en condiciones patológicas como lesiones tisulares agudas, enfermedades neurodegenerativas, inmunológicas, virales y neoplásicas, activando un mecanismo de eliminación de células anormales o que han sido lesionadas por agentes

físicos, químicos o biológicos. Es importante destacar que en la apoptosis la muerte está restringida a células individuales y nunca resultan dañadas células vecinas en las que no se ha activado el programa de muerte.

Esta apoptosis se caracteriza por la reducción del volumen celular debida al eflujo de  $K^+$  y fragmentación del ADN del núcleo con preservación de la membrana celular<sup>62,64,134,146</sup>. Este proceso es regulado por múltiples factores y puede ser desencadenado por estímulos externos (vía extrínseca), o por una serie de eventos intracelulares o vía intrínseca<sup>147-150</sup>. La vía extrínseca se activa cuando ciertas proteínas como el TNF $\alpha$  o el ligando FAS se unen al receptor CD 95/Apo-1 (receptor de la muerte) en la superficie celular<sup>147-151</sup>. La vía intrínseca es activada por la ruptura de la membrana de la mitocondria<sup>152</sup> (muerte mitocondrial), y es mediada por múltiples factores (ROS, señales proapoptóticas del gen Bcl-2, translocación del citocromo C,  $Ca^{2+}$ , rayos ultravioleta)<sup>153,154</sup>. El gen Bcl-2 codifica las proteínas de la membrana mitocondrial externa que bloquean la apoptosis celular<sup>155-164</sup> pero también media la actividad proapoptótica a través del fragmento BAX que inicia la apoptosis<sup>165,166</sup>. El citocromo C es un componente mitocondrial de la cadena transportadora de electrones esencial para la producción de ATP que además tiene la capacidad de activar la cascada de las caspasas<sup>167-169</sup>. La activación del receptor NMDA por el glutamato induce el aumento de los niveles intracelulares de  $Ca^{2+}$  que ejerce un efecto citotóxico sobre la mitocondria y provoca la liberación del citocromo C al citoplasma celular donde se une a una proteína citoplasmática (Apaf-1) y origina un complejo molecular llamado apoptosoma, que activa la caspasa 9 y ésta a la caspasa 3<sup>170-172</sup>. Otra molécula apoptogénica liberada desde la mitocondria durante la isquemia/reperfusión es la Smac/DIABLO, que tiene la capacidad de inhibir moléculas bloqueadoras de la apoptosis como la proteína ligada a X inhibidora de la apoptosis (XIAP)<sup>173</sup>. La activación de la subunidad NR2B del receptor NMDA induce cambios de configuración y activación directa de la caspasa 3<sup>172,174-176</sup>. La translocación del citocromo C provoca el eflujo de  $K^+$  y  $Cl^-$ , y es responsable de la reducción del pH intracelular conduciendo a la apoptosis.

### **2.2.2.11.-Isquemia/reperfusión y especies reactivas de oxígeno**

Cuando el encéfalo ha sido sometido a hipoxia o isquemia, el restablecimiento del FSC genera lesión por reperfusión debida a ROS, generados por oxidación de las xantinas y del nicotinamida adenin dinucleótido fosfato (NADP). Este estrés oxidativo generado por los ROS induce la peroxidación de las estructuras celulares y vasculares, la oxidación de proteínas, el clivaje del ADN e inhibición de la cadena de transporte de

electrones de la mitocondria. Estos mecanismos son adecuados para contribuir a la muerte celular inmediata, pero también inducen procesos inflamatorios y la activación de programas apoptóticos precoces o tardíos<sup>62</sup>.

En situaciones de isquemia/reperfusión, la enzima xantino-deshidrogenasa es transformada en xantinaoxidasa<sup>177</sup>. En condiciones de isquemia, el déficit de ATP genera la acumulación de los catabolitos purínicos xantina e hipoxantina, que utilizan el O<sub>2</sub> como sustrato. En el momento de la reperfusión y al aumentar la disponibilidad de O<sub>2</sub>, estos catabolitos son metabolizados por la xantinaoxidasa y por otra parte el NADPH es oxidado por la enzima NADPH oxidasa<sup>178-182</sup> convirtiéndolos en superóxido que por acción de la enzima superóxidodismutasa y en presencia de hierro (Fe<sup>2+</sup>) es transformado en peróxido de hidrógeno y radicales oxidrilo, y por otro lado, en presencia de NO genera peroxinitritos<sup>183-188</sup>. La NADPH oxidasa también estimula la producción de óxido nítrico sintetasa (ONs) constitutiva e inducible (ONs 1, 2 y 3)<sup>189,190</sup>. Cuando el NO reacciona con O<sub>2</sub> o cuando la enzima NADPH oxidasa interactúa con la enzima mieloperoxidasa se induce la formación de radicales libres de NO<sup>178-182,190-192</sup>. Los radicales libres destruyen la membrana celular mediante la peroxidación lipídica y además inducen relajación de los vasos sanguíneos originando el aumento del flujo y del volumen sanguíneo cerebral, con el consiguiente aumento de la PIC<sup>193</sup>. Las especies reactivas del oxígeno alteran la función de algunas enzimas como la sintetasa de glutamina, que transforma el glutamato en glutamina, con el consecuente aumento de los niveles de este neurotransmisor excitador.

#### **2.2.2.12.- Rol de las caspasas**

La activación consecutiva de las caspasas, que representan unas proteasas específicas de la familia de las enzimas convertidoras de las IL (ICE), se han identificado como uno de los mediadores más importantes de la muerte celular programada<sup>62</sup>. Datos arrojados por diferentes estudios indican que los mecanismos efectores de la apoptosis incluyen la activación de las llamadas caspasas 1-9. Cuando se produce el TCE se activa esta cascada enzimática. Existe una distinción entre las caspasas iniciadoras, que son activadas en el comienzo de la cascada de señales (por ejemplo, caspasas 8 y 9), y las caspasas efectoras que activan estas primeras (por ejemplo, caspasas 3, 6 y 7). Las caspasas efectoras clivan un gran número de proteínas citoplasmáticas y nucleares y activan a su vez endonucleasas que clivan el ADN, siendo la caspasa 3 un punto final común en la señal apoptótica en el SNC<sup>64,134</sup>.

### **2.2.2.13.- Calpaínas**

Las calpaínas son una familia de enzimas proteolíticas involucradas en la injuria cerebral. En condiciones normales estas proteasas tienen actividad limitada, pero en presencia de isquemia o hipoxia son activadas por la elevación de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  y alteraciones del potencial de óxido reducción. El  $\text{Ca}^{2+}$  induce cambios de configuración en la calpaína, exponiendo uno de sus componentes (cisteína) a las proteínas neuronales e inducen daño del citoesqueleto y muerte celular<sup>64</sup>.

### **2.2.2.14.- Metaloproteinasas de matriz**

Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son endopeptidasas con funciones remodeladoras y reparadoras, que actúan sobre componentes de la matriz extracelular (fibronectina, laminina, elastina, colágeno y proteoglicanos). En la injuria cerebral traumática se produce elevación de las MPM, específicamente la MPM2 y MPM9 e inducen disrupción de la BHE<sup>64</sup>.

### **2.2.2.15.- Apoptosis tras un TCE**

En el pasado, la pérdida de células neuronales y gliales tras un TCE se atribuía generalmente al proceso de necrosis. Esta muerte de células cerebrales puede ocurrir tanto de forma primaria, en la zona de la contusión y el tejido circundante, como de forma secundaria, como resultado de la hipoxia. Sin embargo, los estudios en los últimos años han demostrado cada vez más la importancia de la apoptosis en la contribución a la muerte neuronal y glial que sigue a un TCE. Esta apoptosis comienza a hacerse evidente horas o días tras el insulto primario, y pueden observarse fenómenos apoptóticos incluso dos semanas después de sufrir el TCE. La relevancia clínica de la apoptosis se relaciona con el inicio retardado del deterioro celular, ofreciendo de forma potencial un ventana más realista de oportunidades de intervenciones terapéuticas (antiapoptóticas)<sup>62,64,134</sup>.

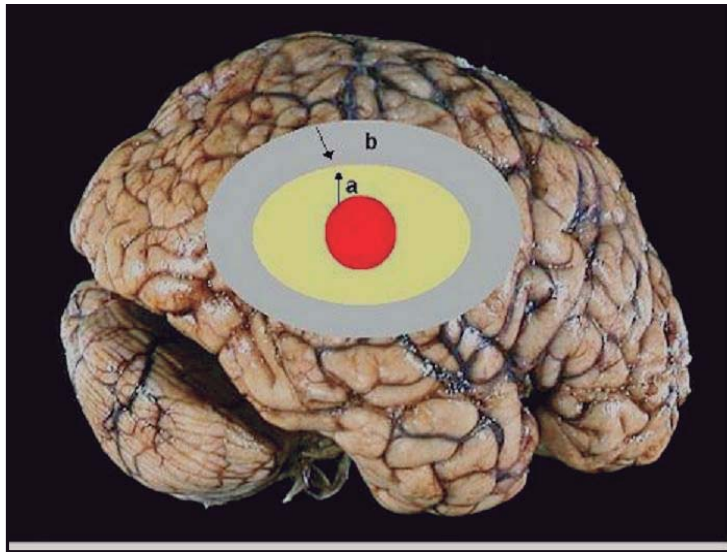
De forma general, la apoptosis ocurre en la zona de penumbra isquémica, mientras que en el centro de la lesión se produce la necrosis celular<sup>64</sup>. Después de establecida una agresión aguda al SNC como ocurre en las afecciones vasculares y los traumatismos, se pueden diferenciar en el encéfalo al menos dos áreas: una central con daño estructural irreparable que, por tanto, muere, y otra periférica que podría recuperar la función perdida, conocida habitualmente como 'penumbra'. Esta zona de penumbra es de gran interés en la práctica médica, pues su tamaño supera al área central y se correlaciona mejor con las alteraciones funcionales neurológicas observadas en la clínica<sup>194</sup>. En esta zona se produce un daño funcional que puede ser potencialmente recuperable y, por tanto, se



## INTRODUCCIÓN

considera como la única área tratable. En general, existe consenso en que el área de penumbra es una región de tejido encefálico con daño funcional en riesgo de afectarse irreversiblemente, pero potencialmente viable y, por tanto, tributaria de aplicar medidas terapéuticas oportunas<sup>195</sup>.

**Fig. 6** Áreas de infarto. Área central con lesión estructural. **a)** En peligro de necrosarse por extensión. **b)** Daño funcional que evolucionará a normalidad



Como resumen final podríamos decir que el TCE en su patogenia y fisiopatología combina un estrés mecánico sobre el tejido cerebral junto con un desbalance entre el FSC y el metabolismo, excitotoxicidad, formación de edema y procesos inflamatorios y apoptóticos<sup>62</sup>.

## **2.3.- TRATAMIENTO DEL TCE**

Está bien establecido que el determinante mayor del pronóstico en el TCE es la severidad de la lesión primaria, que es irreversible<sup>60</sup>. Pero una vez producida no tenemos ninguna posibilidad de actuar sobre ésta y la única medida posible es la prevención, tratando de evitar que se produzca el traumatismo.

No obstante, no todo el daño neurológico que se produce tras un TCE ocurre en el momento del impacto, sino que éste evoluciona durante las siguientes horas y días. Por tanto, el manejo intensivo del TCE tiene como objetivo el optimizar la perfusión y oxigenación cerebral, y evitar así las lesiones secundarias.

Existe hoy día una clara evidencia de que el empleo de protocolos elaborados basados en la evidencia disponible en el momento actual para el manejo intensivo de los pacientes con TCE conlleva una mejoría en el pronóstico de éstos<sup>55,60,196</sup>.

### **2.3.1.- TRATAMIENTO HOSPITALARIO INICIAL**

Todos los pacientes con un TCE, especialmente los pacientes con un TCE grave, deben ser manejados en hospitales con capacidad neuroquirúrgica, aunque inicialmente no necesiten tratamiento neuroquirúrgico. Asimismo, el hospital debe disponer de un área de neurocríticos, con disposición de técnicas de neuroimagen de urgencia y capacidad para realizar monitorización básica sistémica y neuromonitorización específica<sup>55</sup>.

Los pacientes con TCE son pacientes que en muchos casos asocian otras lesiones traumáticas. Tanto en el caso de los pacientes politraumatizados como de los pacientes con un TCE puro se debe hacer una valoración inicial rápida y concisa de la situación de gravedad, mediante la exploración conocida como ABCD, para advertir y tratar cualquier situación que pudiese comprometer su vida de forma inmediata.

Se debe hacer una valoración rápida de la situación hemodinámica y respiratoria y estabilizar las funciones vitales fundamentales<sup>197,198</sup>. Generalmente los pacientes con TCE, especialmente los pacientes con TCE grave, no son capaces de mantener una adecuada permeabilidad y protección de la vía aérea y precisan intubación orotraqueal (IOT) y ventilación mecánica (VM) para asegurar el aislamiento de ésta y evitar así una posible broncoaspiración, y para mantener una pO<sub>2</sub> y una pCO<sub>2</sub> en límites normales. El tratamiento con hipnóticos y analgésicos facilita tanto la IOT como la VM. La mayoría de los enfermos con TCE grave o moderado van a requerir esta sedación (*ver sedación y analgesia*).

Los pacientes con TCE grave, por diversas razones, son propensos a presentar una inestabilidad hemodinámica, y es indispensable la conservación de un estado hemodinámico estable, ya que el cerebro lesionado puede perder la capacidad de la autorregulación vascular. Se debe evitar tanto la hipotensión, que puede provocar una isquemia cerebral, como la HTA, que puede agravar el edema vasogénico y aumentar la PIC. En caso de hipotensión se debe de mantener inicialmente un volumen intravascular adecuado con líquidos cristaloides isotónicos (el suero salino isotónico es el cristaloides de elección) (*ver medidas generales*). Y si a pesar de eso no se puede conseguir una tensión arterial (TA) adecuada se puede iniciar el tratamiento con agentes vasoactivos. La HTA no se debería tratar antes de monitorizar la PIC, salvo valores muy elevados de TA (PAM>120mmHg), ya que ésta podría estar manteniendo el FSC. Una vez establecida la monitorización de la PIC, el tratamiento de la TA se debe de realizar según objetivo de PPC. En este caso, el tratamiento de la HTA para alcanzar el objetivo de PPC se puede realizar con betabloqueantes, que causan menor vasodilatación cerebral en comparación con los nitratos y los calcioantagonistas, y por tanto no aumentan el volumen sanguíneo cerebral y la PIC<sup>55,60</sup> (*ver manejo hemodinámico*).

En los pacientes con TCE adquiere especial importancia la evaluación neurológica inicial, que debe ser igualmente rápida y concisa. Debemos de explorar la profundidad del coma y el riesgo de HIC.

La EVALUACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DEL COMA es ante todo clínica y se basa en la determinación de la puntuación de la GCS y en el estudio de los reflejos del tronco del encéfalo.

- Escala del Coma de Glasgow

La escala creada por Jennett *et al.*<sup>199</sup>, la GCS, es la más difundida para valorar las alteraciones de la conciencia. Esta GCS mide la alteración de la conciencia a partir de la puntuación de tres factores independientes: la apertura de los ojos, la respuesta verbal y la respuesta motora. El total de la suma de puntos indica la situación del paciente y fluctúa entre 15 puntos, que sería un estado normal, y 3 puntos, que sería un coma profundo.

Utilizando esta escala Jennett, en los TCE, concluyó que el coma es “un estado en el que no se obedecen órdenes, no se pronuncian palabras y no se abren los ojos a los estímulos dolorosos”. Esto significa que todos los pacientes con una suma de 7 puntos en la GCS y el 50% de los pacientes con una suma de 8 puntos, están en coma<sup>198</sup>.

**Tabla 1.** Escala de Glasgow

CONCEPTO	TIPO	PUNTOS
APERTURA DE LOS OJOS	Espontánea	4
	Estímulo verbal	3
	Estímulo doloroso	2
	Ausente	1
RESPUESTA MOTORA	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Flexión al dolor	4
	Flexión anormal	3
	Extensión al dolor	2
RESPUESTA VERBAL	Ausente	1
	Orientado	5
	Conversación confusa	4
	Palabras inapropiadas	3
	Incomprensible	2
	Ausente	1

Tanto la escala como el concepto, fueron exclusivamente diseñados para el seguimiento y pronóstico de los comas traumáticos.

Los tres componentes del GCS se deben describir por separado, ya que la puntuación total puede ser resultado de diferentes combinaciones de los componentes individuales y es menos informativa que los datos de cada respuesta individual. Y también hay que tener en cuenta que la evaluación definitiva sólo se debe de hacer tras haber recuperado la oxigenación y la perfusión del paciente, ya que tanto la hipoxia como la hipotensión pueden invalidar la objetividad neurológica.

La aplicación de la GCS tiene sus limitaciones. En efecto, la intoxicación alcohólica o por drogas, los desórdenes psiquiátricos, la sedación, las lesiones de la médula espinal, los déficits neurosensoriales o las alteraciones periféricas de la orden motora (sordera, ceguera, tetraplejia), el síndrome de desaferentación, casos severos de síndrome de Guillain-Barré, el edema de párpados, la afasia o la IOT serían circunstancias que dificultarían su uso<sup>56,198</sup>.

La GCS es todavía la única escala aceptada universalmente para la calificación clínica de la gravedad del paciente con un TCE. Esta escala tiene una relación directa con la mortalidad y el pronóstico de los pacientes, y permite establecer un pronóstico precoz<sup>56</sup>.

*-Reflejos del troncoencéfalo*

Estos reflejos permiten determinar la profundidad del coma al explorar el grado de preservación de los reflejos, desde la corteza hasta el bulbo (Tabla II). De todos estos reflejos, en la valoración inicial son de gran utilidad, por su sencillez y la información que proporcionan como medidas indirectas de lesión irreversible de vías que regulan la conciencia, el reflejo fotomotor y el estado de las pupilas, es decir, la presencia o no de midriasis (que se define por un diámetro pupilar superior a 4 mm) y la simetría o asimetría entre ellas.

No obstante, esto también tiene sus limitaciones, y no hay que sacar conclusiones demasiado apresuradas del examen de las pupilas. Una midriasis uni o bilateral puede obedecer a muchos mecanismos, entre los cuales pueden citarse la administración de altas dosis de catecolaminas, la hipotermia profunda, diversas intoxicaciones (por ejemplo, el alcohol) y los traumatismos oculares<sup>198</sup>.

**Tabla 2.** Reflejos del tronco del encéfalo

<b>OCHO REFLEJOS FISIOLÓGICOS</b>	Reflejo cilioespinal	dilatación pupilar tras estimulación dolorosa
	Reflejo frontoorbicular	cierre palpebral tras la percusión de la glabella
	Reflejo oculocefálico vertical	movimiento conjugado de los ojos en sentido vertical y opuesto al movimiento de flexión/ extensión de la cabeza
	Reflejo fotomotor	contracción pupilar por estímulo luminoso
	Reflejo corneal	cierre del párpado por estimulación corneal
	Reflejo maseterino	contracción del masetero por percusión del mentón
	Reflejo oculocefálico horizontal	movimiento conjugado de los ojos en sentido horizontal y opuesto al movimiento de rotación de la cabeza
	Reflejo oculocardiaco	ralentización cardíaca tras la compresión de los globos oculares
<b>DOS REFLEJOS PATOLÓGICOS</b>	Reflejo palmomentoniano	contracción del mentón por estimulación de la eminencia ténar homolateral
	Reflejo corneomandibular	movimiento de la mandíbula hacia el lado opuesto del ojo cuya córnea se estimula

La EVALUACIÓN INICIAL DEL RIESGO DE HIC es también fundamentalmente clínica y viene marcada en esencia por el estado de conciencia, ya que el aumento de la PIC provoca una alteración del nivel de conciencia que va desde la somnolencia y la obnubilación en los casos leves, hasta el coma, cada vez más profundo, en los casos más graves. Puede haber cefaleas, náuseas o vómitos, aunque son inconstantes. Podemos encontrarnos también en este momento con los signos clínicos de enclavamiento cerebral, que constituyen una urgencia terapéutica extrema (midriasis arreactiva, reactividad de descerebración e HTA asociada a bradicardia, bradipnea y trastornos del ritmo)<sup>198</sup> (*ver tratamiento de la hipertensión intracraneal*).

Dentro de esta exploración neurológica también es imprescindible comprobar el estado de la columna. Y hasta que éste se compruebe, siempre se debe de sospechar una inestabilidad de la columna en un paciente traumatizado y en coma, siendo obligatorio inmovilizarla y, en caso de necesitar movilizar al paciente, hacerlo en bloque<sup>56</sup>.

El resto de la exploración física, la exploración secundaria, es similar a la que se realiza en los pacientes politraumatizados.

Tras la evaluación inicial y estabilización del paciente se deben de realizar pruebas de imagen para diagnosticar las lesiones existentes y evaluar la necesidad de una intervención quirúrgica urgente. En esta fase aguda, las urgencias neuroquirúrgicas están dominadas por los hematomas epidurales y subdurales, así como por las fracturas óseas abiertas o con hundimiento<sup>197</sup>. La prueba de elección en el caso del TCE es la TAC, por su amplia disponibilidad y su rapidez en aportar resultados. Además, el tiempo de realización de esta TAC es un estándar de calidad. Las lesiones que vamos a poder encontrar en la TAC son las comentadas previamente, como fracturas, contusiones, hematomas, hemorragias o edema cerebral. La LAD generalmente no se aprecia en la TAC, aunque en ocasiones se pueden observar pequeñas hemorragias petequiales en la unión de la sustancia gris con la sustancia blanca asociadas a signos de edema cerebral que sugieren este diagnóstico; pero es la resonancia magnética nuclear (RMN) la prueba de elección para su diagnóstico<sup>55,60,197,198</sup>. Además, en estos pacientes se debería realizar también, junto con la TAC craneal, una TAC corporal total para hacer un estudio exhaustivo de las posibles lesiones tóraco-abdomino-pélvicas asociadas que pudieran precisar también una actitud terapéutica específica.

Como se ha comentado previamente, la puntuación de la GCS nos sirve para hacer una clasificación inicial de la gravedad del TCE. Esta puntuación junto con la clasificación de Marshall et al. (de la Traumatic Coma Data Bank) basada en la TAC

ayuda a estimar mejor la gravedad y el pronóstico en los momentos iniciales del TCE<sup>197,198</sup> (*ver clasificación*).

### **2.3.2.- TRATAMIENTO INTENSIVO DEL TCE**

Ya se ha comentado con anterioridad que el principal objetivo del tratamiento intensivo del TCE es optimizar la perfusión y oxigenación cerebral, y evitar así las lesiones secundarias. De hecho, la isquemia cerebral es el factor secundario más importante que influencia en el pronóstico tras un TCE<sup>60</sup>.

#### **2.3.2.1.- Manejo hemodinámico**

El objetivo de la manipulación hemodinámica en el TCE es preservar la zona de penumbra isquémica y evitar los daños secundarios<sup>55</sup>.

En los paciente con TCE, la lesión cerebral secundaria puede ser resultado de la hipotensión sistémica y la hipoxemia. Y por tanto, es fundamental continuar en todo momento con el tratamiento iniciado en los momentos iniciales tras el TCE, encaminado a preservar tanto la oxigenación como la estabilidad hemodinámica.

En diversos análisis y estudios llevados a cabo por la Traumatic Coma Data Bank se asociaron de forma significativa tanto la hipoxemia como la hipotensión con un aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con TCE severo. Tanto es así que en estos estudios se observó que incluso la presencia de un episodio aislado de hipotensión prehospitalaria (PAM<90mmHg) estaba entre los 5 predictores más importantes del pronóstico, y que era independiente de otros predictores mayores como la edad, el GCS al ingreso, el GCS motor al ingreso, el diagnóstico intracraneal y el estado de las pupilas. Igualmente, muchos otros estudios han analizado la asociación entre la hipoxemia y la hipotensión intrahospitalaria con el pronóstico desfavorable en estos pacientes.

Actualmente, la definición del nivel de hipotensión no está claro. Se ha establecido un valor umbral de 90mmHg para la tensión arterial sistólica (TAS). Sin embargo, este valor se ha definido por las distribuciones de la TA para adultos normales. Por tanto, éste es un valor más estadístico que fisiológico. Y conocida la influencia de la PPC en el pronóstico, es posible que TAS>90mmHg fueran deseables durante las fases prehospitalaria y de resucitación, pero no se han desarrollado estudios para corroborar esto. La importancia de la PAM, en contraposición a la TAS, se debería también remarcar, no sólo por su papel a la hora de calcular la PPC, sino también porque la falta de relación consistente entre la TAS y la PAM hace que los cálculos basados en los valores de la TAS

## INTRODUCCIÓN

no sean fiables. Podría ser valioso mantener PAM considerablemente por encima de aquellas representadas para TAS de 90mmHg durante la evolución del paciente, pero no hay datos por el momento para apoyar esto. Por tanto, el valor de 90mmHg se debería considerar como un umbral a evitar; los actuales valores diana todavía no son claros.

Una situación similar se aplica para la definición de hipoxia como cianosis o  $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ .

La intuición clínica sugiere que la corrección de la hipoxia y la hipotensión mejora el pronóstico; sin embargo, por razones éticas, un estudio prospectivo, controlado, para ver los efectos de la hipotensión o la hipoxia en el pronóstico de los pacientes con TCE severo nunca se ha hecho, por lo que no existen estudios de clase I sobre el efecto de la resucitación de la TA y la oxigenación en el pronóstico. Por tanto, los datos observacionales prospectivos recogidos de la Traumatic Coma Data Bank es la mejor información disponible sobre este aspecto, y la BTF, en sus guías para el tratamiento del TCE severo tan sólo es capaz de establecer recomendaciones de Nivel II para la TA: se debería monitorizar la TA y evitar la hipotensión ( $TAS < 90 \text{ mmHg}$ ); y de Nivel III para la oxigenación: se debería monitorizar la oxigenación y evitar la hipoxia ( $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$  o saturación de oxígeno ( $SatO_2 < 90\%$ ))<sup>200</sup>.

Aparte del mantenimiento de la TA y la oxigenación, el mantenimiento de la PPC se ha convertido en un elemento central en el manejo de los pacientes con TCE para tratar de evitar las lesiones secundarias por isquemia cerebral. No obstante, la pregunta de cuál es la PPC óptima a mantener tras un TCE todavía sigue sin contestar<sup>60,201</sup>.

La PPC se define como la PAM menos la PIC. Los parámetros individuales de la PPC (TA y PIC) se ha demostrado que se relacionan de forma crítica con el pronóstico en el TCE. La hipotensión sistémica se asocia de forma importante con un pronóstico pobre. Igualmente, una PIC elevada predice una mayor mortalidad y una menor recuperación. Y de la misma forma, el FSC bajo se asocia per se con un pobre pronóstico. Sin embargo, la fiabilidad de la PPC en este aspecto todavía está mal definida.

Son diversos los estudios que han evaluado la PPC per se en términos de pronóstico clínico humano. En ellos la PPC baja se correlaciona frecuentemente con un pronóstico pobre, y apoyan la PPC como un parámetro de monitorización valioso en el manejo de los pacientes con TCE severo. Éstos sugieren que hay un umbral crítico para la PPC que parece estar entre 50 y 60 mmHg, por debajo del cual se podría producir isquemia<sup>201</sup>.



Tras los primeros hallazgos en los que se observó un mejor pronóstico de los pacientes si se mantenían valores de PPC por encima de un umbral crítico fueron diversos los autores que defendían el hecho de que a mayores valores de PPC se conseguiría un mejor pronóstico. Sin embargo, a tenor de los datos publicados hasta el momento actual, existe una evidencia clínica cada vez mayor de que elevar la PPC por encima de los umbrales de isquemia puede no ser beneficioso. Elevar la PPC por encima de los umbrales de isquemia no parece asociarse con HIC en pacientes con una autorregulación cerebral intacta. Pero en pacientes con alteración de la autorregulación la respuesta de la PIC a las elevaciones de la PPC es menos predecible, pudiendo provocar en algunos pacientes respuestas profundas de HIC. Esta pérdida de autorregulación vascular cerebral es una situación frecuente tras un TCE y da lugar a una disociación entre el FSC y los requerimientos metabólicos. En estas circunstancias, aumentar la PPC puede provocar aumentos pasivos en el diámetro de los vasos sanguíneos, aumentos en el volumen sanguíneo cerebral y consecuentemente en la PIC. Y a su vez, la presión hidrostática aumentada a través del lecho capilar cerebral puede causar edema vasogénico que también aumenta la PIC<sup>60</sup>. Aún más, hay estudios en los que el tratamiento dirigido al objetivo de mantener PPC mayores al umbral de isquemia se asoció a un mayor uso de vasopresores y fluidoterapia y una mayor incidencia de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) con una PIC media mayor, y un peor pronóstico de los pacientes.

Así pues, en este momento no es posible establecer un nivel óptimo de PPC a alcanzar para mejorar el pronóstico en términos de evitar episodios clínicos de isquemia y minimizar la contribución vascular cerebral a la inestabilidad de la PIC. Y cada vez es más aparente que elevar la PPC por medio de vasopresores y volumen se asocia con importante toxicidad sistémica, y no está claramente asociado con ningún beneficio en términos de pronóstico general.

En este punto son dos las recomendaciones que establecen las Guías de la BTF: una de Nivel II, en la que recomienda que se deberían evitar los intentos agresivos de mantener la PPC por encima de 70mmHg por el riesgo de SDRA, y otra de Nivel III, en la que recomienda evitar una PPC<50mmHg<sup>201</sup>.

En los últimos años, se han desarrollado métodos para monitorizar de forma continua la adecuada perfusión cerebral, tratando de optimizar e individualizar este manejo hemodinámico en los pacientes con TCE. En líneas generales, estos sistemas de monitorización buscan tanto medir directamente el FSC (pruebas de difusión termal,

Doppler transcraneal), como medir el adecuado aporte de O<sub>2</sub> (monitores de saturación venosa de O<sub>2</sub>, monitores de O<sub>2</sub> tisular cerebral, espectroscopia próxima al infrarrojo), o determinar el estado metabólico del cerebro (microdiálisis cerebral).

Son diversos los estudios que han tratado de relacionar el empleo de algunos de estos sistemas con el pronóstico de los pacientes con TCE. En resumen, según las guías de la BTF, la evidencia apoya recomendaciones de Nivel III para el uso de la saturación del golfo de la yugular (SjO<sub>2</sub>) y la presión tisular de O<sub>2</sub> (PtiO<sub>2</sub>), añadidas al estándar de la monitorización de la PIC, en el manejo de los pacientes con TCE severo; y sugiere que los episodios de desaturación (SjO<sub>2</sub><50-55%) están asociados con un peor pronóstico, que una alta extracción de oxígeno está asociada con un buen pronóstico, y que bajos valores de PtiO<sub>2</sub> (<10-15 mmHg) y su prolongación en el tiempo (mayor de 30 minutos) están asociados con altas tasas de mortalidad. De igual forma valores altos de SjO<sub>2</sub> (una SjO<sub>2</sub>>75%) también se han asociado con un pronóstico pobre, y se han relacionado con estados de FSC aumentado e hiperemia<sup>198,202</sup>.

En definitiva, teniendo en cuenta la complejidad de los procesos que se producen tras un TCE, la monitorización de parámetros metabólicos de forma individualizada en los pacientes, como la SjO<sub>2</sub>, la PtiO<sub>2</sub>, o el ratio lactato/piruvato con microdiálisis, podría permitir un mayor refinamiento en los objetivos de la PPC a nivel individual en cada paciente, puesto que hay que tener en cuenta que tras un TCE hay una heterogeneidad metabólica significativa en el cerebro lesionado, de manera que algunas áreas pueden presentar isquemia con unos valores de PPC que son suficientes de forma global<sup>60</sup>.

### **2.3.2.2.- Monitorización y manejo de la PIC**

La PIC es un fuerte predictor del pronóstico en el TCE. Un estudio randomizado de monitorización de la PIC con y sin tratamiento no se puede llevar a cabo. De forma similar como un estudio para tratar o no tratar la hipotensión sistémica tampoco se puede realizar. Ambos, hipotensión e HIC son las causas que van a causar la muerte en el TCE severo, y son tratadas si se sospecha cualquiera de ella, independientemente de si la PIC o la TA están monitorizadas. A pesar de esto, la correlación entre HIC y pronóstico pobre en los pacientes con TCE severo se ha demostrado en numerosos estudios, con una clara mejoría en el pronóstico de aquellos pacientes que no presentan HIC o que responden a las terapias para descender la PIC, frente a aquellos que tienen una HIC intratable.

Por otro lado, y como ya se ha comentado con anterioridad, la PPC se define como la PAM menos la PIC (PPC=PAM-PIC), y por tanto, el manejo de la PPC no se puede

hacer sin la medición de la PIC. La monitorización y el manejo de la PIC nos va a permitir determinar realmente la PPC y tratar de mantener ésta en el rango de valores deseado.

Además, la monitorización de la PIC puede ser el primer indicador de un empeoramiento de la patología intracraneal y las lesiones ocupantes de espacio en pacientes que generalmente presentan un bajo nivel de conciencia (sedados o en coma) en los que la información clínica neurológica es limitada, situación que suele requerir una actitud terapéutica urgente e inmediata (*ver tratamiento de la HIC*).

Y hay que tener en cuenta también que el tratamiento profiláctico de la PIC sin monitorización de ésta no está exento de riesgo. Así, por ejemplo, la hiperventilación prolongada empeora el pronóstico y reduce de forma significativa el FSC basado en los monitores de  $SjO_2$ , la relajación muscular profiláctica aumenta la incidencia de neumonía y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y los barbitúricos tienen un riesgo significativo de hipotensión.

Así pues, de todo esto se puede deducir que los datos de PIC son útiles para predecir el pronóstico y guiar las terapias; y hoy día existe evidencia para apoyar el uso de la monitorización de la PIC en pacientes con TCE severo y riesgo de HIC<sup>55,60,203</sup>.

Diversos autores han tratado de determinar y distinguir aquellos pacientes que tras un TCE tienen mayor riesgo de desarrollar una HIC. Y de los resultados de estos estudios se puede extraer la conclusión de que los pacientes con mayor riesgo de HIC son aquellos con un TCE grave ( $GCS \leq 8$  tras la resucitación) y con una TAC anormal al ingreso, y por tanto, son éstos en los que estaría claramente indicada la monitorización de la PIC. En los pacientes con un TCE severo y una TAC completamente normal hay una marcada menor incidencia de HIC. No obstante, en estos últimos el TAC normal al ingreso no los exime de poder desarrollar lesiones intracraneales tras las primeras horas o días de evolución, por lo que hay autores que recomiendan una estrategia de seguimiento con TAC en ellos<sup>203</sup>.

Disponemos de diferentes dispositivos para poder monitorizar la PIC. Los dispositivos de uso más común son de fibra óptica, sistemas hidráulicos o sensores. En la situación actual, atendiendo a la tecnología disponible y a los datos existentes en la literatura, el catéter ventricular conectado con un transductor de presión externo es el método más preciso y eficiente de monitorización de la PIC. Estos monitores ventriculares, además, pueden ser recalibrados tras su colocación, y también permiten extraer LCR en caso necesario. Los transductores parenquimatosos miden la PIC de forma similar a la PIC ventricular pero tienen el inconveniente de que no pueden ser

recalibrados una vez colocados. Estos dispositivos son ventajosos cuando la PIC ventricular no se obtiene o si hay una obstrucción en los sistemas ventriculares. Los monitores subaracnoideos, subdurales y epidurales son actualmente menos precisos<sup>204</sup>.

No existen muchos estudios randomizados que comparen directamente los umbrales de tratamiento de la PIC, aunque los datos actuales que aportan éstos y otros estudios más pequeños y no controlados apoyan los valores de 20-25mmHg como el umbral superior en el que se debería iniciar el tratamiento para disminuir la PIC. Junto con esto, tampoco debemos olvidarnos que algunos pacientes pueden herniarse con presiones menores de 20-25mmHg, ya que el tipo de herniación va a depender de la localización de la lesión con efecto masa. Y por tanto, cualquier umbral elegido debe estar siempre apoyado y repetidamente corroborado por el examen clínico y las imágenes de TAC en cada paciente<sup>60,205</sup>.

En relación con el manejo de la PIC la BTF establece las siguientes recomendaciones:

- Recomendaciones de Nivel II:

- La PIC se debería de monitorizar en todos los pacientes con un TCE severo (GCS 3-8 tras la resucitación) y una TAC anormal. Una TAC anormal es aquella que revela hematomas, contusión, edema, herniación, o compresión de las cisternas basales.
- El tratamiento se debería iniciar con umbrales de PIC por encima de 20mmHg.

- Recomendaciones de Nivel III:

- La monitorización de la PIC está indicada en pacientes con TCE severo y un TAC normal si dos o más de los siguientes se constatan al ingreso: edad > 40 años, déficit motor uni o bilateral, o TAS<90 mmHg.
- Una combinación de valores de PIC, y hallazgos clínicos y de TAC cerebral, se deberían usar para determinar la necesidad de tratamiento.

### **2.3.2.3.- Tratamiento de la hipertensión intracraneal**

#### ***2.3.2.3.1.- Terapia hiperosmolar***

La terapia hiperosmolar es una intervención clave para el manejo del edema cerebral y la HIC. Está particularmente indicada para los aumentos agudos de la PIC por su rápido efecto. Los agentes hiperosmolares de uso corriente en la clínica para el TCE son el manitol y el salino hipertónico (SH).

▸ Manitol

La administración de manitol se ha convertido en una práctica común en el manejo del TCE con sospecha o certeza de aumento de la PIC. Sus efectos beneficiosos en la PIC, PPC, FSC, y el metabolismo cerebral, y sus efectos beneficiosos a corto plazo en el pronóstico neurológico están ampliamente aceptados como resultado de muchos estudios realizados tanto en modelos humanos como animales.

Todavía existe controversia sobre los mecanismos exactos por los que el manitol ejerce sus efectos beneficiosos, y es posible que tenga dos efectos distintos en el cerebro:

1. Un efecto puede ser por el efecto inmediato sobre la expansión del plasma, que reduce el hematocrito, aumenta la deformabilidad de los eritrocitos, y por tanto, reduce la viscosidad sanguínea, aumenta el FSC, y aumenta el aporte de O<sub>2</sub> al cerebro. Estos efectos reológicos podían explicar porqué el manitol disminuye la PIC en pocos minutos tras su administración, y porqué sus efectos sobre la PIC son más marcados en pacientes con baja PPC (<70 mmHg).
2. Un efecto osmótico que tarda en aparecer unos 15-30 minutos mientras se establecen los gradientes entre el plasma y las células. Sus efectos persisten durante un período variable entre 90 minutos y 6 o más horas, dependiendo de las condiciones clínicas.

En relación a los diferentes regímenes de administración del manitol para la disminución de la PIC, administración continua o administración en bolos, y administración a corto o largo plazo, hay pocos estudios en humanos que validen éstos. Análisis recientes concluyeron que no hay datos suficientes para apoyar una administración de manitol sobre otra, en bolos o en infusión continua. Y tampoco existe evidencia suficiente para recomendar la administración regular, repetida de manitol durante varios días.

Los principales efectos adversos de la administración de manitol son el efecto rebote con riesgo de aumento nuevamente de la PIC, la depleción intravascular severa con hipotensión, la hiperpotasemia y la hiperosmolaridad, que a su vez se asocia con efectos adversos neurológicos y riesgo de fallo renal.

▸ Salino hipertónico

Hay estudios que, aunque no permiten sacar conclusiones, sugieren que el SH en infusión en bolos podría ser un adyuvante o una alternativa efectiva al manitol en el

tratamiento de la HIC. Incluso algunos autores encuentran que su administración en bolo es útil para reducir la PIC resistente al manitol.

Su principal efecto sobre la PIC es posible que se deba a la movilización osmótica de agua a través de la BHE intacta, lo que reduce el contenido cerebral de agua. Los efectos en la microcirculación también deben de jugar un papel importante: el SH deshidrata las células endoteliales y los eritrocitos lo que aumenta el diámetro de los vasos y la deformabilidad de los eritrocitos y conduce a una expansión del volumen plasmático con mejoría del FSC. El SH también disminuye la adhesión de los leucocitos en el cerebro traumatizado.

El SH está disponible en un rango de concentraciones desde el 1.7% al 29.2%. Se han descrito numerosos regímenes de administración, lo que hace difícil sacar conclusiones sobre la dosis óptima, la concentración requerida o la forma de administración para el control de la PIC, y al igual que ocurre con el manitol, tampoco hay evidencia suficiente para recomendar uno u otro régimen. Sí que se han hecho más estudios en niños con TCE severo en relación con la administración continua de SH. Estudios de Clase III mostraron efectos beneficiosos de la infusión continua de SH en la PIC en los pacientes pediátricos, y las guías pediátricas generalmente recomendaban la infusión continua de SH 3% para el control de la HIC como recomendación de nivel III.

El SH también tiene efectos adversos potenciales: un efecto rebote como el que se ve con el manitol se ha descrito tras la administración de salino 3% para el edema no traumático, pero no tras un TCE en humanos, incluso con un uso múltiple. La infusión de SH asocia el riesgo de la mielinolisis central pontina cuando se da a los pacientes con hiponatremia crónica preexistente. La hiponatremia se debería de excluir antes de la administración de SH. En los individuos sanos con normonatremia, la mielinolisis central pontina no se ha descrito con las dosis de SH administradas para la disminución de la PIC. El SH también tiene el riesgo de inducir un empeoramiento del edema pulmonar en pacientes con problemas cardiacos o pulmonares subyacentes. Aunque respecto al manitol tiene la ventaja de ser muy efectivo como expansor de volumen, sin provocar hiperpotasemia ni fallo renal<sup>155,60,197,198,206</sup>.

En relación a esta terapia hiperosmolar las guías de la BTF establecen las siguientes recomendaciones en base a los diferentes estudios analizados:

- Nivel II - El manitol es efectivo para el control del aumento de la PIC a dosis de 0.25 g/kg a 1 g/kg. La hipotensión arterial (TAS<90mmHg) se debería evitar.

- Nivel III - Restringir el uso del manitol antes de la monitorización de la PIC en pacientes con signos de herniación transtentorial o deterioro neurológico progresivo no atribuible a causas extracraneales

#### *2.3.2.3.2.- Hiperventilación*

La hiperventilación agresiva ( $pCO_2$  arterial  $< 25$  mmHg) ha sido una piedra angular en el manejo del TCE severo durante más de 20 años porque puede producir una rápida reducción de la PIC. El edema cerebral y la HIC se desarrollan en el 40% de los pacientes con TCE severo, y la PIC alta o incontrolada es una de las causas más comunes de muerte y secuelas neurológicas tras un TCE. Por tanto, la suposición que se ha hecho es que la hiperventilación beneficia a todos los pacientes con TCE severo.

Sin embargo, pocos estudios valoran si este efecto perdura, y distintos autores encuentran que disminuye en hiperventilación prolongada cuando se normaliza el pH perivascular e incluso puede observarse un fenómeno de rebote cuando se suspende.

Además, la hiperventilación reduce la PIC al provocar una vasoconstricción cerebral y una consiguiente reducción del FSC y del volumen sanguíneo cerebral. Los estudios llevados a cabo durante los últimos 20 años han demostrado claramente que el FSC durante el primer día tras el TCE es menor de la mitad que en los individuos normales, y que hay un riesgo de causar isquemia cerebral con una hiperventilación agresiva. Otros estudios en esta misma línea han puesto de manifiesto también que la vasoconstricción al  $CO_2$  en el tejido cerebral pericontusional y en proximidad a un hematoma subdural es anormal, con el consiguiente riesgo de reducir peligrosamente el FSC al tejido cerebral en estas zonas tras una hiperventilación. La evidencia histológica de isquemia cerebral se ha encontrado en la mayoría de las víctimas que mueren tras un TCE severo.

Y en relación al efecto de la hiperventilación sobre el pronóstico un estudio randomizado encontró pronósticos significativamente más pobres a los 3 y 6 meses cuando se utilizó la hiperventilación profiláctica, en comparación a cuando no se usó.

Por tanto, limitar el uso de la hiperventilación tras un TCE severo debería ayudar a mejorar la recuperación neurológica tras un TCE, o al menos a evitar la isquemia cerebral iatrogénica<sup>55,60,207</sup>.

Las recomendaciones de la BTF para la hiperventilación en sus últimas guías para el tratamiento del TCE severo son las siguientes:

- Nivel II - No se recomienda la hiperventilación profiláctica ( $pCO_2$  de 25 mmHg o menos).

- Nivel III - La hiperventilación se recomienda como una medida temporal para la reducción de la HIC.

La hiperventilación se debería evitar durante las primeras 24 horas tras la lesión cuando el FSC está con frecuencia clínicamente reducido.

Si se usa la hiperventilación, se recomienda emplear la  $SjO_2$  o la  $PtiO_2$  para monitorizar el aporte de  $O_2$ .

#### *2.3.2.3.3.- Hipotermia profiláctica*

Aunque la hipotermia generalmente se induce de forma profiláctica, como neuroprotección, en el momento de la admisión y se utiliza para el control de la HIC en las UCI's en muchos centros de politraumatizados, la literatura científica ha fracasado en apoyar de forma consistente su influencia positiva en la mortalidad y la morbilidad.

No se debe olvidar, además, que la hipotermia puede presentar efectos secundarios deletéreos, como por ejemplo un riesgo aumentado de neumonía o de coagulopatía. Aunque según algunos estudios, un manejo activo de estos efectos secundarios podría permitir alcanzar una mejoría en el pronóstico de los pacientes tratados con hipotermia<sup>60,197</sup>.

En sus últimas guías publicadas, la BTF analiza 6 estudios controlados y randomizados de calidad moderada para establecer sus recomendaciones en relación al tratamiento con hipotermia profiláctica de los pacientes con TCE. No obstante, a pesar de la calidad de estos estudios, factores potenciales de confusión que no fueron considerados en éstos, tal como la temperatura basal del paciente al ingreso, limitan estas recomendaciones a Nivel III: 1.- Los datos disponibles indican que la hipotermia profiláctica no se asocia de forma significativa con un descenso de la mortalidad cuando se compara con los controles normotérmicos. Sin embargo, los hallazgos preliminares sugieren que se observa un gran descenso en el riesgo de mortalidad cuando las temperaturas objetivo se mantienen durante más de 48 horas. 2.- La hipotermia profiláctica se asoció con puntuaciones de GCS significativamente más altas cuando se comparó con las puntuaciones de los controles normotérmicos<sup>208</sup>.

#### *2.3.2.3.4.- Barbitúricos*

Desde 1930 se sabe que las altas dosis de barbitúricos disminuyen la PIC. Se han atribuido a los barbitúricos tanto efectos de protección cerebral como efectos de disminución de la PIC: alteraciones en el tono vascular y resistencia, supresión del metabolismo, inhibición de radicales libres mediados por peroxidación lipídica e inhibición



de la excitotoxicidad. El efecto más importante debe estar relacionado al acoplamiento del FSC a las demandas regionales metabólicas de manera que cuanto menores son las demandas metabólicas, menor FSC y menor volumen sanguíneo cerebral relacionado, con los consiguientes efectos beneficiosos sobre la PIC y la perfusión cerebral global.

Se han estudiado diversos barbitúricos, con la mayor información disponible sobre el pentobarbital. Todos suprimen el metabolismo, sin embargo poco se sabe sobre la eficacia comparativa para recomendar un agente antes que otro excepto en relación a sus particulares propiedades farmacológicas.

El uso de barbitúricos está basado en dos postulados: 1.- pueden afectar al control a largo plazo de la PIC cuando otras terapias médicas y quirúrgicas han fallado, y 2.- el control absoluto de la PIC mejora en último lugar el pronóstico neurológico. Sin embargo, los riesgos y complicaciones bien conocidos de los barbitúricos, así como la persistente controversia sobre sus beneficios últimos, han limitado su uso a las situaciones clínicas más extremas.

Son tres los ensayos controlados y randomizados que han tratado de estudiar los efectos de los barbitúricos sobre la mortalidad y el pronóstico neurológico, así como sus efectos secundarios en el TCE severo. En dos de ellos se emplearon los barbitúricos como tratamiento precoz, profiláctico y en el tercero como tratamiento de la HIC refractaria. Ninguno de ellos demostró un beneficio clínico significativo. Y un poco más tarde, en 1999 y 2004, el Grupo de Lesiones de la Cochrane llevó a cabo una revisión sistemática de los tres ensayos sobre los barbitúricos, en la que concluyó que: "No hay evidencia de que la terapia con barbitúricos en los pacientes con lesión cerebral aguda severa mejore el pronóstico. La terapia con barbitúricos resulta en una caída en la TA en uno de cada cuatro pacientes tratados. El efecto hipotensivo de la terapia con barbitúricos compensará cualquier efecto de descenso de la PIC en la PPC"<sup>55,197,209</sup>.

En base a su revisión, la BTF en sus guías hace las siguientes recomendaciones de Nivel II para el empleo de los barbitúricos en el TCE:

- No está recomendada la administración de barbitúricos para inducir la supresión del electroencefalograma (EEG).
- La administración de altas dosis de barbitúricos está recomendada para controlar la HIC refractaria al máximo tratamiento estándar médico y quirúrgico.
- La estabilidad hemodinámica es esencial antes y durante la terapia con barbitúricos.

#### 2.3.2.3.5.- Tratamiento quirúrgico de la HIC

Aparte del tratamiento quirúrgico para la evacuación de las lesiones ocupantes de espacio (*ver tratamiento hospitalario inicial*) que supone una situación urgente y que se debe de considerar en cualquier fase del manejo del paciente, y que por otra parte supone el método más efectivo para disminuir la PIC en estos casos, la cirugía tiene otros mecanismos inespecíficos no relacionados con las lesiones ocupantes de espacio para reducir la PIC, en caso de HIC refractaria al tratamiento médico intensivo:

El *drenaje ventricular externo (DVE)* consiste en la colocación de un catéter en el sistema ventricular para permitir el drenaje de LCR. Se puede insertar incluso en ausencia de hidrocefalia como mecanismo para reducir el volumen intracraneal. Como los pacientes con aumento de la PIC tienen una complianza intracraneal disminuida, incluso el drenaje de unos pocos mililitros de LCR puede tener un efecto importante en la PIC. La principal ventaja de estos DVE es que no supone ningún coste adicional sistémico para otros órganos o sistemas, y que se puede insertar en la propia unidad de cuidados críticos sin necesidad de transportar al paciente al quirófano. Los riesgos principales son el hematoma, el riesgo de infección, y también la posibilidad de obstrucción<sup>55,60</sup>.

La *craniectomía descompresiva* busca permitir al cerebro expandirse fuera de los confines del cráneo rígido. Existe evidencia que demuestra que este procedimiento disminuye la PIC, pero todavía está por demostrar un efecto beneficioso en el pronóstico. Y tampoco esta técnica está exenta de riesgos, como la hemorragia, la infección o los riesgos de lesiones del parénquima y de los senos venosos<sup>55,60,197</sup>.

El *drenaje lumbar* se ha considerado hasta hace poco contraindicado en pacientes con HIC por el riesgo de herniación tonsilar o transtentorial. En los últimos años, inicialmente en la población pediátrica y luego en adultos, se han publicado series cortas de casos en los que el drenaje de LCR mediante un catéter lumbar en pacientes seleccionados ha mostrado su utilidad para el control de la PIC en HIC resistente a máximas medidas médicas y quirúrgicas. Y en ninguna de las series se ha observado herniación relacionada con la técnica. Aunque sí que la utilización de esta medida requiere una estrecha monitorización y control con TAC cerebral previa, y es imprescindible la presencia de cisternas basales patentes para su realización<sup>55</sup>.

#### **2.3.2.4.- Sedación y analgesia**

La sedación es un elemento fundamental en estos pacientes. La mayoría de los enfermos con TCE grave o moderado la requieren.

Diversos agentes farmacológicos se han abogado para tratar el dolor y la agitación en el paciente con TCE. Las características ideales de los sedantes en el TCE son: rápido inicio de acción y rápida recuperación para realizar exploraciones sucesivas, aclaramiento predecible independiente de la función orgánica para evitar la acumulación, fácilmente ajustables para conseguir los objetivos, que reduzcan la PIC y el consumo metabólico manteniendo el acoplamiento, no alteren la autorregulación, mantengan la vasorreactividad vascular al CO<sub>2</sub> y no sean caros<sup>55</sup>.

Hasta hace poco la principal cuestión sobre la utilización de estos agentes ha sido la relacionada con su tendencia a oscurecer el examen neurológico, con un asunto secundario sobre los potenciales efectos adversos hemodinámicos. Sin embargo, en la actualidad se considera beneficioso minimizar el dolor o los estímulos nocivos así como la agitación ya que ellos pueden contribuir de forma potencial a elevaciones en la PIC, aumentos en la TA, aumentos en el consumo cerebral de O<sub>2</sub>, aumentos de la temperatura corporal y resistencia a la ventilación controlada<sup>55,60,197,209</sup>.

El *propofol* se ha convertido en un anestésico ampliamente empleado ya que este agente hipnótico tiene un rápido inicio y una corta duración de acción. Además, el propofol se ha demostrado que tiene un efecto neuroprotector. Los posibles efectos beneficiosos en el paciente con TCE se han relacionado con: disminución de la tasa metabólica cerebral y el consumo de O<sub>2</sub>, vasoconstricción cerebral, disminución de la PIC, inhibición del receptor del glutamato NMDA, modulación de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través de los canales lentos y prevención de la peroxidación lipídica.

No obstante, diversos estudios no encontraron cambios agudos clínica o estadísticamente significativos en la PAM o la PIC con las infusiones de propofol (respecto a otros sedantes o analgésicos), aunque ellos sugerían que la PIC podría descender ligeramente tras varias horas de tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad o a la Glasgow Outcome Scale (GOS). Y también hay controversia, en estudios clínicos, en cuanto a sus efectos en el acoplamiento metabólico y la autorregulación cerebral. Por último, tampoco se puede olvidar que el empleo del propofol no está exento de efectos secundarios, como las alteraciones hemodinámicas (hipotensión), que podrían afectar negativamente a la PPC, o el Síndrome de Infusión del Propofol que puede aparecer con infusiones a dosis altas y/o prolongadas<sup>55,197,209</sup>.

En relación al propofol tan sólo un estudio proporciona una evidencia que permite a la BTF establecer recomendaciones de Nivel II en sus guías:

- El propofol está recomendado para el control de la PIC, pero no para la mejoría de la mortalidad o el pronóstico a los 6 meses.
- Altas dosis de propofol pueden producir una morbilidad significativa.

Tradicionalmente, las *benzodiazepinas* se han evitado en la población con TCE debido a sus efectos neurodepresores y su larga duración de acción. Sin embargo, el midazolam ha ganado mucha popularidad en las UCI's neuroquirúrgicas, especialmente para controlar la agitación asociada a la VM. No obstante se debe tener cuidado cuando se use este agente ya que algunos estudios han asociado a su empleo un descenso de la PAM, una elevación significativa y mantenida de la PIC y una disminución mantenida de la PPC en los pacientes con TCE.

De los *opioides*, el más ampliamente utilizado en las situaciones agudas ha sido el sulfato de morfina. Aunque los narcóticos sistémicos rápidamente metabolizados, fentanilo y remifentanilo, se han convertido cada vez en más populares debido a su breve duración de acción. Pero igual que ocurre con el midazolam, algunos estudios han demostrado una caída significativa en la PAM y un aumento en la PIC con su utilización. Un estudio sugirió que la administración lenta y titulada de fentanilo y sufentanilo podría minimizar las elevaciones de la PIC.

En cualquier caso, se debe intentar evitar la “sobresedación” en los pacientes con TCE con el objetivo de reducir la estancia, el tiempo de VM, los costes directos e indirectos y la morbimortalidad<sup>55,209</sup>.

#### **2.3.2.5.- Relajación muscular**

Los beneficios que conlleva son la adaptación a la VM, la disminución del consumo de O<sub>2</sub> y el control de la temperatura. Su uso sistemático no está indicado y se debe limitar, por sus efectos secundarios (pérdida de exploración neurológica, miopatía, polineuropatía, mayores cuidados de enfermería, etc.), a la HIC resistente a otras medidas y/o para las complicaciones sistémicas que así lo requieran.

Los fármacos de uso más habitual en la actualidad son los relajantes no despolarizantes que no alteran la resistencia cerebrovascular (atracurio, cisatracurio, vecuronio y rocuronio). La decisión de utilizar uno u otro debe estar principalmente basada en su metabolismo y en la situación de disfunción orgánica del enfermo<sup>55</sup>.

### 2.3.2.6.- Profilaxis infecciosa

En los pacientes con TCE severo la incidencia de la infección está aumentada con la VM y las técnicas de monitorización invasiva. Las infecciones contribuyen a la morbilidad, mortalidad, y al aumento en los días de hospitalización. La profilaxis infecciosa en el TCE se puede dividir en diversos aspectos del cuidado, incluyendo los DVE y otros dispositivos de monitorización de la PIC, y la profilaxis para prevenir infecciones nosocomiales sistémicas.

La incidencia de infección de los **dispositivos de monitorización de la PIC** oscila según estudios entre <1%-27%, pero esta incidencia también depende del método de determinación de la infección.

Diferentes estudios han analizado la relación de las tasas de infección de estos dispositivos con la duración y/o el cambio rutinario de los mismos. Ninguno de ellos ha conseguido relacionar de forma significativa alguno de estos dos parámetros con un aumento o disminución de las tasas de infección o con una mejor o peor morbimortalidad, y el riesgo de infección tampoco ha mostrado exceder el riesgo de complicaciones que resultan del procedimiento de cambio de catéter.

De igual forma se ha estudiado el efecto del uso profiláctico de antibióticos en la incidencia de infección de los monitores de PIC. Aunque un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado observó un descenso en las tasas de infección y colonización con el uso de catéteres impregnados con antibióticos, en general tampoco se ha podido relacionar de forma significativa el empleo de esta profilaxis antibiótica con una mejoría de las tasas de infección o de la morbimortalidad. Incluso algunos estudios han relacionado esta profilaxis con un aumento de las infecciones sistémicas o con infecciones por gérmenes más resistentes.

La BTF tan sólo establece una recomendación de Nivel III en relación a la infección de estos dispositivos de PIC: El cambio rutinario del catéter ventricular o el uso profiláctico de antibióticos para la colocación del catéter ventricular no está recomendado para reducir la infección<sup>210</sup>.

Las tasas de **infección sistémica** aumentan con la severidad del TCE. De éstas, la neumonía es la más frecuente<sup>198</sup>.

En los estudios disponibles de pacientes con TCE, los antibióticos profilácticos no han demostrado una reducción en las infecciones nosocomiales. En general, para los pacientes con trauma que recibieron profilaxis antibiótica prolongada (mayor de 48 horas), se observó un aumento en la incidencia de neumonías por gérmenes Gram negativos

resistentes, con una mayor incidencia de complicaciones relacionadas con los antibióticos que aquellos pacientes que no recibieron tal profilaxis.

También se ha propuesto la traqueostomía precoz para disminuir la incidencia de neumonías en los pacientes críticos. Estudios randomizados recientes, aunque pequeños en número, no encontraron diferencias en las tasas de neumonía o mortalidad en pacientes con TCE severo que fueron sometidos a traqueostomía precoz (< 1 semana). Como alternativa a la traqueostomía, Hsieh et al. encontraron que la extubación de los pacientes con TCE severo, en cuanto que satisfacían los criterios respiratorios y poseían un adecuado reflejo de tos y náuseas, no presentaron una incidencia aumentada de neumonía. En un estudio posterior del mismo grupo, que incluía pacientes con otras condiciones neurológicas, un retraso en la extubación se asoció con un aumento en la incidencia de neumonía, mientras que la extubación por sí misma no lo fue<sup>210</sup>.

En base a estos estudios la BTF establece las siguientes recomendaciones en sus guías:

- Nivel II - Se deberían de administrar antibióticos periproceso para la intubación para reducir la incidencia de neumonía. Sin embargo, esto no cambia la duración de la estancia ni la mortalidad.

La traqueostomía precoz se debería de realizar para disminuir los días de ventilación mecánica. No obstante, esto no altera la mortalidad o la tasa de neumonía nosocomial.

- Nivel III - La extubación precoz en pacientes cualificados se puede realizar sin un aumento del riesgo de neumonía.

### **2.3.2.7.- Profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP)**

Los pacientes con TCE severo presentan un riesgo considerable de desarrollar eventos tromboembólicos con su acompañante morbilidad y mortalidad. Se debe distinguir claramente entre las TVP clínicamente evidentes y aquellas detectadas por estudios de laboratorio en pacientes asintomáticos. La mayoría de las TVP diagnosticadas por tests de screening se limitan a la pantorrilla, son clínicamente silentes, y permanecen así sin consecuencias adversas. Sin embargo, los trombos que afectan a las venas de la parte proximal de la pierna son más propensos a producir síntomas y provocar un tromboembolismo pulmonar (TEP).

Se sabe que el TEP se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. El tratamiento del TEP en los pacientes neuroquirúrgicos está frecuentemente complicado por la incertidumbre en relación a la seguridad de la

anticoagulación en los pacientes a los que se les ha practicado recientemente una craneotomía o han sufrido una hemorragia intracraneal por un traumatismo. Además, una proporción elevada de pacientes que desarrollan TVP tienen anormalidades venosas residuales: oclusión persistente y/o incompetencia venosa, edema de miembros inferiores, discomfort o úlceras que disminuyen la calidad de vida. Todas estas manifestaciones de eventos venosos tromboembólicos, hacen de la prevención un punto crítico<sup>211</sup>.

Las opciones para la prevención de los fenómenos tromboembólicos en los pacientes neuroquirúrgicos incluyen tanto la terapia mecánica (medias de compresión, medias neumáticas de compresión intermitente o filtros de vena cava<sup>60</sup>), como la farmacológica (bajas dosis de heparina, y heparina de bajo peso molecular (HBPM)). Cualquier decisión en relación al uso de estas terapias anti-fenómenos tromboembólicos venosos debe de sopesar la eficacia frente al daño de la intervención propuesta.

Son diversos los estudios que han demostrado la eficacia de las medidas mecánicas para prevenir la TVP en pacientes neuroquirúrgicos, politraumatizados y con TCE, lo que lleva a recomendar su uso en los pacientes con TCE severo. Además, de forma intuitiva, la terapia mecánica conlleva menos riesgos asociados que la farmacológica. Aunque las lesiones de los miembros inferiores puede contraindicar o limitar su uso en algunos pacientes traumatizados.

En relación con la profilaxis farmacológica de la TVP, aunque los estudios en pacientes con TCE severo junto con los estudios de pacientes electivos neuroquirúrgicos sugieren que bajas dosis de heparina o la HBPM son eficaces en reducir el riesgo de fenómenos tromboembólicos venosos, los datos disponibles muestran una tendencia hacia un riesgo aumentado de hemorragia intracraneal. Los estudios de casos sugieren que la profilaxis farmacológica no debería iniciarse en el periodo perioperatorio, pero cuándo es seguro iniciar esta terapia en pacientes con TCE todavía está pobremente definido. La mayoría de los autores están de acuerdo en que se podría comenzar el tratamiento con bajas dosis de heparina o HBPM tras 72h post-TCE, pero pocos apoyan el uso de esta quimioprofilaxis antes de las 24 horas tras el TCE<sup>60,211</sup>.

Por último, varios estudios han comparado también la eficacia y complicaciones relacionadas con la HBPM o las bajas dosis de heparina en la prevención de la TVP en pacientes a los que se les ha realizado procedimientos neuroquirúrgicos electivos frente al tratamiento con profilaxis mecánica. Estos estudios sugieren que la profilaxis de la TVP con agentes farmacológicos es más eficaz que las medidas mecánicas aisladas en los pacientes neuroquirúrgicos. Sin embargo, cualquier intento de extrapolar los datos de los pacientes neuroquirúrgicos electivos a los pacientes con un TCE se deben de analizar con

cuidado, ya que estos últimos frecuentemente presentan hemorragias intracraneales con riesgo de expansión<sup>211</sup>.

Así pues, en base al análisis de todos estos estudios, todos ellos de Clase III, la BTF establece las siguientes recomendaciones en sus guías:

- Nivel III - Se recomienda colocar medias de compresión o medias de compresión neumática intermitente, excepto que lesiones en los miembros inferiores contraindiquen su uso. El uso se debería de continuar hasta que los pacientes fueran ambulatorios.

La HBPM o bajas dosis de heparina no fraccionada se podrían utilizar en combinación con la profilaxis mecánica. Sin embargo, hay un riesgo aumentado para la expansión de la hemorragia intracraneal.

No hay suficiente evidencia para apoyar la recomendación en relación al agente preferido, dosis o momento de administración para la profilaxis farmacológica para la TVP.

#### **2.3.2.8.- Nutrición**

Durante los últimos 25 años, numerosos estudios han documentado un hipermetabolismo y aumento del consumo de nitrógeno en los pacientes con TCE. Los datos que miden la tasa metabólica en pacientes comatosos con TCE aislado sacan a la luz un aumento medio de aproximadamente un 140% de la tasa metabólica esperada con variaciones entre el 120% y el 250%. En las 2 primeras semanas tras la lesión, el gasto energético parece aumentar independientemente del curso neurológico.

Un estudio de Clase II encontró que la consecuencia de la desnutrición severa durante un periodo de 2 semanas tras la lesión era una mayor tasa de mortalidad significativa cuando se comparaba con un reemplazo completo de las calorías medidas durante 7 días, lo que pone de manifiesto la importancia de suplir las necesidades energéticas y metabólicas de los pacientes con TCE<sup>212</sup>.

Para alcanzar un reemplazo calórico completo a los 7 días, el tratamiento nutricional generalmente se empieza no más tarde de las 72h tras la lesión. Hay evidencia que sugiere que se requieren 2-3 días para aumentar la alimentación de forma gradual para suplir de forma completa la alimentación, tanto si la alimentación es yeyunal como gástrica. La hiperalimentación intravenosa también se inicia a menores niveles que el gasto energético y se aumenta durante unos 3 días. Una revisión de la Cochrane sugirió que la alimentación precoz podría asociarse con una tendencia hacia un mejor pronóstico en términos de supervivencia y secuelas neurológicas, de manera que cualquiera que sea



el método que se use, la alimentación generalmente se inicia durante las primeras 72 horas tras la lesión para alcanzar un soporte nutricional completo<sup>60,198,212</sup>.

Hay tres opciones para el método de alimentación precoz: gástrica, yeyunal o parenteral (NPT). Algunas publicaciones indican que el reemplazo yeyunal y parenteral producen mejor retención de nitrógeno que la alimentación gástrica.

Hay estudios que han tratado de comparar la alimentación gástrica con la yeyunal, tanto mediante sonda como por ostomía, en términos de eficacia, tolerancia y efectos secundarios (fundamentalmente neumonía por aspiración). En estos estudios se puede observar una tendencia a una mejor tolerancia de la nutrición enteral (NE) y menor riesgo de aspiración con la administración yeyunal que con la gástrica. Aunque en estudios de ambas administraciones las dos han mostrado un buen perfil de tolerancia y seguridad y ha sido posible alcanzar una alimentación calórica completa en la mayoría de los pacientes a los 7 días tras la lesión.

Se ha comparado también la administración continua frente a bolos de la nutrición, con unos resultados favorables para la administración continua, con una mejor tolerancia y mayor rapidez a la hora de alcanzar los objetivos nutricionales.

Cada vez más la NPT se inicia de forma precoz tras la lesión hasta que la nutrición gástrica es tolerada o se puede colocar un catéter de alimentación yeyunal. La principal ventaja de la NPT es que se tolera bien. Y el riesgo de infección no se ha demostrado que sea mayor con la NPT en comparación con la NE en pacientes con TCE.

Aunque todavía existe debate sobre la NE y NPT en neurotrauma, parece que la vía enteral es más fisiológica, menos cara y con menos riesgos que la NPT. Ahora bien, todavía no se ha demostrado un método de alimentación claramente superior tanto en términos de retención de nitrógeno, como de complicaciones o pronóstico<sup>60,212</sup>.

Lo que siempre hay que tener en cuenta es que independientemente del método de soporte nutricional se debe establecer una monitorización metabólica apropiada para evitar los posibles efectos secundarios, como cetoacidosis, intolerancia gástrica o diarrea que pueda causar una deshidratación e hipovolemia relativa que pueda comprometer la estabilidad hemodinámica<sup>60</sup>.

No se han publicado estudios comparando las diferentes formulaciones específicas de NE o NPT en los casos de TCE en humanos. Excepto para el contenido en proteínas, la combinación adecuada de los componentes centrales del soporte nutricional (carbohidratos, lípidos y proteínas) se basa en la literatura de los cuidados críticos. La cantidad recomendada de proteínas en las formulaciones enterales y parenterales debería corresponder al 15% de las calorías totales.

El uso de aminoácidos ramificados no se ha estudiado en el TCE. Hay evidencia en la literatura de los cuidados críticos que los aminoácidos ramificados mejoran el pronóstico en los pacientes sépticos. Las dietas inmunomoduladoras que contienen glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3, y nucleótidos se han estudiado en situaciones de cuidados críticos y quirúrgicos pero no específicamente en pacientes con TCE<sup>212</sup>.

También en relación con la nutrición, en los pacientes con TCE es imprescindible un control adecuado de los niveles de glucemia en sangre. La respuesta al estrés en los pacientes traumáticos, incluyendo a los pacientes con un TCE severo, genera un estado hipercatabólico que da lugar a una rápida liberación de proteínas desde el músculo y a una hiperglucemia por aumento de la neoglucogénesis hepática. Se ha demostrado que esta hiperglucemia agrava la isquemia cerebral por hipoxia en una amplia y extensa literatura experimental con animales. Y también está claro que en humanos un adecuado control de los niveles de glucosa en sangre se asocia con una menor morbilidad y un mejor pronóstico. Aunque el nivel óptimo objetivo de control glucémico todavía no está bien definido<sup>60,197,212</sup>.

Basándose en los niveles de consumo de nitrógeno documentados en los pacientes con TCE y el efecto moderado del nitrógeno sobre la alimentación, la BTF en sus guías establece una recomendación de Nivel II de que los pacientes se deberían de alimentar para alcanzar una sustitución calórica completa al 7º día de producirse la lesión.

### **2.3.2.9.- Profilaxis antiepiléptica**

La epilepsia postraumática (EPT) se clasifica en precoz, que aparece en los 7 primeros días tras el traumatismo, o tardía, que aparece después de los 7 primeros días del traumatismo. Es deseable prevenir tanto la EPT precoz como la tardía. Sin embargo, también es deseable evitar efectos secundarios en el neurocomportamiento y otros de la medicación, particularmente si ésta no es efectiva en la prevención de las crisis.

La incidencia de esta EPT es relativamente grande en los pacientes con TCE. Se han identificado ciertos factores de riesgo que colocan a los pacientes con TCE en un riesgo aumentado para desarrollar EPT<sup>197,213</sup>. Éstos incluyen los siguientes:

- GCS<10
- Fractura-hundimiento del cráneo
- Contusión cortical
- Hematoma subdural
- Hematoma Epidural

## INTRODUCCIÓN

- Hematoma intracerebral
- Herida penetrante
- Crisis en las primeras 24h tras la lesión

La profilaxis para la EPT hace referencia a la práctica de administrar anticonvulsivantes a los pacientes tras un TCE para prevenir la aparición de crisis. En el periodo agudo, las crisis pueden precipitar efectos adversos en el tejido cerebral lesionado debido a elevaciones de la PIC, cambios en la TA, cambios en el aporte de O<sub>2</sub>, y también exceso de liberación de neurotransmisores. La aparición de crisis puede asociarse también con lesión accidental, efectos psicológicos, y pérdida de los privilegios para conducir. Ha habido una creencia de que la prevención de las crisis precoces podría prevenir el desarrollo de epilepsia crónica. De hecho, estudios experimentales han apoyado la idea de que las crisis iniciales podrían ser la chispa inicial, que posteriormente podría generar un foco permanente de crisis. Pero, por otro lado, los anticonvulsivantes no están exentos de riesgo, y se han asociado con efectos adversos, incluyendo rash, Sdr. Steven-Johnson, anormalidades hematológicas, ataxia, y alteraciones del comportamiento. Por tanto, es importante evaluar la eficacia y los beneficios totales, así como los daños potenciales, de los anticonvulsivantes utilizados para la prevención de la EPT.

Son varios los estudios que han tratado de determinar la utilidad y eficiencia de esta profilaxis antiepiléptica, tanto para la EPT precoz como tardía. Los fármacos más empleados para ello han sido la fenitoína y el valproato. Todos estos estudios que aportan la evidencia base para este tema indican que los anticonvulsivantes administrados de forma profiláctica reducen la incidencia de la EPT precoz sin un aumento significativo de los efectos secundarios serios, pero no reducen de forma significativa la incidencia de EPT tardía. Hay que puntualizar que los estudios clasificaron las crisis basándose en episodios clínicamente reconocidos, y actualmente no hay evidencia en el pronóstico en los pacientes con crisis no convulsivas con o sin profilaxis. No obstante, la evidencia disponible tampoco indica que la prevención de la EPT mejore el pronóstico. Así pues, y dado que no carecen de efectos secundarios, en principio los antiepilépticos no deberían de prescribirse salvo que exista una crisis documentada clínicamente o por EEG<sup>60,213</sup>.

En base a esta evidencia, las siguientes son las recomendaciones, de Nivel II, que establece la BTF en sus guías de 2007: 1.- No se recomienda el uso de fenitoína o valproato para la prevención de EPT tardías. 2.- Los anticonvulsivantes se inician para

disminuir la incidencia de EPT precoz. Sin embargo, la EPT precoz no se asocia con peor pronóstico.

### **2.3.2.10.- Esteroides**

Durante los años 60 y 70 los corticoides se emplearon con mucha frecuencia como tratamiento para el edema cerebral en los pacientes neurocríticos. La evidencia experimental acumulaba que los corticoides eran útiles en la restauración de la permeabilidad vascular alterada en el edema cerebral, la reducción de la producción de LCR, atenuación de la producción de ROS, y otros efectos beneficiosos en los modelos experimentales. Empezaron a utilizarse en pacientes neuroquirúrgicos, fundamentalmente pacientes con tumores cerebrales, y posteriormente su uso se extendió a los pacientes con TCE.

No obstante, a finales de los años 70 empezaron ya a aparecer los primeros estudios en los que no se observaban diferencias en el pronóstico o la PIC de los pacientes con TCE tratados con o sin corticoides. Y otros estudios llevados a cabo posteriormente revelaron los mismos resultados. Finalmente esta línea de estudios culminó con la publicación del análisis provisional de los resultados del ensayo CRASH en el que se mostraba un efecto deletéreo de la metilprednisolona, con un aumento de la mortalidad en los pacientes con TCE<sup>214</sup>.

De esta forma, debido a que la mayoría de la evidencia disponible indica que los esteroides no mejoran el pronóstico o disminuyen la PIC en el TCE severo y a que hay una fuerte evidencia de que los esteroides son deletéreos, es en este punto donde la BTF establece la única recomendación de nivel I en sus guías para el manejo del TCE severo de 2007: No se recomienda el uso de esteroides para mejorar el pronóstico o reducir la PIC. En los pacientes con TCE moderado o severo, las altas dosis de metilprednisolona se asocian con un aumento de la mortalidad y están contraindicados.

### **2.3.2.11.- Medidas generales**

Aparte del tratamiento más específico comentado hasta este momento, hay otra serie de medidas más generales, muchas de ellas comunes al cuidado de los pacientes críticos, que también contribuyen a la mejor evolución de estos pacientes.

Unas medidas posturales sencillas como son la sobreelevación del tronco de 30° respecto al plano horizontal y el mantenimiento de la cabeza en una posición neutra, siempre que se hayan descartado lesiones raquídeas, así como evitar la compresión de

las venas yugulares por vendajes de la cabeza o por los sistemas de fijación del tubo endotraqueal, pueden contribuir a disminuir la PIC al mejorar el retorno venoso<sup>197</sup>.

El TCE severo es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de úlceras de estrés, y existe una evidencia suficiente para apoyar la necesidad de tratamiento profiláctico para ello en estos pacientes .

Se debe de establecer un control de la anemia, ya que ésta se acompaña de una vasodilatación adaptativa que aumenta el FSC y la PIC, además de comprometer el transporte de O<sub>2</sub>. Se habla de mantener concentraciones de hemoglobina por encima de 10g/dl y valores de hematocrito en torno al 30%, aunque, como en otros subgrupos de pacientes de UCI, parece que podrían ser seguras tasas menores, aunque todavía está pendiente de determinar el nivel óptimo<sup>55,197</sup>.

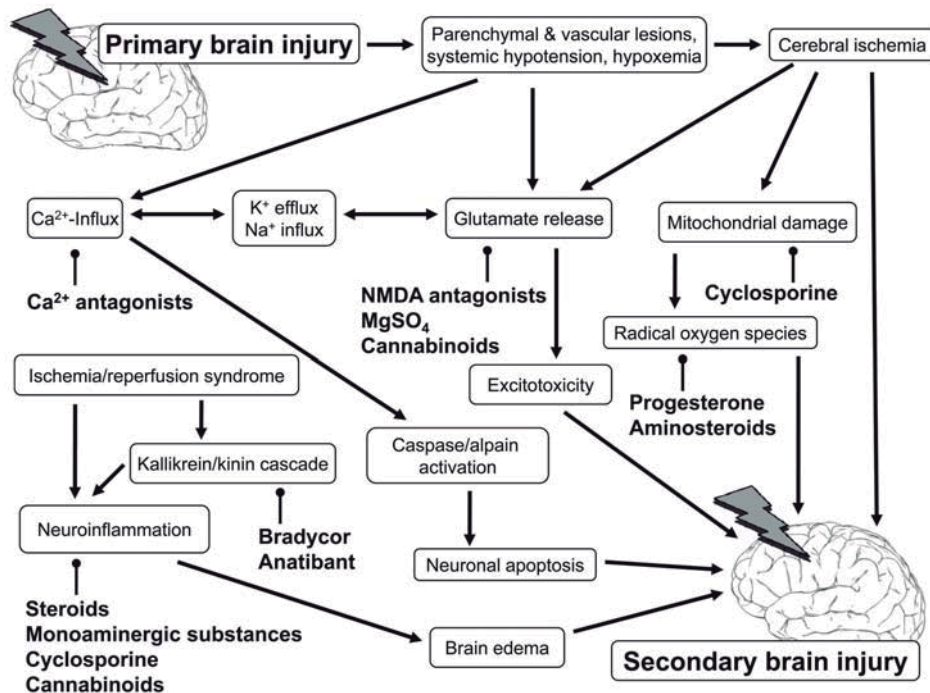
Igualmente, se debe de realizar un control estricto de la natremia. La BHE se comporta como una membrana osmótica a través de la cual los movimientos de agua dependen de la presión osmótica que existe a uno y otro lado de la misma. Y es el Na<sup>+</sup> el principal determinante fisiológico de la osmolaridad plasmática. Debemos tratar de evitar cambios repentinos de la concentración plasmática de Na<sup>+</sup> y de la osmolaridad.

La hipo e hipernatremia son los trastornos hidroelectrolíticos más corrientes en los pacientes neurocríticos. Entre las causas de estos desórdenes del Na<sup>+</sup> se incluyen la iatrogenia por aporte exógeno de Na<sup>+</sup>, la diabetes insípida, el síndrome pierde-sal cerebral, o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La hiponatremia puede provocar aumento del edema cerebral, con aumento de la PIC y del riesgo de isquemia cerebral. Es por esto que está contraindicada la administración de soluciones hipoosmolares a estos pacientes, siendo el cloruro de sodio isotónico el de elección para el mantenimiento de la fluidoterapia. La hipernatremia es menos frecuente, pero también se ha demostrado que aumenta el riesgo de una evolución neurológica desfavorable<sup>60,197</sup>.

### **2.3.2.12.- Neuroprotección**

En las últimas tres décadas hemos asistido a importantes avances en los conocimientos fisiopatológicos del TCE. Este aumento en el conocimiento de los cambios celulares y moleculares que ocurren tras un TCE ha propiciado que se hayan identificado nuevas dianas potencialmente terapéuticas que podrían prevenir la aparición o reducir la extensión de las lesiones cerebrales secundarias, así como contribuir a la reparación del SNC. Es lo que se conoce como neuroprotección<sup>215</sup> (*figura 7*).

**Fig. 7** Mecanismos fisiopatológicos de lesión cerebral secundaria y puntos selectivos de acción de compuestos farmacológicos



En Beauchamp K, et al. *Pharmacology of traumatic brain injury: where is the "golden bullet"?* Mol Med 2008;14(11-12):731-40.

Se han ensayado múltiples fármacos:

• **Aminoesteroides**

Los aminoesteroides son fármacos que inhiben la peroxidación lipídica y la formación de ROS, procesos que desembocan en el daño de la membrana y la muerte celular. El *mesilato de tirilazad* es un 21-aminoesteroides que ha demostrado que inhibe la peroxidación lipídica en animales de experimentación<sup>216</sup>. Se ha publicado un estudio clínico randomizado que investiga el efecto del mesilato de tirilazad en el TCE, comparado con placebo<sup>217</sup>. Y no se encontraron diferencias significativas ni en la mortalidad ni en la GOS a los 6 meses. En una Revisión Cochrane, Roberts<sup>218</sup> calculó el riesgo de muerte y de disfunción neurológica en los pacientes tratados con mesilato de tirilazad en el estudio publicado por Marshall et al.<sup>217</sup>, y el riesgo de ambos eventos era prácticamente idéntico al de los pacientes tratados con placebo.

• **Antagonistas de los receptores NMDA**

Los niveles elevados de glutamato existentes en el TCE pueden provocar efectos secundarios adversos y muerte neuronal<sup>219,220</sup>. Y el conocimiento de esta circunstancia fisiopatológica ha desembocado en el desarrollo de agentes que modulan la transmisión del glutamato:

- Selfotel

El selfotel es un antagonista competitivo del glutamato que se ha testado frente a placebo en dos ensayos clínicos separados multicéntricos, doble-ciego, de fase III en pacientes con TCE severo<sup>221</sup>. La comparación de ambos grupos de tratamiento no mostró diferencias en las tasas de mortalidad, con una ligera tendencia en el grupo de tratamiento con selfotel hacia un peor pronóstico. De manera adicional, los datos indicaron un aumento significativo de efectos adversos importantes y altas tasas de mortalidad en el grupo de tratamiento con selfotel.

- Traxoprodil (CP-101.606)

El traxoprodil (CP-101.606) es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA que tiene además una alta afinidad por aquellos receptores que contienen la subunidad NR2B, que son los que se distribuyen en las áreas cerebrales vulnerables a la lesión por trauma o isquemia<sup>222</sup>. Un estudio clínico de fase II publicado por Merchant et al<sup>223</sup> investigó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad del traxoprodil, y aunque no hubieron efectos adversos, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico. Un estudio más reciente de fase III, doble ciego y frente a placebo tampoco proporciona recomendaciones definitivas para el tratamiento con traxoprodil<sup>224</sup>.

- D-CPP-ene (EAA 494)

El D-CPP-ene (EAA 494) es un antagonista competitivo de los receptores NMDA que se ha probado en un estudio de fase III doble ciego y frente a placebo<sup>225</sup>. Los pacientes en el grupo de tratamiento tuvieron un ligero peor pronóstico, no estadísticamente significativo, que los paciente en el grupo placebo.

- Sulfato de Magnesio (MgSO<sub>4</sub>)

El magnesio (Mg<sup>2+</sup>) es un catión intracelular que modula la permeabilidad al Ca<sup>2+</sup> y al Na<sup>+</sup> de los receptores NMDA. Además el Mg<sup>2+</sup> es un potente antagonista de los canales del Ca<sup>2+</sup> que modula la actividad del Ca<sup>2+</sup> intracelular mediante un bloqueo no competitivo de los canales del receptor NMDA<sup>226</sup>. Los pacientes con daño cerebral presentan un riesgo elevado de desarrollar hipomagnesemia, que puede persistir durante varios días<sup>227,228</sup>. Modelos animales de lesión cerebral han demostrado que esta reducción en los niveles de Mg<sup>2+</sup> se asocia con un pronóstico neurológico pobre y un aumento de la mortalidad<sup>229</sup>. Arrango et al. publicaron recientemente una revisión sistemática en la que los resultados indicaron que el MgSO<sub>4</sub> no tiene ningún papel en el tratamiento del TCE<sup>230</sup>. Un ensayo clínico posterior de fase II, monocéntrico y doble ciego confirmó la ausencia de mejoría en el pronóstico con la administración de Mg<sup>2+</sup> en el TCE<sup>231</sup>.

• **Cannabinoides sintéticos**

En la última década se ha examinado el sistema endocannabinoide por su potencial papel en la neuroprotección. Estos efectos neuroprotectores de los cannabinoides incluyen la inhibición de la liberación del glutamato y las CK inflamatorias, así como también contrarrestan el efecto vasoconstrictor de la endotelina-1<sup>232,233</sup>. El HU-211 (dexanabinol) es un cannabinoide sintético no-psicotrópico que presenta propiedades farmacológicas características de un antagonista no competitivo del receptor NMDA<sup>234,235</sup>. El HU-211 también bloquea la síntesis del TNF $\alpha$  y tiene propiedades antioxidantes, inhibiendo la liberación de ROS<sup>236,237,238</sup>. Estudios de fase I y II<sup>239,240</sup> demostraron que el HU-211 mejoraba de forma significativa el pronóstico de los pacientes con lesión cerebral. Sin embargo, los resultados publicados recientemente de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico y frente a placebo no pudieron reproducir los resultados prometedores de los estudios previos de fase I y II, y no hubo diferencias en el pronóstico a los 6 meses en el grupo de tratamiento con el HU-211<sup>241</sup>.

• **Sustancias monoaminérgicas**

Se piensa que las sustancias monoaminérgicas modulan la recuperación funcional tras un TCE establecido. La etiología es multifactorial<sup>242</sup>.

El metilfenidato (Ritalin) es un fármaco que se ha probado en el tratamiento de los desórdenes neurológicos secundarios a un TCE<sup>243</sup>. El mecanismo exacto de acción no se conoce completamente pero parece que está en relación con la interferencia en la recaptación de dopamina. La potencia del bloqueo de noradrenalina es menor<sup>244</sup>. Resultados preliminares mostraron que había mejorado la recuperación y las habilidades cognitivas tras un TCE. Pero una revisión de la Cochrane Database publicada recientemente menciona que no hay suficiente evidencia para apoyar la administración de metilfenidato u otros agentes relacionados (amantadina, por ejemplo) en el TCE<sup>55,245</sup>.

• **Ciclosporina A**

La ciclosporina A podría ser también un tratamiento potencial neuroprotector tras un TCE. El mecanismo de acción exacto todavía no está totalmente clarificado. La ciclosporina A inhibe la disfunción mitocondrial en el SNC, previniendo la liberación de Ca<sup>2+</sup> al citoplasma. Igualmente, disminuye la formación de NO y la peroxidación lipídica, protege frente al daño por excitotoxicidad del glutamato e inhibe la vía proapoptótica del Bcl2<sup>245,246</sup>. En modelos animales la ciclosporina A ha demostrado que su administración tras un TCE disminuye la cantidad de tejido dañado<sup>247-251</sup>. No obstante esto debe ser demostrado todavía en futuros estudios de seguridad y eficacia.



• **Antagonistas de los canales del calcio**

Los antagonistas de los canales del calcio reducen el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior celular. A principio de los 90, los estudios HIT (Head Injury Trial) I y II<sup>252-256</sup> llevados a cabo en pacientes no seleccionados con TCE en Europa comunicaron una mejoría absoluta del 4% y una mejoría relativa del 8% en cuanto al pronóstico favorable en los pacientes tratados con nimodipino. Aunque estos resultados no eran estadísticamente significativos. No obstante, una revisión sistemática de la Cochrane Database no consiguió corroborar el papel de los antagonistas del calcio de manera que éste permanece todavía sin aclarar<sup>257</sup>.

• **Moduladores del sistema Kinina/Kalicreína**

Tras un trauma se produce la activación del sistema kinina-kalicreína<sup>258</sup>. Se piensa que las kininas están involucradas en la respuesta inflamatoria. Se sabe que el efecto de las kininas está mediado por dos receptores asociados a la proteína G<sup>259</sup>. La administración de los antagonistas del receptor de la bradikinina tras un TCE experimental resultó en una mejoría del pronóstico neurológico en modelos animales<sup>260,261</sup>.

- *Bradycor (CP-0127)*

Bradycor (Delbitant), es un péptido antagonista del receptor B2 de la bradikinina. En dos estudios clínicos<sup>262,263</sup> el tratamiento con este fármaco presenta resultados prometedores con una tendencia positiva en la PIC, tests neuropsicológicos, GOS, y tasa de mortalidad, aunque ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo.

- *Anatibant (LF16-0687Ms)*

Anatibant es un antagonista no peptídico del receptor B2. Ha demostrado también efectos potencialmente beneficiosos en modelos animales, con disminución del edema cerebral, mejoría en la recuperación funcional y disminución de la respuesta inflamatoria<sup>260,261,264</sup>. No obstante, del ensayo clínico de fase I en el que se ha empleado, aunque el GOS a los 3 y 6 meses indicaba una tendencia positiva con las dosis mayores, no se puede obtener una interpretación definitiva de los resultados debido a su pequeña muestra<sup>265</sup>.

• **Progesterona**

Una cantidad considerable de datos indican que la progesterona tiene potentes propiedades neuroprotectoras<sup>266,267</sup>. Diversos estudios han podido observar escasos y leves efectos secundarios con la administración de progesterona a pacientes con TCE, así como una mejoría en las tasas de mortalidad y una tendencia a un mejor pronóstico neurológico medido por el GOS<sup>268-270</sup>. Así pues, estos datos prometedores indican que la

progesterona sí que podría ser una “bala dorada” farmacológica para pacientes con TCE severo, aunque esto precisaría de una mayor validación en futuros estudios clínicos<sup>245</sup>.

• **Eritropoyetina humana recombinante**

La eritropoyetina es otra molécula en la que hay puestas muchas esperanzas para el tratamiento de los pacientes con TCE. Su mecanismo de acción es bastante complejo y no del todo bien conocido, pero se sabe que incluye efectos antiapoptóticos. Existe una gran cantidad de ensayos en animales cuyos resultados han demostrado un efecto favorable de la eritropoyetina en el pronóstico del TCE<sup>271,272</sup>. Pero no hay de momento datos suficientes que apoyen su empleo rutinario en estos pacientes.

• **Inhibidores de caspasas y calpaínas**

El pan-caspasa inhibidor z-VAD-fmk y el inhibidor de calpaínas MDL-28170 son dos fármacos que, al igual que los reseñados hasta el momento, han tenido resultados prometedores en modelos de TCE en animales, pero que carecen de datos que apoyen su empleo en el tratamiento clínico del TCE hoy día<sup>273,274</sup>.

## **2.4.- MODELOS DE TCE**

Se acaban de exponer todos los cambios fisiopatológicos que se conoce que tienen lugar en el seno de un TCE, así como los avances en el manejo de estos pacientes y las recomendaciones más recientes realizadas por expertos para su tratamiento. Estos avances en el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento del TCE han sido posibles gracias a los numerosos estudios llevados a cabo sobre pacientes. Pero igual de importantes, o más, han sido los estudios realizados en animales, y éstos han sido posibles gracias al desarrollo por parte de los investigadores de modelos experimentales que han intentado reproducir todas las consecuencias que este síndrome provoca en los humanos.

Durante las últimas décadas los investigadores han intentado establecer y caracterizar modelos de laboratorio de TCE clínicamente relevantes empleando primates no humanos, perros, ovejas, gatos, conejos y, en particular, roedores. Debido a la marcada heterogeneidad del TCE en humanos, ningún modelo es capaz de reproducir el espectro completo del TCE. En el ser humano no hay dos lesiones cerebrales “idénticas”, variando tanto en la causa, como en la localización o la severidad, lo que hace que el desarrollo de modelos experimentales sea incluso más difícil. Aún así, dado que las variables clínicas no se pueden controlar de igual forma que las variables de laboratorio, se han empleado diferentes modelos animales de lesión para intentar reproducir las principales características observadas en humanos, incluyendo lesiones focales y/o difusas<sup>51</sup>.

### **2.4.1.- MODELOS DE LESIÓN CEREBRAL FOCAL**

Los modelos experimentales que han demostrado reproducir una lesión cerebral focal incluyen el modelo de TCE cerrado por caída de un peso, modelos de fluido-percusión (FP), y el modelo de impacto cortical controlado (CCI)<sup>51</sup>. Sin embargo, todos estos modelos se asocian con fenómenos de contusión y si la severidad de la lesión excede un umbral se puede producir un desplazamiento sustancial del cerebro que podría añadir un componente adicional de lesión axonal al daño focal predominante<sup>275</sup>.

#### **2.4.1.1.- Modelo de TCE por caída de un peso (Feeney, Shohami)**

Este modelo pionero, considerado por muchos el primer modelo de TCE, utiliza las fuerzas gravitacionales de un peso guiado en caída libre para producir una lesión cerebral focal<sup>276,277</sup>. La mayoría de las investigaciones que han empleado este modelo se han

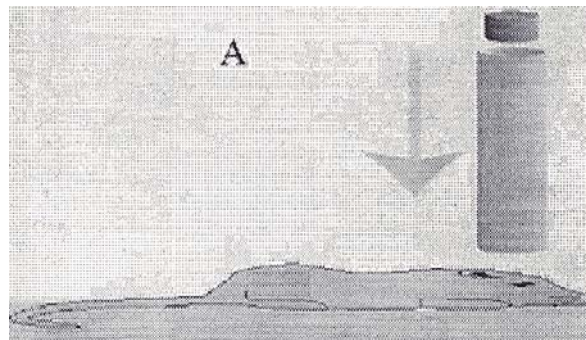
## INTRODUCCIÓN

llevado a cabo fijando la cabeza antes de provocar el impacto, para tratar de asegurar la reproducibilidad entre los diferentes laboratorios. El animal anestesiado se sujeta al final del dispositivo del trauma y se expone el cráneo con o sin craneotomía. La gravedad de la lesión cerebral se puede controlar fácilmente en este modelo mediante el ajuste de la altura y la masa del peso empleado para el traumatismo.

El poco tiempo empleado para la preparación del animal junto con los resultados que provoca hacen que el modelo por caída de un peso sea una técnica rápida, fácil, conveniente y valiosa para el TCE clínico. Un inconveniente de este modelo es la alta probabilidad de que se produzca una fractura del cráneo en los grados más altos de severidad, así como la posibilidad de una lesión por rebote<sup>51</sup>.

Empleando este modelo se han reproducido alteraciones agudas neurológicas tanto de la función motora (hasta 48h) como cognitiva (hasta una semana) que se correlacionan con la severidad de la lesión<sup>278,279</sup>. Desafortunadamente no hay estudios que hayan evaluado las disfunciones en el comportamiento a largo plazo y, por tanto, todavía es un modelo pobre para la comprensión de la relevancia clínica a largo plazo de las alteraciones del comportamiento y de las secuelas fisiopatológicas que produce.

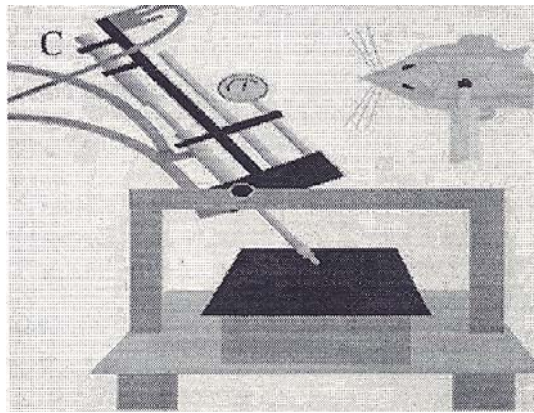
**Fig. 8** Modelo de lesión por caída de un peso



#### 2.4.1.2.- Modelo CCI (Dixon, Hayes, Scheff, Kochaneck)

El modelo de TCE CCI emplea un impactador rígido para producir la energía mecánica que se transmite a la dura intacta. En el protocolo más comúnmente empleado se fija la cabeza del animal, se hace una trepanación del cráneo expuesto y se emplea aire presurizado para generar la energía mecánica necesaria para la deformación del cerebro. El sitio de lesión se ha localizado tanto en la línea media<sup>280</sup> como en el córtex lateral<sup>281</sup>.

Fig. 9 Modelo de lesión CCI



Las ventajas de este modelo de lesión son la facilidad para controlar los parámetros de deformación con los dispositivos neumáticos (tiempo, velocidad y profundidad del impacto) y, por tanto, la capacidad para controlar la gravedad y severidad de la lesión. Un aspecto favorable adicional es la ausencia del riesgo de una lesión por rebote. Sin embargo, un inconveniente es la ausencia de deformación del troncoencéfalo, lo que hace que tenga una mínima mortalidad<sup>51</sup>.

Las evaluaciones del comportamiento con este modelo de TCE han revelado una alteración transitoria en varios aspectos de la función motora gruesa y en la coordinación motora fina<sup>282-288</sup>. También se han descritos déficits en la función cognitiva<sup>283,287,289-291</sup> y se ha demostrado que persisten hasta un año después de la lesión<sup>288,292,293</sup>.

Incluso con la ausencia de mortalidad, el modelo CCI de lesión cerebral es todavía hoy un excelente modelo de TCE clínico. La precisión para controlar los parámetros de severidad ha permitido una reproducibilidad precisa entre laboratorios. Desafortunadamente este modelo no se ha caracterizado completamente en términos de consecuencias electrofisiológicas y funcionales.

### **2.4.1.3.- Modelo de lesión por FP en la línea media (Dixon, Povlishock)**

Este modelo se desarrolló inicialmente para su uso en gatos y conejos<sup>294-297</sup>. Tras exponer el cráneo y realizar una trepanación a nivel de la línea media, se provoca la lesión dejando caer un péndulo que provoca el impacto de un bolo de fluido que golpea repentinamente la superficie intacta de la dura y se extiende concéntricamente al espacio epidural desde el sitio de inyección<sup>298</sup>. La altura desde la que se deja caer el péndulo determina la fuerza del pulso de presión del fluido que es transmitido a través de un reservorio situado en el sitio de la trepanación que contiene suero salino. Por tanto, la severidad de la lesión se puede variar en un rango amplio que va desde el TCE experimental leve al grave.

Todas las especies sometidas al modelo de FP en la línea media han mostrado déficits cognitivos y motores<sup>299-303</sup>. Desafortunadamente no reproduce situaciones de inconsciencia prolongada.

El modelo de FP en la línea media lesiona el tronco cerebral y provoca edema pulmonar, lo que aumenta la mortalidad y reduce la capacidad de los investigadores para producir un continuo en la severidad de la lesión.

### **2.4.2.- MODELOS DE LESIÓN CEREBRAL DIFUSA**

Los modelos experimentales que reproducen lesiones difusas incluyen la aceleración inercial, el estiramiento transitorio de los axones, y en menor medida, el modelo de impacto-aceleración<sup>51</sup>.

#### **2.4.2.1.- Modelo de lesión por estiramiento del nervio óptico (Maxwell, Gennarelli, Saatman)**

En el daño cerebral en humanos en el que no se produce ninguna lesión ocupante de espacio, generalmente el principal tipo de lesión que ocurre es el daño difuso de las fibras nerviosas en la sustancia blanca central, que se diagnostica como LAD<sup>304</sup>. El modelo de lesión por estiramiento del nervio óptico se desarrolló a finales de 1980 para permitir el estudio del desarrollo de la patología en la lesión pura de la sustancia blanca donde sólo los axones son dañados, dado que la mayoría de modelos incluían lesiones mecánicas a la sustancia gris cortical. Este modelo se diseñó para aumentar el conocimiento de la respuesta inicial de los axones de la sustancia blanca profunda tras sufrir cargas transitorias como ocurre en las lesiones por aceleración/deceleración donde no hay impacto en la cabeza<sup>51</sup>.

Se realiza aplicando una carga mecánica transitoria al nervio óptico en el eje longitudinal del canal óptico mediante la aplicación al globo ocular de cargas de 200-250G<sup>305</sup>.

El modelo de lesión por estiramiento del nervio óptico ha proporcionado, por ejemplo, una evidencia indiscutible de que existe un período temporal que va desde un mínimo de horas en modelos animales de experimentación hasta 12 horas en humanos<sup>306</sup> antes de que se produzca la desconexión axonal tras una LAD.

#### **2.4.2.2.- Modelo de impacto-aceleración (Marmarou)**

Este modelo se desarrolló para reproducir la Lesión Axonal Traumática frecuentemente asociada al TCE clínico grave. El modelo utiliza un plato de acero de protección para evitar la fractura del cráneo cuando los animales se exponen a una lesión cerebral de alta severidad por caída de un peso<sup>307-309</sup>. El plato se fija al vértice del cráneo después de haber practicado un scalp y distribuye la energía del impacto ampliamente por el cráneo, de manera que se minimiza el riesgo de fractura. Para provocar el traumatismo la cabeza del animal anestesiado se coloca sin fijar y en decúbito prono en una plataforma que se localiza al final del dispositivo de lesión y el impacto se produce por un peso en caída libre. La plataforma se cubre con una espuma de viscosidad constante y conocida para permitir movimientos definidos de la cabeza tras el impacto, lo que determina los cambios inducidos por la lesión.

El impacto de un peso contundente causa la aceleración de la cabeza y un mínimo fenómeno de contacto, dando lugar predominantemente a fuerzas difusas<sup>307</sup>. Como la masa y la altura del peso se pueden modificar, la respuesta postraumática a este modelo se ha caracterizado para un amplio abanico de gravedad.

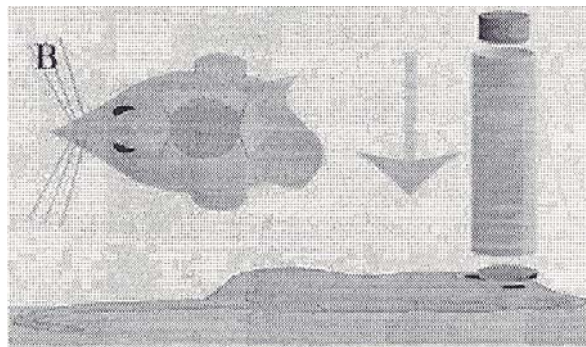
El modelo de impacto-aceleración provoca coma<sup>307</sup> así como edema axonal difuso, con una relación directa entre la severidad del TCE y el grado de la lesión<sup>310-316</sup>.

Se han descrito también déficits en el comportamiento tras un TCE con este modelo. Los animales que sufrieron lesiones severas empleando este modelo no fueron capaces de recuperar completamente las alteraciones en el comportamiento hasta un mes después del TCE experimental<sup>317</sup>.

## INTRODUCCIÓN

La relativa facilidad y simplicidad de este modelo (no necesita trepanación) lo convierte en uno de los importantes en el repertorio de los investigadores. Y aunque no se han desarrollado estudios a largo plazo para examinar las alteraciones persistentes en las funciones neurológicas motora y cognitiva en el periodo más crónico del TCE, el modelo de impacto-aceleración todavía permanece como un modelo útil para la producción de lesión cerebral difusa<sup>51</sup>.

**Fig. 10** Modelo de impacto-aceleración



### **2.4.2.3.- Modelo de lesión difusa (Cernak, Vink)**

Este modelo emplea un percutor de aire que golpea un disco de acero que se cementa al cráneo del animal. La cabeza del animal se coloca en una base moldeada y rellena de un gel de compresibilidad conocida que actúa decelerando la cabeza del animal tras el traumatismo. El impactor emplea un sistema guiado por láser para asegurar la precisión y el contacto. El impacto, de velocidad conocida, se inicia en el centro del disco y la energía se distribuye de forma homogénea por la superficie cerebral. La distancia que recorre el percutor y la velocidad que lleva son los determinantes primarios de la severidad de la lesión y son parámetros que están completamente bajo el control del experimentador.

La evaluación neurológica también ha demostrado déficits con el empleo de este modelo.

Debido a que es un modelo de reciente aplicación, no hay disponibles datos fiables y consistentes entre diferentes laboratorios, y tampoco se han desarrollado estudios a largo plazo. Por contra, la biomecánica de este modelo reduce la posibilidad de una segunda lesión por rebote, así como la posibilidad de un movimiento lateral que podría dar una lateralización del impacto<sup>51</sup>.



#### **2.4.2.4.- Modelo de lesión cerebral por aceleración inercial (Thibault, Genneralli, Meaney, Graham)**

La aceleración de la cabeza con un movimiento no restringido causa la rotación y deformación del cerebro si las condiciones de la carga superan un determinado umbral. El animal anestesiado se coloca en prono en el dispositivo de lesión, se fija la cabeza y se aplica una fuerza inercial.

Este modelo es el único existente que produce una Lesión Axonal Traumática ampliamente distribuida en la sustancia blanca profunda y en la unión entre la sustancia blanca y gris. Con este modelo también se han producido: hematoma subdural agudo o coma de corta o larga duración. Sin embargo, debido a la ausencia de tests de neurocomportamiento bien caracterizados, su alto coste, la ausencia de disponibilidad para diversos laboratorios, y sus necesidades técnicas, todavía es un modelo poco práctico para la evaluación terapéutica a gran escala<sup>51</sup>.

#### **2.4.3.- MODELO MIXTO DE LESIÓN CEREBRAL FOCAL Y DIFUSA**

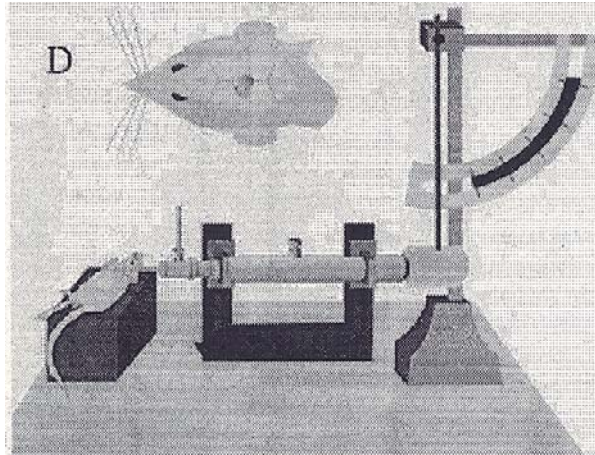
##### **2.4.3.1.- Modelo de lesión por FP lateral (McIntosh, Dietrich, Grady, Hovda)**

En 1989, el modelo de lesión cerebral por FP en la línea media fue modificado moviendo el emplazamiento de la craneotomía en un intento de generar una lesión de golpe-contragolpe en un modelo de animales de pequeño tamaño<sup>318</sup>. Este modelo de FP lateral es todavía hoy uno de los modelos de TCE más comúnmente empleados y mejor caracterizados, que produce lesiones tanto focales como difusas<sup>319-325</sup>.

El modelo produce una contusión focal lateral, en el lugar de la trepanación, cuya extensión del daño histológico se relaciona con la severidad del traumatismo. Pero además, aunque el impacto es unilateral, la lesión por FP lateral produce al mismo tiempo un daño bilateral y se ha asociado igualmente con un daño difuso de la sustancia blanca remoto al lugar de la lesión<sup>320,326-328</sup>.

Desde la publicación del artículo del modelo original diversos investigadores han situado la craneotomía en diferentes localizaciones parasagitales. Un estudio mostró que pequeñas alteraciones en la posición de la craneotomía producía diferencias tanto clínicas como histológicas.

**Fig. 11** Modelo de lesión por FP lateral



Con este modelo se ha descrito una alteración en una amplia variedad de tests tanto de función motora como cognitiva, alteraciones que se han documentado hasta un año después de la lesión<sup>51,318,299,300,327</sup>.

### **3.- HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA**

#### **3.1.- INTRODUCCIÓN**

La hemofiltración venovenosa continua (HVVC) es una técnica que forma parte del grupo de las técnicas de depuración extrarrenal (TDER), y dentro de éstas se encuadra más concretamente dentro de las técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

Estas TCRR tienen como objetivo primordial suplir las dos funciones básicas del riñón (el control del balance de fluidos y la eliminación de sustancias tóxicas o innecesarias) en aquellas situaciones en las que los pacientes desarrollan un fracaso renal agudo (FRA). Este FRA, según estudios, aparece hasta en un 20-25% de los pacientes críticos ingresados en una UCI, y generalmente se presenta como una complicación en el seno de un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)<sup>329,330</sup>.

Históricamente el reemplazo de la función renal en el FRA ha implicado a técnicas también utilizadas en la fase final de la insuficiencia renal crónica (hemodiálisis intermitente y diálisis peritoneal)<sup>331</sup>. Fue Kramer, en 1977, el primero en describir el proceso de hemofiltración continua, como un medio para eliminar el líquido extracelular en aquellos pacientes con edema refractario al tratamiento diurético<sup>332</sup>. Este método comenzó a utilizarse en pacientes críticos, generalizándose su uso en dichos pacientes a partir de una publicación de Lauer et al. en 1983, donde describía el método y su potencial en el tratamiento del FRA en Terapia Intensiva<sup>333</sup>. Desde entonces y hasta hoy, la necesidad de practicar TDER hemodinámicamente más tolerables para el tratamiento de los pacientes críticos ha propiciado el desarrollo de diversas TCRR.

#### **3.2.- BASES FÍSICAS DE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

Ya hemos dicho que el objetivo primordial de estas TDER es suplir las dos funciones básicas del riñón. Y para esto, estas técnicas se basan en unos principios físicos que intervienen en el transporte de agua y solutos a través de una membrana semipermeable y permiten modificar la composición de la sangre:

La *difusión* es el fenómeno que tiene lugar al separar dos soluciones de composición diferente mediante una membrana semipermeable y que determina que la concentración de las moléculas que pueden atravesar la membrana se equilibre a ambos lados de ésta. Por tanto, existirá paso de moléculas desde la solución de mayor concentración a la de menor concentración. A menor tamaño de la molécula a desplazar, mayor tamaño de poro de la membrana, menor distancia a recorrer (grosor de la

membrana), mayor área de superficie de intercambio (superficie de la membrana) y mayor diferencia de concentración a ambos lados, el proceso de difusión será más intenso.

Sin embargo, este fenómeno no implica un desplazamiento de fluido y, por tanto, necesitamos un mecanismo adicional que nos permita realizar una pérdida controlada de líquido para poder suplir la otra función renal crítica para la supervivencia, el balance hídrico. La *convección* es este otro mecanismo físico, que es aplicable al mismo sistema (dos soluciones separadas por una membrana), y que consiste en la generación de una diferencia de presión a ambos lados de la membrana para forzar el paso de fluido de un compartimento al otro (siempre que la membrana permita el paso de agua). Así, si aplicamos una presión hidrostática a un lado de la membrana, el líquido se desplazará hacia el otro compartimento. En este caso la eficacia viene dada por la diferencia de presión generada (presión transmembrana, PTM) y la permeabilidad de la membrana al agua, expresada como ml/min de fluido desplazado por mmHg de presión aplicada (coeficiente de ultrafiltración,  $C_{UF}$ ). El  $C_{UF}$  a su vez está determinado por el espesor de la membrana y el tamaño de su poro.

Adicionalmente, el desplazamiento de fluido condicionado por convección se acompaña de un desplazamiento por arrastre de los solutos que contiene (si pueden ser filtrados a través de la membrana), lo que en realidad constituye un mecanismo adicional de eliminación de moléculas a condición de que el volumen desplazado sea lo suficientemente elevado.

La difusión es un mecanismo de depuración que proporciona el paso de una elevada cantidad de moléculas en un corto espacio de tiempo, pero es eficaz casi de forma exclusiva para moléculas de muy pequeño tamaño; en cuanto que la convección es un mecanismo de bajo rendimiento que requiere el recambio de cantidades muy elevadas de volumen para llegar a ser significativo, pero es más eficaz en la eliminación de moléculas de mayor tamaño.

Existe un tercer principio físico de eliminación, la *adsorción*, que se define como la capacidad de una membrana para retener en su superficie y/o su espesor determinadas moléculas. La eficacia de la adsorción se relaciona con el tamaño de la molécula y la superficie del poro. Este mecanismo tiene una relevancia secundaria en estas técnicas, aunque dependiendo del material usado podría llegar a ser significativo para la eliminación de determinadas sustancias. Este mecanismo de eliminación de moléculas es saturable e implica cambios de filtro para su optimización<sup>334-337</sup>.

### **3.3.- CLASIFICACIÓN DE LAS TDER**

Según el mecanismo físico aplicado en la TDER empleada, éstas se pueden clasificar en:

- Difusivas
- Convectivas

Independientemente del mecanismo aplicado, estas TDER se pueden aplicar durante un corto espacio de tiempo, o bien durante un tiempo prolongado. Así, según la duración del tratamiento se pueden clasificar en:

- Intermitentes
- Continuas

Para poder aplicar estas TDER necesitamos establecer un circuito extracorpóreo que nos permita hacer pasar la sangre a través de una membrana semipermeable. Para ello podemos extraer la sangre de la circulación arterial y devolverla a la circulación venosa, y de esta manera emplear la TA de la circulación como motor del sistema y generador de presión; o bien podemos emplear una bomba peristáltica para generar el flujo de sangre y la presión, lo que nos permite extraer la sangre directamente de la circulación venosa, y no de la arterial<sup>223</sup>. De manera que, según el tipo de circuito extracorpóreo establecido las TDER se pueden clasificar en:

- Arteriovenosas
- Venovenosas

Atendiendo a estos tres parámetros de clasificación, y como se puede deducir de su nomenclatura, la HVVC es un técnica CONVECTIVA, VENOVENOSA y CONTINUA.

### **3.4. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA HVVC**

El manejo del FRA es la indicación principal de las técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE). Es en estas situaciones en las que la función renal no es capaz de mantener una adecuada homeostasis en las que está completamente indicado y aceptado el empleo de estas técnicas, como terapia de sustitución renal. Existen múltiples trabajos que apoyan la utilidad de la técnica en el FRA<sup>338-341</sup>. Generalmente estas TCDE se consideran las técnicas de elección para el tratamiento del FRA en pacientes críticos inestables<sup>342,343</sup>.

## INTRODUCCIÓN

Bellomo et al. publicaron una tabla de indicaciones al respecto<sup>344</sup>:

- Oliguria (<200ml/12h)
- Anuria
- Urea > 85 mg/dl
- Hiperpotasemia grave > 6,5 mEq/l
- Afectación de órganos secundaria a uremia
- Disnatremia grave > 160 ó < 115 mEq/l

Pero las TCDE en el paciente crítico no sólo sirven para la sustitución de la función renal alterada, sino también como terapia de soporte a otros órganos y sistemas<sup>345</sup>. Ya en la década de los 80 varios autores comienzan a detectar efectos beneficiosos de las TCDE que superan a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que las TCDE pueden influir favorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de FRA<sup>346-349</sup>.

Debido a que las TCDE permiten el aporte de nutrientes sin restricción de volumen, pueden suprimir el efecto de la malnutrición sobre la mortalidad de los pacientes críticos.

La acidosis láctica, frecuente en este tipo de enfermos, tiene un efecto adverso demostrado sobre la hemodinámica de los mismos. Datos experimentales sugieren que la hiperlactacidemia, independientemente de la acidosis, también ejerce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. Además, la acidosis influye significativamente sobre el estado catabólico de los pacientes con FRA<sup>350</sup>. La posibilidad que presentan las técnicas continuas de administrar ingentes cantidades de bicarbonato sin el riesgo de hipernatremia ni sobrecarga de fluidos, ha posibilitado su utilización para el manejo de la hiperlactacidemia y acidosis láctica<sup>351,352</sup>.

La eliminación neta de fluidos con la técnica, en pacientes hipervolémicos, puede mejorar el rendimiento cardíaco al inducir cambios en la precarga, conduciendo a un punto más adecuado en la curva de Starling<sup>353</sup>. Existen en la literatura comunicaciones de importante eliminación de fluidos en pacientes con insuficiencia cardíaca, manteniendo una estabilidad hemodinámica significativa e incluso mejorándola<sup>354,355</sup>. Además, el balance hídrico negativo puede tener también su influencia beneficiosa sobre el edema pulmonar intersticial y la presión hidrostática en la circulación pulmonar en pacientes con edema pulmonar cardiogénico refractario al tratamiento farmacológico, incluso en pacientes con SDRA, mejorando el intercambio gaseoso<sup>347,348</sup>.

Se pueden encontrar en la literatura algunas series cortas en las que las TCDE se utilizan en el tratamiento de la encefalopatía hepática del fallo hepático fulminante<sup>356</sup>, o en el manejo de la sobrecarga de volumen durante o en el postoperatorio del trasplante hepático<sup>357</sup>.

Se han utilizado con éxito también en intoxicaciones por drogas con tendencia a presentar un “efecto rebote” cuando son aclaradas rápidamente<sup>358,359</sup>.

Casi cualquier tipo de anormalidad electrolítica puede ser tratada con éxito combinando la técnica idónea con el líquido de reposición adecuado. Así, por ejemplo, las TCDE de alto volumen pueden contribuir en el control de las disnatremias graves en algunos pacientes críticos (hiponatremia del TCE severo, etc.)<sup>338,339,341</sup>.

También, la externalización de los circuitos extracorpóreos permite el enfriamiento o calentamiento de la sangre del paciente como tratamiento de la hipertermia o de la hipotermia graves y refractarias al tratamiento convencional. Así mismo, mediante el control de la temperatura del líquido de reposición podemos modificar la temperatura corporal. Autores tan prestigiados en este campo, como Ronco y Bellomo han introducido criterios de control de la temperatura entre las indicaciones de las TCDE en el paciente crítico<sup>344</sup>. Podrían, por ejemplo, facilitar la normo-hipotermia del paciente con TCE grave.

Un beneficio potencial adicional<sup>340</sup> se relaciona con el aclaramiento de sustancias circulantes de peso molecular medio-alto (0.5-50 KD) como los mediadores de inflamación (CK, eicosanoides, anafilotoxinas, etc.), y por tanto, con un posible efecto inmunomodulador.

De los datos disponibles se sabe que muchos mediadores pueden ser eliminados con las TCDE (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, fracciones del complemento, Factor Depresor Miocárdico, etc.). Y se ha demostrado que las macromoléculas se eliminan mejor por convección que por difusión. Las membranas de baja permeabilidad o bajo flujo son de pared fina y con poros de tamaño pequeño, lo que les confiere una gran capacidad difusiva, pero a la vez estas características condicionan que tengan un coeficiente de cribado muy bajo para las moléculas de peso molecular medio y alto, no permitiendo su extracción. Por contra, las membranas de alta permeabilidad o de alto flujo son de paredes gruesas y poros de gran tamaño, lo que permite un mayor transporte convectivo, y también que tengan un coeficiente de cribado mayor para las moléculas de peso molecular medio y alto, ofreciendo la posibilidad de depurar un amplio espectro de solutos hasta unos 50.000 Da, espectro en el que se encuentran muchos de estos mediadores inflamatorios<sup>337</sup>. Además, se tiene evidencia de que el aclaramiento de determinadas CK depende más de la adsorción que de la pura convección. Y también se ha demostrado

que esta adsorción aumenta con un tratamiento convectivo, en contraposición con un tratamiento difusivo, y con unas PTM crecientes<sup>360,361</sup>.

Usando una variedad de modelos animales<sup>362-365</sup> y estudios en humanos<sup>365,366</sup>, muchos investigadores han intentado demostrar las posibles ventajas de las técnicas continuas en la eliminación de mediadores inflamatorios. Estudios retrospectivos y no controlados han demostrado un beneficio en la hemodinámica y el intercambio gaseoso tras la instauración de la TCDE en varias situaciones clínicas, tales como shock cardiogénico refractario, shock séptico, SDRA y SDMO. Beneficio que no podría ser explicado, o lo hacía sólo en parte, por el impacto de la técnica sobre el balance hídrico<sup>346-349</sup>.

### **3.4.1.- SEPSIS Y HVVC**

De un tiempo a esta parte ha cobrado especial relevancia e interés entre la comunidad científica el potencial efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes sépticos debido a ese posible efecto inmunomodulador.

Los mediadores iniciales de la respuesta inflamatoria son las CK. Las CK son liberadas en una fase precoz del proceso de regulación al alza provocado por la inflamación, y a partir de ese momento mantienen un nivel bajo y mantenido de liberación a lo largo de todo el periodo de enfermedad aguda.

Las CK modulan la respuesta celular y el metabolismo local o paracrino. No obstante, cuando estas CK alcanzan el torrente circulatorio en cifras capaces de provocar una respuesta inmune celular sistémica, se desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica generalizada.

Se ha observado que más que los niveles máximos de cualquier CK específica, lo que va a determinar la evolución del cuadro es la elevación persistente de éstas<sup>367-369</sup>. Esta observación condujo inicialmente a la asunción errónea de que el SRIS reflejaba un estado proinflamatorio excesivo aislado. A pesar de ello, la expresión aumentada de las CK proinflamatorias es sólo una parte de la respuesta evolutiva a la enfermedad grave. Goldie et al.<sup>370</sup> y otros autores<sup>371</sup> demostraron que tanto las CK proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6 e IL-8) como las formas antiinflamatorias (antagonista del receptor de la IL-1, IL-10 y los receptores solubles I y II del TNF $\alpha$  respectivamente) coexisten en la circulación. Por tanto, se puede describir de forma más precisa la sepsis como una activación global de todos los procesos inflamatorios. Este hecho puede ser considerado como una forma maligna de inflamación intravascular, más que meramente la expresión



excesiva de unas sustancias simplemente pro o antiinflamatorias. Esta expresión paradójica en la sangre de especies moleculares pro y antiinflamatorias crea una cacofonía de ruido inmunológico no regulado en el interior del medio interno, que si se mantiene afecta a la capacidad de adaptación al estrés por parte del huésped.

Dado que durante la sepsis los dos procesos, pro y antiinflamatorios, están activos en la célula, y que los mediadores tanto pro como antiinflamatorios están presentes en el torrente sanguíneo, las células inmunoefectoras están recibiendo claramente mensajes mezclados. No obstante, la respuesta fenotípica resulta con frecuencia difícil de predecir, y la evaluación clínica del equilibrio exacto o la interacción entre estos dos procesos, con sus múltiples capas de retroalimentación, activación y control, resulta difícil, si no imposible<sup>372</sup>.

En resumen, se puede decir que la sepsis se caracteriza por la liberación de una gran cantidad de CK inflamatorias, metabolitos del ácido araquidónico, sustancias vasoactivas, agentes trombogénicos y otros mediadores biológicamente activos. Y existe un amplio cuerpo de datos experimentales que sugiere que estos mediadores y mecanismos neuroendocrinos deben estar envueltos en la patogénesis de la disfunción de órganos en la sepsis. Como por ejemplo, se ha demostrado que el TNF $\alpha$  juega un papel crucial en la patogénesis del shock séptico por Gram-negativos, mediando en un amplio espectro de respuestas del huésped a la endotoxemia<sup>373</sup>.

Así pues, el aumento de la expresión de estos mediadores aporta lógica a los abordajes basados en la purificación de la sangre, que tienen como objetivo reducir los niveles de todos los mediadores de la inflamación, tanto pro como anti, y que se hallan presentes en cantidades excesivas<sup>372</sup>. De manera que la eliminación simultánea de varios mediadores con un efecto más pronunciado sobre aquellos que se hallan a concentración más elevada, amortiguando de este modo al mismo tiempo el efecto proinflamatorio (reduciendo de este modo los efectos de permeabilización y parálisis vascular del endotelio) y el antiinflamatorio (manteniendo de este modo una cierta capacidad de respuesta de las células a la endotoxemia y a la bacteriemia, hecho que conduciría a una cierta preservación de la respuesta inmunológica), convertiría a la hemofiltración en una alternativa interesante para el tratamiento de la sepsis<sup>361</sup>.

#### Estudios experimentales en animales:

Los estudios de Grootendorst<sup>374-377</sup> en modelos porcinos de shock séptico en los que se aplican recambios superiores a 300 ml/Kg/h, demuestran un beneficio hemodinámico significativo, así como la eliminación de sustancias relacionadas con la

clínica del shock séptico en el ultrafiltrado, cuando se aplica un volumen de recambio suficiente.

Yekebas et al.<sup>378</sup> estudiaron un modelo porcino de pancreatitis y sepsis inducidas: el grupo sometido a HVVC mostró una mejoría del resultado final y de los parámetros hemodinámicos (más específicamente, de la inmunoparálisis inducida por la sepsis). La barrera de la mucosa intestinal resultó protegida, y por tanto, la hemofiltración de alto volumen (HFHV) previno la endotoxemia y la bacteriemia debidas a la transferencia transmucosa. Además, la HFHV redujo los niveles de TNF $\alpha$ , mejoró la secreción de CK *in vitro* por parte de los leucocitos polimorfonucleares estimulados por endotoxina, la expresión del antígeno MHC II por parte de los monocitos, y el estallido oxidativo y la fagocitosis llevada a cabo por los leucocitos polimorfonucleares, observaciones que apuntaban hacia una mejoría de la función inmune.

Rogiers y sus colaboradores, así como el grupo de Bellomo, utilizando sendos modelos de endotoxemia en perros, encuentra también una mejoría hemodinámica respecto al grupo control<sup>379,380</sup>.

Ullrich, en otro modelo de sepsis en cerdos, no observó un efecto significativo sobre el gasto cardiaco, la resistencia vascular sistémica o la PAM, pero la oxigenación, la Ppico y la complianza pulmonar mejoraron en comparación con los animales controles<sup>381</sup>.

Un estudio más reciente llevado a cabo por Sykora en un modelo porcino de peritonitis inducida compara el efecto de una dosis estándar de HVVC frente a una HFHV, y demuestran que la HFHV fue superior en la prevención del desarrollo de hipotensión. Sin embargo, ninguna de las dos diferentes dosis de HVVC fue capaz de revertir las alteraciones progresivas en las funciones microcirculacirculatorias, metabólicas, endoteliales y pulmonares, al menos durante el tiempo del estudio y la severidad del modelo<sup>382</sup>.

#### Estudios clínicos en humanos:

Braun y colaboradores<sup>383</sup>, en un estudio randomizado-controlado sobre 30 pacientes sépticos, encuentran una disminución significativa de los niveles plasmáticos de TNF $\alpha$ , IL-6 y Complejo Terminal del Complemento con el uso de TCDE.

Lonneman<sup>384</sup> también demostró un efecto beneficioso de la HFHV en el tratamiento de la sepsis sobre la función de los macrófagos, con recuperación de la capacidad para producir TNF $\alpha$  en respuesta a la exposición a la endotoxina, mostrando el potencial de las TDER como inmunomoduladoras celulares y humorales en la sepsis en los seres humanos.

Cole y su grupo investigador analizaron también el efecto de una HVVC precoz en las concentraciones plasmática de diversos mediadores humorales de la inflamación y la subsiguiente disfunción orgánica en pacientes sépticos. En su estudio la HVVC no se asoció con una reducción global de la concentración de ninguna de las CK plasmáticas estudiadas en comparación con el grupo control, y tampoco hubo diferencias entre el MODS medio calculado para los controles y los pacientes sometidos a HVVC. De manera que concluyen que el uso precoz de la HVVC a dosis estándar (“renal”) no reducía las concentraciones circulantes de las CK y anafilotoxinas estudiadas por ellos, y que se asocian al shock séptico o al fallo multiorgánico que sigue a la sepsis severa<sup>385</sup>.

En un estudio reciente observaron que tras el tratamiento con HVVC, los niveles plasmáticos de Interferón- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-10 e IL-13 en los pacientes sépticos disminuyó de forma significativa ( $p < 0.05$ ), mientras que los niveles de TNF $\alpha$  e IL-6 sólo disminuyeron levemente y sin significación estadística ( $p < 0.05$ ). La expresión del HLA-DR en los monocitos mejoró en los pacientes tratados con HVVC. Por el contrario, no se observaron cambios obvios en los pacientes control<sup>386</sup>.

En el estudio llevado a cabo por Ronco y colaboradores<sup>387</sup> el aumento progresivo de la dosis de tratamiento entre los grupos a estudio llevaba aparejado en los pacientes sépticos una tendencia a la mejoría de la supervivencia, que no se observó en la población general.

Gotloib y sus colaboradores<sup>348</sup> encuentran una mejoría en los parámetros hemodinámicos analizados en un reducido grupo con SDRA secundario a sepsis severa.

Honoré<sup>388</sup>, que evaluó los efectos de una HFHV y de corta duración, observó una tasa de supervivencia a los 28 días sensiblemente mayor entre un grupo de pacientes que denominó como respondedores y el grupo de no respondedores.

Oudemans VS et al.<sup>389</sup>, en un estudio prospectivo de cohortes, valoran el impacto de la HFHV sobre la mortalidad de sus pacientes críticos y encuentran una mortalidad significativamente menor a la prevista en todos los grupos pronósticos.

En otro estudio<sup>390</sup> en el que se analiza la evolución hemodinámica y la de varios mediadores inflamatorios en un grupo de pacientes con shock séptico y SDMO encuentran una mejoría significativa de la hemodinámica y una disminución de la concentración de varios mediadores inflamatorios analizados.

En el estudio de Joannes-Boyau y colaboradores<sup>391</sup> sobre un grupo de pacientes en shock séptico, se aprecia una mejoría hemodinámica significativa de los 24 pacientes,

así como una mejoría en la mortalidad de los mismos a los 28 días ( $p < 0.075$ ), en base a la mortalidad prevista.

Ratanarat y colaboradores<sup>392</sup> encuentran también un claro beneficio hemodinámico y de la supervivencia prevista en un grupo de 15 pacientes con sepsis grave empleando un pulso de 6-8h de altos flujos (85 ml/kg/h) seguido de un tratamiento estándar durante 16-18h (35 ml/kg/h).

Piccinni y colaboradores<sup>393</sup> en un grupo de pacientes en situación de shock séptico aprecian una mejoría hemodinámica y respiratoria significativas, así como en la supervivencia.

En otro estudio<sup>394</sup> sobre pacientes con un shock séptico refractario, de los 20 pacientes analizados, 11 de ellos (respondedores) presentaron una clara mejoría hemodinámica y en los niveles de lactato sérico; así como una supervivencia claramente superior a la de los pacientes no respondedores. En este mismo estudio los autores concluyen además que el tratamiento es factible y seguro.

Otros estudios más recientes observan igualmente una mejoría hemodinámica con disminución de la necesidad de vasopresores y una tendencia hacia un aumento en la diuresis de los pacientes. Sin embargo no encuentran diferencias en otros parámetros como por ejemplo el lactato, la  $PO_2/FiO_2$ , la evolución del LOD score, la duración de la VM, los días de estancia en UCI, o la mortalidad<sup>395,396</sup>.

Uno de los estudios con mejor diseño metodológico, y publicado recientemente, es el estudio DO-RE-MI<sup>397</sup>. Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico observacional llevado a cabo en 30 UCIs de 8 países en el que se evalúa una dosis más intensiva de TCRR ( $\geq 35$  ml/kg/h) frente a otra menos intensiva ( $< 35$  ml/kg/h). Al final de este estudio, tras el ajuste para múltiples variables, los datos no proporcionaron evidencia de un beneficio para la supervivencia con dosis mayores de reemplazo renal. Aunque el tratamiento más intensivo con las terapias de reemplazo renal se asoció con un efecto favorable en la estancia en UCI y la duración de la VM entre los supervivientes. Y el análisis del subgrupo de estos pacientes con sepsis mostró resultados similares (no hay asociación entre la dosis de TCRR y mortalidad en la UCI).

Finalmente, dos metaanálisis posteriores concluyen igual que estos estudios más recientes, que las altas dosis de las TCRR en el FRA no mejora la supervivencia de los pacientes o la recuperación de la función renal, ni en el conjunto de los pacientes, ni tampoco en subgrupos importantes de pacientes, incluyendo los pacientes con sepsis<sup>398,399</sup>.

Si se analizan todos estos estudios se puede ver como en modelos animales de shock séptico<sup>362-364</sup>, y también en algunos estudios clínicos retrospectivos y no controlados de shock séptico y SDMO<sup>346-348</sup>, las TCDE demostraron un beneficio en la hemodinámica, el intercambio gaseoso y el tiempo de supervivencia, beneficio que no podría ser explicado, o lo hacía sólo en parte, por el impacto de la técnica sobre el balance hídrico; también que el aclaramiento convectivo de varios mediadores fue demostrado, y como además la infusión de ultrafiltrado de animales sépticos sobre animales sanos provocaba un deterioro hemodinámico y respiratorio similar al observado en modelos de shock séptico<sup>377</sup>.

Pero por otro lado, un análisis más detallado nos muestra que los pocos estudios que sugieren una mejor supervivencia son o bien no controlados<sup>388,389</sup> o incluyen un número de pacientes muy pequeño<sup>361,400</sup>. Además, vemos como metaanálisis y estudios recientes con un mayor número de pacientes y un buen diseño metodológico no consiguen demostrar y otorgar a las TCRR un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre la mortalidad de los pacientes sépticos. Y también hay que considerar que, aunque la eliminación convectiva de multitud de mediadores inflamatorios con la HFHV es un hecho cierto en animales y experiencias clínicas en humanos, y pueden encontrarse mediadores inflamatorios en el filtrado o dializado de las técnicas continuas, estaría pendiente demostrar que esta eliminación produzca un descenso significativo en sus niveles séricos o que exista una mejoría clínica de la respuesta inflamatoria.

Ahora bien, dado que en lo que sí que coinciden la mayoría de los estudios es que las TCRR son un tratamiento factible y seguro, ante la importante evidencia actual sobre el papel de las moléculas inflamatorias en la sepsis y la capacidad de eliminación de éstas y de inmunomodulación de las TCRR son muchos los grupos de investigación que persisten en su empeño de llevar a cabo investigaciones para tratar de evaluar el efecto beneficioso de la HVVC sobre la sepsis a pesar de la ausencia de resultados positivos en relación con la mortalidad de la mayoría de los estudios recientes.

Para algunos autores existen todavía numerosas incógnitas en relación al tratamiento con HVVC que podrían justificar los resultados negativos obtenidos hasta el momento, y cuya respuesta ayudaría a conseguir un efecto positivo de estas TCRR en los pacientes con sepsis, en cuanto al pronóstico se refiere. De entre éstas, las más importantes y en las que más hincapié se hace en los estudios son la dosis administrada al paciente en relación a la dosis teórica pautada, y la dosis óptima de tratamiento. Y de hecho, en la actualidad se encuentra en marcha un estudio (estudio IVOIRE) que trata de comparar una HFHV > 70 ml/kg/h frente a una HVVC > 35 ml/kg/h<sup>401</sup>.

## INTRODUCCIÓN

E igualmente, otra cuestión en la que se está incidiendo mucho es en la adsorción como mecanismo de eliminación de moléculas inflamatorias, mecanismo que para algunos autores tendría un papel importante para algunas de ellas. Así, igualmente podemos encontrar estudios recientes que tratan de optimizar este mecanismo de eliminación, bien mediante el empleo de filtros con mayor capacidad de adsorción, bien mediante el empleo de técnicas acopladas de depuración y adsorción como la plasmafiltración con adsorción<sup>402,403</sup>.



# OBJETIVOS

---





## OBJETIVOS

### 1.- ANÁLISIS DE OBJETIVOS

Dentro de las enfermedades neurológicas, el TCE se sitúa en los primeros lugares tanto en frecuencia como en gravedad. El proceso básico del trauma es simple y a la vez complejo. En efecto, es simple porque no existe problema para establecer el diagnóstico etiológico y complejo por la patogénesis del trastorno cerebral inmediato y de los efectos tardíos que pueden complicar la lesión.

En las últimas tres décadas hemos asistido a importantes avances en los conocimientos fisiopatológicos del TCE, así como en nuestra capacidad para monitorizar en el laboratorio y a la cabecera del paciente múltiples variables fisiológicas. Sin embargo, en este tiempo se han producido escasos avances terapéuticos, y se admite que la disminución de la mortalidad es más una respuesta a la mejora en los cuidados críticos, las indicaciones quirúrgicas y la adherencia a las guías internacionales o locales que a la existencia de nuevos tratamientos<sup>55</sup>.

Si hacemos un análisis sintético de los conocimientos teóricos expuestos en la INTRODUCCIÓN de este trabajo veremos que:

- Por un lado, el síndrome de estrés es una respuesta relativamente estereotipada e innata que se ha desarrollado para coordinar la homeostasis y proteger al organismo durante el estrés agudo. Donde entendemos por homeostasis el complejo equilibrio dinámico que mantienen todos los organismos vivos, y por estrés un estado en el que la homeostasis está amenazada o se percibe que va a estarlo. El Sistema de Estrés tiene un papel principal en la coordinación de este proceso. Y los principales efectores de este Sistema de Estrés incluyen hormonas neuroendocrinas y neurotransmisores, pero también CK y otros factores inmunes<sup>1</sup>.

- Por otra parte, aunque el SNC se ha definido históricamente como un “órgano inmunológicamente privilegiado”, estudios recientes han revelado que el SNC es una fuente importante de mediadores inflamatorios<sup>63</sup>. Otros estudios, también recientes, relacionados con la neuroinflamación tras un TCE ponen de manifiesto el papel cada vez más predominante que se atribuye a estos fenómenos inflamatorios en la patogénesis del TCE<sup>134,135</sup>. Y en estrecha relación con estos fenómenos neuroinflamatorios se encuentran los fenómenos apoptóticos que se producen tras un TCE, y que complican la lesión cerebral. En la última década se comenzó a estudiar la posible implicación de la muerte por apoptosis en el daño cerebral agudo, tanto por TCE, como por hemorragia cerebral o ictus isquémico<sup>404</sup>. Es posible, por tanto, que en un futuro el uso de tratamientos que

## OBJETIVOS

permitan modular la respuesta inmune y la apoptosis sea una alternativa terapéutica válida en este tipo de pacientes.

- Por último, se sabe que muchos mediadores de la respuesta inflamatoria pueden ser eliminados con las TCDE. Y más concretamente se sabe que se eliminan mejor con las técnicas convectivas, como la HVVC. Por tanto, la HVVC podría tener un efecto inmunomodulador sobre esta respuesta inflamatoria<sup>340</sup>.

En base a estos conocimientos se establecieron las siguientes hipótesis y objetivos de trabajo:

## 2.- HIPÓTESIS

### **Hipótesis conceptual**

La HVVC es una técnica con una potencial capacidad inmunomoduladora y, por tanto, de influir en los procesos inflamatorios y apoptóticos que ocurren tras un TCE. De manera que la HVVC podría influir en la evolución y el pronóstico neurológico en un modelo experimental de TCE sin FRA en conejos.

### **Hipótesis operativa**

La HVVC mediante la eliminación de factores inflamatorios, la inmunomodulación y la influencia sobre los fenómenos apoptóticos puede tener un efecto favorable sobre la evolución y el pronóstico neurológico en un modelo experimental de TCE sin FRA en conejos.

### **Hipótesis nula**

El tratamiento con HVVC en un modelo experimental de TCE sin FRA en conejos no tiene un efecto favorable en su evolución y pronóstico neurológico.

## 3.- OBJETIVOS

### **Objetivo principal**

- Determinar si el tratamiento primario con HVVC en un modelo experimental de TCE sin FRA influye de forma favorable en la evolución y pronóstico neurológico.

## OBJETIVOS

### **Objetivos secundarios**

- Desarrollar un modelo experimental de TCE.
- Desarrollar un modelo de TCDE y HVVC.
- Desarrollar una escala de valoración neurológica.



# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.- TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un modelo experimental en conejos de TCE y HVVC y su relación con el pronóstico neurológico.

### 2.- MATERIAL

#### 2.1.- ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Como animales de experimentación se escogieron conejos (*Lagomorfo cuniculus*) de raza New Zealand White. Se utilizaron 32 conejos, ejemplares adultos hembras, con un peso comprendido entre los 3,6 Kg y los 6 Kg. Estos animales fueron suministrados por Granja Cunicula San Bernardo (Navarra).

La estabulación se realizó en el animalario de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Los factores ambientales y la manipulación de los animales se ajustaron a las indicaciones del Real Decreto 1201/2005 y a las recomendaciones de la Directiva Comunitaria sobre animales de experimentación (86/609/CEE): temperatura de 20-24°C, humedad relativa en torno al 50% y ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas.

Durante la experimentación los animales estuvieron estabulados siempre en jaulas individuales, fueron alimentados con una dieta estándar para la especie (Harlan Interfauna Ibérica; Barcelona) y dispusieron de agua *ad libitum*, siendo explorados diariamente por una veterinaria hasta el día del sacrificio.



## **2.2.- MATERIAL EMPLEADO PARA EL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO**

- Apósito Quirúrgico (Texpol® Textil Planas Oliveras, S.A., Manresa, España)
- Gasa estéril (TEGOSA, Toledo, España)
- Aguja intramuscular, 21G 1<sup>1/2</sup> - Nr.2, 0,8 x 40 mm (BD Microlance® 3, Becton Dickinson S.A., Huesca, España)
- Jeringuilla de 5 ml (BD Discardit® II Beckton Dickinson S.A., Huesca, España)
- Ketamina (Hidrocloruro) (Ketolar®, Parke-Davis, grupo Pfizer, Barcelona, España)
- Xilacina (Xilagesic 2%®, Laboratorios Calier, S.A., Barcelona, España)
- Rasuradora de pelo Oster GoldenA5
- Gel lubricante hidrosoluble (Sulky®, Laboratorios BOHM S.A., Madrid, España)
- Tubos endotraqueales de 3,5 mm de diámetro interno (Contour®, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland)
- Respirador (Engström eas 9019®, Datex-Ohmeda, GE Healthcare, Illinois, USA)
- Isoflorano (Isoflorano Inibsa®, Rhodia Organique Fine LTD, Bristol, UK)
- Monitor de función respiratoria (Datex Capnomac Ultima®, Datex-Engström, Helsinki, Finlandia)
- Monitor de saturación de O<sub>2</sub> (Ohmeda 3740®, Datex-Ohmeda, GE Healthcare, Illinois, USA)
- Catéter endovenoso 24G x 19 mm (3/4") (Venisystems® Abbocath®-T, Hospira, Donegal Town, Ireland)
- Suero salino fisiológico (Fresenius Kabi, Barcelona, España)
- Equipo para infusión endovenosa por gravedad (Perfusend®, Sendal, Cáceres, España)
- Set de monitorización de la TA (Exdyn- Combitrans Monitoring-Set®, B. Braun Medical AG, Emmenbrücke)
- Heparina sódica (Chiesi Farmaceutici, S.p.A., Parma, Italia)
- Monitor hemodinámico (Datex-Engström Cardiacap II®, Datex-Engström, Helsinki, Finlandia)

### **2.3.- MATERIAL EMPLEADO PARA EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO**

- Apósito Quirúrgico (Texpol® Textil Planas Oliveras, S.A., Manresa)
- Gasa estéril (TEGOSA, Toledo, España)
- Povidona iodada (Betadine®, Meda Pharma S.A.U., Madrid, España)
- Guantes estériles (Sempermed®, Semperit Technische Produkte Ges.m.b.H., Vienna, Austria)
- Hoja de bisturí estéril del número 24 (B. Braun Medical S.A., Tuttlingen, Alemania)
- Pinzas y tijeras quirúrgicas (REDA, Tuttlingen, Alemania)
- Calibre digital (Centigraff S.A., Barcelona, España)
- Berbiquí de mano y fresa de 2,5 mm de diámetro
- Catéter endovenoso 16G/1,7 x 50 mm (2") (Introcan®, B. Braun Medical, Melsungen, Alemania)
- Cera de huesos estéril (Ethicon INC, USA)
- Adhesivo estéril (2-Octyl Cyanoacrylate) (Dermabond®, Ethicon INC, USA)
- Fentanilo (Fentanest®, Kern Pharma, Terrasa, Barcelona)
- Equipo para infusión endovenosa por gravedad (Perfusend®, Sendal, Cáceres, España)
- Suero salino fisiológico (Fresenius Kabi, Barcelona, España)
- Inyector de contraste intravenoso (Inyectron 82M®, Medtron AG, Saarbrücken, Alemania)
- Seda Quirúrgica trenzada, recubierta, no absorbible, negra, de 3/0 (Silkam®, B. Braun Medical, Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania)

## **2.4.- MATERIAL EMPLEADO PARA EL PROCESO DE HEMOFILTRACIÓN VENO-VENOSA CONTINUA**

- Apósito Quirúrgico (Texpol® Textil Planas Oliveras, S.A., Manresa)
- Gasa estéril (TEGOSA, Toledo, España)
- Povidona iodada (Betadine®, Meda Pharma S.A.U., Madrid, España)
- Guantes estériles (Sempermed®, Semperit Technische Produkte Ges.m.b.H., Vienna, Austria)
- Hoja de bisturí estéril del número 24 (B. Braun Medical S.A., Tuttlingen, Alemania)
- Pinzas y tijeras quirúrgicas (REDA, Tuttlingen, Alemania)
- Catéter endovenoso 22G x 32 mm (1<sup>1/4</sup>" ) (Venisystems® Abbocath®-T, Hospira, Donegal Town, Ireland)
- Set de catéter de doble luz para hemofiltración 5F x 6 cm (DL5/6®, Baxter, IL, USA)
- Monitor de Hemofiltración (Aquarius®, Baxter, IL, USA)
- Hemofiltro (Aquamax® HF03, Baxter, IL, USA)
- Línea de hemofiltración y accesorios de hemofiltración (Haemotronic®, Advanced Medical Technologies, Washington, USA)
- Líquido de reposición para hemofiltración, hemodiálisis y hemodiafiltración (Accusol 35®, Baxter, IL, USA)
- Jeringuilla de 50 ml estéril (B. Braun Medical, Melsungen, Alemania)
- Suero salino fisiológico (Fresenius Kabi, Barcelona, España)
- Heparina sódica (Chiesi Farmaceutici, S.p.A., Parma, Italia)
- Equipo para infusión endovenosa para bomba (Microsend®, SENDAL, Cáceres, España)
- Llave de tres vías (Viasend®, SENDAL, Cáceres, España)
- Adrenalina (B. Braun Medical S.A., Tuttlingen, Alemania)
- Noradrenalina (B. Braun Medical S.A., Tuttlingen, Alemania)
- Seda Quirúrgica trenzada, recubierta, no absorbible, negra, de 3/0 (Silkam®, B. Braun Medical, Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania)

## **2.5.- MATERIAL EMPLEADO PARA EL SACRIFICIO Y LA EXTRACCIÓN DEL CEREBRO**

- Apósito Quirúrgico (Texpol® Textil Planas Oliveras, S.A., Manresa)
- Gasa estéril (TEGOSA, Toledo, España)
- Aguja intramuscular, 21G 1<sup>1/2</sup> - Nr.2, 0,8 x 40 mm (BD Microlance® 3, Becton Dickinson S.A., Huesca, España)
- Jeringuilla de 5 ml (BD Discardit® II Beckton Dickinson S.A., Huesca, España)
- Ketamina (Hidrocloruro) (Ketolar®, Parke-Davis, grupo Pfizer, Barcelona, España)
- Xilacina (Xilagesic 2%®, Laboratorios Calier, S.A., Barcelona, España)
- Jeringuilla de 10 ml (BD Discardit® II Beckton Dickinson S.A., Huesca, España)
- Tiopental sódico (Tiobarbital Braun®, B. Braun Medical, Barcelona, España)
- Sierra oscilante
- Pinza gubia (REDA, Tuttlingen, Alemania)
- Pinzas y tijeras quirúrgicas (REDA, Tuttlingen, Alemania)
- Formaldehído 4% (VWR International Eurolab S.L., Pensilvania, USA)
- Contenedor para la recogida de muestras clínicas (Deltalab S.L., Barcelona, España)

### 3.- MÉTODOS

Todos los métodos que se describen a continuación han sido depurados y puestos a punto por nuestro grupo investigador para el presente estudio, empleando para ello animales de experimentación de las mismas características que los que se emplearán en el resto del estudio.

El objetivo inicial del trabajo era estudiar la posible influencia de la HVVC en el pronóstico del TCE sin FRA. Para ello iniciamos un estudio experimental en animales en el que necesitábamos desarrollar un modelo de TCE y otro de HVVC, así como una escala de valoración neurológica para la evaluación de los animales a estudio y la comparación de resultados.

Se pensó que el animal ideal para ese fin sería el conejo por ser un animal suficientemente pequeño como para que su manejo fuera relativamente cómodo para los investigadores y factible para las características y posibilidades del animalario de la Unidad de Investigación del Hospital General de Albacete, centro en el que se llevó a cabo de forma íntegra el estudio.

#### 3.1.- PROTOCOLO ANESTÉSICO

El primer paso era pesar al conejo, y acto seguido se hacía una valoración neurológica basal del animal (*ver modelo de valoración neurológica*). Posteriormente ya se procedía a anestesiarlo.

El protocolo anestésico<sup>405,406</sup> en sí incluía, en primer lugar, la administración por vía intramuscular de ketamina a una dosis de 35 mg/kg y xilacina a razón de 7 mg/kg de manera que el animal quedara anestesiado manteniendo la respiración espontánea. Una vez que perdía el reflejo de estación se le rasuraban el cráneo, las orejas, la cola y ambas zonas inguinales.

Posteriormente procedíamos a la IOT “a ciegas” mediante un tubo endotraqueal pediátrico, sin balón, de 3,5 mm de diámetro interno, previamente lubricado, para ventilar de forma mecánica al conejo y mantener la anestesia con agentes inhalatorios.

Para el mantenimiento de la anestesia concretamente utilizamos isofluorano, sin asociar óxido nitroso, y con una fracción inspiratoria de oxígeno del 100%. Las dosis de isofluorano empleadas se modificaban en función de la respuesta clínica del animal y de los valores observados con la monitorización, con el objetivo de mantenerlo en coma anestésico tratando de mantener unos parámetros hemodinámicos dentro de los límites normales (las concentraciones administradas oscilaron entre 1% y 2%).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Tras la IOT, y durante todo el proceso posterior, se realizaba una vigilancia estrecha de la función respiratoria intentando mantener unos parámetros respiratorios dentro de la normalidad: se monitorizaba la  $\text{SatO}_2$  mediante pulsioximetría, así como el gas carbónico al final de la espiración ( $\text{EtCO}_2$ ), el volumen corriente ( $\text{Vol}_T$ ), la frecuencia respiratoria (FR) y las presiones máximas en la vía aérea ( $\text{Ppico}$ ).

Una vez intubado y conectado a la VM procedíamos a la canalización de la vena marginal de la oreja para la administración de fluidoterapia de mantenimiento, que se realizaba con suero salino fisiológico, así como de la arteria central de la oreja para una monitorización hemodinámica invasiva. Tanto la arteria central como la vena marginal de la oreja se canalizaban mediante catéteres intravenosos de 24G. A partir de este momento instaurábamos igualmente una monitorización continua durante todo el procedimiento tanto de la TA como de la frecuencia cardíaca (FC) del conejo.

Los valores hemodinámicos y ventilatorios que consideramos como normales, según la bibliografía consultada<sup>407,408</sup>, fueron:

- TA 100/70 mmHg (85) mmHg
- FC 180-300 lpm
- $\text{SatO}_2 > 90\%$
- $\text{EtCO}_2$  30-35 mmHg

MATERIAL Y MÉTODOS



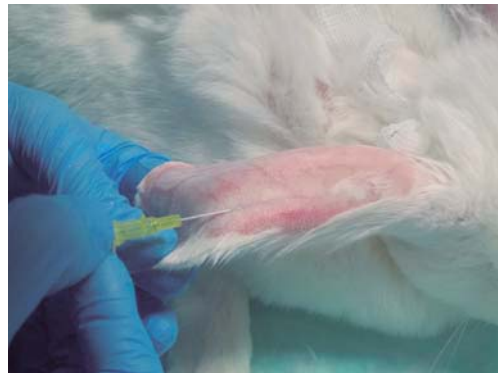
**Inyección intramuscular de anestésico**



**Rasurado del animal**



**Intubación orotraqueal**



**Canalización vascular periférica**



**Fluidoterapia, monitorización HD y conexión a VM**



**VM y monitorización**

### **3.2.- MODELO DE TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO**

Como modelo de TCE, basándonos en la bibliografía existente al respecto, elegimos un modelo de fluido-percusión lateral que, de todos los modelos de TCE existentes, es el que mejor reproduce el TCE clínico en humanos<sup>51</sup>.

Concretamente nos basamos en el modelo de TCE de McIntosh y cols. para desarrollar el nuestro propio, adaptándolo a nuestras necesidades y limitaciones<sup>318</sup>.

Para llevar a cabo el TCE, una vez anestesiado, monitorizado y conectado a la VM, colocábamos al conejo en decúbito prono y preparábamos un campo estéril en la zona del cráneo rasurado. Realizábamos una incisión en la piel, en la línea media, de un tamaño suficiente para que nos permitiese un buen campo quirúrgico, y disecábamos los tejidos de la cabeza hasta llegar al tejido óseo.

Seguidamente localizábamos con un calibre digital un punto en el hemisferio derecho del cráneo situado 16,5 mm caudal a la sutura anterior y 2,4 mm lateral a la sutura sagital, adaptando a las características de nuestro modelo el lugar de impacto descrito por McIntosh y cols. en el suyo. Este punto se correspondía de forma anatómica con la altura del canto posterior del ojo del conejo, y ligeramente lateral a la sutura sagital. Una vez localizado se realizaba un trépano utilizando un berbiquí de mano con una fresa de 2,5 mm, y a través del orificio del trépano colocábamos un catéter endovenoso de 16G. La longitud de este catéter se modificaba de forma que el cono quedara en contacto con el cráneo y el extremo distal de la cánula con la duramadre. Antes de introducir el catéter en el orificio se recubrían sus paredes con cera de hueso para tratar de disminuir el espacio libre entre la pared del cráneo y el catéter, intentando conseguir así una mayor estanqueidad. A continuación se realizaban pequeñas incisiones en el periostio del cráneo, se secaba bien la zona situada alrededor del orificio y se fijaba el catéter al cráneo del animal utilizando adhesivo estéril Dermabond®. Con todo esto lo que intentábamos era que el cráneo quedara nuevamente estanco y hermético para tratar de evitar la salida de fluido a través del orificio del trépano en el momento del impacto, y así asegurar que se produjera una PIC suficiente para producir un TCE relevante y similar entre todos los animales del estudio.

Para provocar el impacto y el TCE utilizábamos un inyector de contraste intravenoso que nos permitía la inyección de un volumen de fluido conocido a una velocidad constante y controlada. Mediante un sistema para infusión endovenosa se conectaba la jeringa del inyector de contraste al catéter endovenoso insertado a través del orificio del trépano. Y previo al impacto administrábamos fentanilo<sup>406</sup> a una dosis de 5µg/kg, con el fin de proporcionar analgesia al conejo y evitar así también movimientos



## MATERIAL Y MÉTODOS

bruscos que pudieran provocar una extubación o la pérdida de las vías canalizadas de forma accidental en el momento del TCE.

Al igual que en el modelo de McIntosh y cols. empleamos el suero salino fisiológico como fluido para el TCE. Pero éste, al igual que la mayoría de los descritos hasta la fecha, es un modelo en ratas, de manera que en primer lugar tuvimos que determinar el volumen idóneo de suero salino fisiológico a infundir que provocara una lesión cerebral clínicamente relevante y que a su vez no comprometiera la vida del animal de forma inmediata. Para ello, en las experiencias preliminares, administramos distintos volúmenes (10, 7, 5 y 3 ml) a distintos animales, a una velocidad de 7,5 ml/s, que era la máxima que nos permitía nuestro inyector, y observamos su respuesta clínica y evolución. De esta manera, finalmente concluimos que el volumen ideal para llevar a cabo nuestro estudio era de 5 ml.



**Trépano con berbiquí de mano**



**Orificio en cráneo**



**Abbocath en trépano**



**Dispositivo para el TCE**

### **3.3.- MODELO DE HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA**

Para el tratamiento con HVVC se colocaban la bolsa de líquido de reposición y de recogida del filtrado, el hemofiltro y las líneas de HVVC en el monitor, y posteriormente se purgaba todo el sistema.

Una vez a punto el monitor se canalizaba el catéter para hemofiltración. Para ello se colocaba al conejo en decúbito supino y se preparaba un campo estéril en la zona inguinal rasurada, generalmente en el lado derecho por comodidad del investigador. Se palpaba el latido de la arteria femoral y con una hoja de bisturí hacíamos una incisión en la piel siguiendo la dirección de este latido. A continuación se iban disecando planos hasta ver por transparencia, pero con claridad, la vena femoral. Se intentaba no disecar hasta el plano de la vena femoral para tratar que en caso de una punción fallida los tejidos interpuestos favorecieran la hemostasia y evitaran una pérdida de sangre excesiva que pudiera comprometer la vida del animal. Una vez localizada la vena femoral, se sujetaban los tejidos con una pinza quirúrgica para fijarla y se canalizaba con un catéter endovenoso de 20G. A través de este catéter, y tratando de actuar de forma rápida para intentar disminuir el sangrado a través del mismo, se introducía una guía metálica en la vena para, acto seguido, canalizarla mediante la técnica de Seldinger<sup>409</sup> con el catéter para hemofiltración. Finalmente se suturaba el catéter de hemofiltración al plano muscular para evitar la salida accidental del mismo durante la sesión, y se dejaba la herida quirúrgica abierta hasta el final de ésta.

En base a la bibliografía consultada<sup>60,211,387</sup> y a la experiencia acumulada durante el estudio, se decidió emplear el siguiente protocolo de tratamiento con HVVC:

- La dosis de HVVC fue de 45 ml/kg/h. La dosis fijada inicialmente en el proyecto fue de 35 ml/kg/h, pero dado que la máquina no permitía un ajuste más fino para pesos tan bajos, la dosis administrada finalmente fue de 45 ml/kg/h. Y la dosis de 35 ml/kg/h se estableció en base a la dosis más empleada en la clínica en el momento de iniciar el estudio, dosis a su vez basada en el estudio de Ronco y cols<sup>387</sup>.

- La pérdida neta de fluidos durante el tratamiento con HVVC se adaptó en cada caso, tratando de conseguir balances neutros durante el procedimiento para evitar la influencia de la fluidoterapia en el TCE y el edema post-TCE.

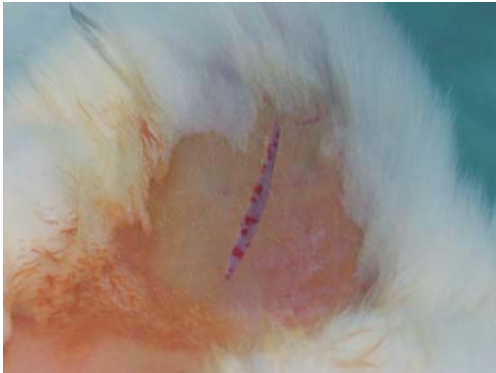
- La HVVC se llevó a cabo sin heparina. Igualmente, el purgado de la máquina se realizaba sin heparina. De esta manera, la HVVC se iniciaba mediante una conexión doble para disminuir al máximo la posible hipotensión del conejo, y se evitaba la administración de heparina tanto durante la conexión a la HVVC como durante el

## MATERIAL Y MÉTODOS

tratamiento. Con esto se intentaba evitar la influencia del anticoagulante en la posible hemorragia intracraneal post-TCE<sup>60,211</sup>.

- La duración de la sesión de HVVC fue de 1h 30' en todos los conejos. Esta duración se estableció porque en las experiencias preliminares se observó que era un tiempo límite en la mayoría de los casos para evitar la coagulación del sistema, con el consiguiente riesgo de no poder devolverle la sangre al conejo al final del tratamiento y, por tanto, de muerte.

- La infusión del líquido de reposición se realizaba en la modalidad pre-filtro. Así, al no emplear heparina durante el tratamiento, se intentaba disminuir el riesgo de coagulación del sistema y alargar el tratamiento efectivo.



**Incisión en zona inguinal**



**Detalle de la vena femoral**



**Vena femoral canalizada con catéter de HVVC**



**Montaje sistema HVVC**

### 3.4.- MODELO COMBINADO DE TCE Y HVVC

Una vez canalizada la vía femoral para la HVVC y puesto a punto el dispositivo para provocar el TCE (por este orden) se colocaba al conejo en decúbito prono y se le provocaba el traumatismo según el protocolo descrito arriba. Inmediatamente tras el impacto se colocaba al conejo en decúbito supino, se conectaba al sistema de HVVC y se iniciaba el tratamiento, también según el protocolo descrito anteriormente.

Este fue el modelo y el protocolo inicial diseñado para el estudio. No obstante, y a pesar de eso, en base a la experiencia que fuimos acumulando a lo largo del estudio se fueron confeccionando, aparte de éste, otros grupos de tratamiento con diferentes protocolos de HVVC y TCE (*ver grupos de estudio*):

- Ante los malos resultados iniciales en alguno de los animales tratados con HVVC tras el TCE, que no se correspondían con los resultados obtenidos en los grupos control de TCE y de HVVC por separado, se decidió realizar un grupo de tratamiento en el que la terapia con HVVC se llevó a cabo previo al TCE, buscando un posible efecto de acondicionamiento<sup>410,411</sup>.

- Ante la existencia de problemas de coagulación de la máquina de HVVC en alguna de las sesiones del estudio, se decidió llevar a cabo un grupo de tratamiento en el que se administraba heparina al sistema de HVVC para intentar disminuir el riesgo de coagulación del mismo, y así tratar de aumentar la continuidad de la terapia y la dosis total administrada. En este grupo de tratamiento el purgado del monitor de HVVC se hacía también con heparina. Y la reposición del líquido se hacía combinada en modo prefiltro y postfiltro, con el fin también de aumentar la eficacia del tratamiento. Evidentemente esto sólo se realizó en animales en los que la terapia de HVVC se utilizó como acondicionamiento, antes del TCE. Y en este caso, una vez finalizado el tratamiento de HVVC, y antes de provocar el TCE, se esperaba 2 veces el tiempo de eliminación de la heparina descrito en la bibliografía<sup>412,413</sup> para evitar la influencia de la misma en el sangrado intracraneal post-TCE.

- Independientemente del protocolo empleado se vio que en los conejos sometidos a HVVC se producía una hipotensión evidente que, además de dificultar el proceso de HVVC, podría tener influencia sobre el TCE. Así pues, a algunos de los conejos de los diferentes subgrupos de tratamiento se les administró durante el proceso de HVVC una perfusión de drogas vasoactivas (Adrenalina y/o Noradrenalina) para intentar mantener una TA adecuada<sup>414-418</sup>. En estos animales se fijó un objetivo de al menos una PAM 45 mmHg y se administraron dosis de drogas vasoactivas a demanda para tratar de conseguir dicho objetivo.

### 3.5.- MODELO DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA

Para la evaluación clínica de los animales, en función de nuestra experiencia y de la bibliografía consultada<sup>318,419</sup>, desarrollamos una ESCALA DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA que incluía 5 parámetros:

- capacidad para saltar y/o orientarse en alto
- capacidad para deambular
- evaluación del reflejo de separación de los dedos de las patas que se produce cuando se eleva bruscamente al conejo del suelo (toe spread)
- reflejo de estación, es decir, la resistencia del animal a la pulsión lateral
- capacidad para mantenerse sobre un plano inclinado a 15° sin caerse

Cada uno de estos ítems se puntuaba por separado de 0 a 2 puntos, de manera que la puntuación máxima era de 10 puntos. Y según esta puntuación dividíamos a los conejos a estudio en uno de estos tres grupos de gravedad:

- TCE severo: 0 a 3 puntos
- TCE moderado: 4 a 7 puntos
- TCE leve: 8 a 10 puntos

Esta evaluación neurológica del conejo se realizaba en tres momentos distintos:

- Previo al TCE, es decir, en el conejo sano
- Tras el TCE o tras la terapia con HVVC, según el caso
- A las 24 horas del TCE

Para el estudio clínico de la lesión neurológica se decidió establecer un periodo de observación de los conejos de 24h en base a nuestras experiencias preliminares. En éstas observamos que los primeros conejos sometidos a un TCE, a pesar de tener puntuaciones de TCE grave según la escala desarrollada por nosotros, a las 48-72 horas habían recuperado una situación clínica neurológica prácticamente normal; y era a las 24 horas cuando mayor era la sintomatología de alteración neurológica.

Aparte de estos parámetros objetivos, atendiendo a la experiencia obtenida con los animales controles para el TCE, se recogieron también otros datos clínicos, que se definieron como CLÍNICA NEUROLÓGICA ACOMPAÑANTE, en un intento de sacar el máximo rendimiento a la valoración neurológica y a nuestro proyecto.:

- Reacción clínica al impacto
- Alteración motora de las patas
- Capacidad para mantener la cabeza erguida

## MATERIAL Y MÉTODOS

-Consumo de agua a las 24h, que es un dato indirecto del estado general del animal, ya que los conejos son animales que ingieren una gran cantidad de agua diaria

-Pérdida de peso a las 24h tras el TCE, que es un dato indirecto del consumo de alimentos, y por tanto, del estado general igualmente.

Para la evaluación de nuestro trabajo, una vez recopilados y analizados los datos obtenidos durante el mismo, en base a todos estos ítems de valoración neurológica, y también a la respuesta hemodinámica de los conejos:

1.- Para la evaluación del modelo de TCE se consideró una respuesta positiva al TCE cuando los conejos presentaban al menos dos de los siguientes:

- Alteraciones hemodinámicas positivas, que se consideraban como tal cuando se observaba una desviación de la TA y la FC de al menos el 10% de la basal previa al TCE. En la mayoría de las ocasiones se observaba HTA y taquicardia, aunque también se consideraba positiva cuando lo que se producía era una hipotensión y una bradicardia.

- Reacción clínica positiva en el momento del TCE, que consistía en un movimiento como de retirada al dolor, de la cabeza en la mayoría de las ocasiones, y de todo el cuerpo en alguna ocasión.

- Clínica neurológica tras el TCE y a las 24 horas de evolución. Esta clínica consistía en trastornos motores de las patas, que generalmente afectaban a las delanteras causando una paraparesia, adoptando éstas una posición en cruz, pero que en alguna ocasión afectaba también a las patas delanteras y traseras homolaterales causando una hemiparesia; y también en una alteración motriz de la cabeza, presentando los conejos dificultad para mantenerla erguida, desviando la mirada y la cabeza hacia el lado homolateral de la lesión cerebral. Generalmente esta clínica era algo más leve tras 24 horas de evolución que inmediatamente tras el golpe.

- Alteración de los ítems de la escala de valoración neurológica respecto al basal, también inmediatamente tras el golpe y a las 24 horas. Aquí también la puntuación era algo mejor a las 24 horas que tras el traumatismo.

- Un consumo de agua inferior al normal en un conejo.

- Una pérdida de peso a las 24 horas de evolución, que sugiere una ausencia en el consumo de alimentos, o un consumo mínimo.

Y por contra, una respuesta negativa se consideraba cuando el conejo no presentaba al menos dos de estos factores.

2.- Para la evaluación de la hipótesis de nuestro trabajo se decidió valorar la evolución tanto de la puntuación de la escala de valoración como la clínica neurológica.

### 3.6.- PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

A las 24 horas del TCE, y tras hacer una valoración clínica del conejo (valoración neurológica, valoración del consumo de agua y valoración del peso como se ha comentado con anterioridad), se le anestesiaba por vía intramuscular con ketamina a una dosis de 50 mg/kg y xilacina a razón de 10 mg/kg de manera que el animal quedara anestesiado manteniendo la respiración espontánea.

Una vez anestesiado el conejo se sacrificaba por medio de una inyección intracardiaca con tiopental sódico (500 mg diluidos con 20 ml de suero salino fisiológico para evitar el dolor por la inyección de tiopental).

Acto seguido se hacía una craniectomía y se quitaban los huesos del cráneo del conejo con ayuda de un sierra oscilante y una pinza gubia, tratando de no lesionar el cerebro subyacente. Y una vez expuesto, el encéfalo se extraía con sumo cuidado con ayuda de material quirúrgico, para sacarlo de forma íntegra, y se introducía en un bote con formol para su conservación.

Una vez extraídos, los cerebros eran sometidos a un estudio anatomopatológico. Estos estudios se realizaron en colaboración con el servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, y el responsable de los mismos desconocía en todo momento los procesos a los que había sido sometido el conejo durante la sesión experimental.

Inicialmente se hacía un estudio macroscópico con descripción de las lesiones observadas, y posteriormente se procedía a hacer preparaciones con cortes finos teñidos con hematoxilina-eosina para su estudio microscópico.

Lo que se comparó de unos animales a otros fue:

- *a nivel macroscópico*, la presencia o no de lesión en la zona del impacto, así como las características de ésta, la presencia de hemorragia y la consistencia del cerebro como reflejo indirecto del edema cerebral.

- *a nivel microscópico*, la presencia o no y el tipo de hemorragia (siguiendo el modelo de McIntosh<sup>318</sup>), las características de la zona de lesión, la reacción inflamatoria local y/o a distancia, y la presencia o no de edema y sus características.

Preparación de las muestras: El proceso y tinción de las muestras del tejido cerebral se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete siguiendo el protocolo habitual de tinción con hematoxilina-eosina.

Básicamente se siguieron los siguientes pasos:

- Tras meter el tejido cerebral en formol al 40%, al menos 48h, se realizaron cortes seriados de unos 2 mm de espesor que fueron incluidos en "cassettes".

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Posteriormente éstos eran llevados al procesador de muestras en el que se hacían pasar por distintas sustancias (formol, tolueno, xiloles, agua, parafina) siguiendo un programa predeterminado cuya duración era de 8 horas.

- Seguidamente se llevaban al dispensador de parafina en el que eran incluidos en bloques que, tras enfriar en el congelador, pasaban al microtomo donde se realizaban cortes de 2  $\mu\text{m}$  de espesor.

- Los restos de parafina se eliminaban calentando las muestras en una estufa Pasteur a 55°C durante media hora y bañándolas después en xiloles, y más tarde en alcoholes de graduación decreciente para hidratarlas.

- En este momento se realizaban las tinciones, primero con hematoxilina y luego con eosina, dando un lavado de agua entre ambas. Luego se hacían pasar las muestras por alcoholes de graduación creciente para deshidratar y por xiloles para lavar.

- Por último se le aplicaba un bálsamo sobre los portaobjetos y se cubrían con cubreobjetos

### **3.7.- MÉTODO ESTADÍSTICO**

Todas las variables analizadas fueron cualitativas, y se compararon entre grupos mediante un análisis de tablas 2 x 2 de contingencia, aplicando el Test Exacto de Fisher de 2 colas, mediante el programa estadístico GraphPad (<http://graphpad.com/quickcalcs/contingency2/>).



#### **4.- GRUPOS DE ESTUDIO**

Los animales a estudio se dividieron inicialmente en 2 grandes grupos, el grupo control, y el grupo experimental. Posteriormente, además, previo a someter a los conejos con TCE al tratamiento con HVVC se decidió definir un grupo control de esta terapia. Y también definir un grupo control de perfusión de drogas vasoactivas y un grupo control de HVVC y perfusión de drogas vasoactivas, ya que, como se ha explicado anteriormente, en un momento determinado se decidió administrar a los conejos a estudio noradrenalina y/o adrenalina para tratar de mantener cifras normales de TA durante la terapia con HVVC.

##### **4.1.- GRUPO CONTROL TCE**

El grupo control del TCE incluyó a aquellos conejos que únicamente fueron sometidos a un TCE, sin aplicarles posteriormente ningún otro tipo de proceso o terapia. Este grupo estuvo integrado por 12 conejos.

##### **4.2.- GRUPO CONTROL HVVC**

En este grupo se incluyeron a 2 conejos a los que únicamente se les aplicó la terapia de HVVC, sin asociarles ningún otro tipo de tratamiento o proceso.

##### **4.3.- GRUPO CONTROL PERFUSIÓN DE DROGAS VASOACTIVAS**

Fue 1 conejo al que se le administró una perfusión de drogas vasoactivas sin someterlo a ningún otro tipo de proceso.

##### **4.4.- GRUPO CONTROL HVVC + DROGAS VASOACTIVAS**

Son 4 los conejos que incluyeron este grupo, y a los que se les sometió a una terapia con HVVC, durante la cual se les administró una perfusión continua de drogas vasoactivas.

##### **4.5.- GRUPO EXPERIMENTAL**

En el grupo experimental se incluyeron a todos los animales a los que además de al TCE se les sometió a una terapia con HVVC. Este grupo estuvo formado por 13 conejos.

Pero ya se ha explicado que como consecuencia de los resultados que fuimos obteniendo durante el desarrollo del estudio se fueron confeccionando diferentes grupos de tratamiento con diferentes protocolos de HVVC y TCE.

Así, por un lado, el grupo experimental se dividió en otros 2 subgrupos. Por un lado se definió un subgrupo de conejos a los que se les sometió a la terapia de HVVC tras el TCE, a modo de tratamiento, y otro subgrupo a cuyos integrantes se les sometió a esta terapia antes de provocarles el TCE, buscando un efecto de preconditionamiento en ellos:

#### **4.5.1- GRUPO TCE + HVVC**

En este subgrupo se incluyeron 8 conejos a los que se les sometió a HVVC tras el TCE.

#### **4.5.2.- GRUPO HVVC + TCE**

Este subgrupo estuvo conformado por aquellos animales a los que se les aplicó la terapia de HVVC antes de provocarles el TCE. En él se incluyeron 5 animales.

Además, aparte de estos grupos definidos de forma inicial para el desarrollo del estudio, posteriormente, durante el análisis de resultados, se agruparon diversos hallazgos de conejos pertenecientes a diferentes grupos de estudio, definiéndose así otros, principalmente para el análisis del modelo de TCE, el modelo de HVVC y la escala de valoración neurológica, objetivos secundarios del proyecto (*ver objetivos*):

#### **4.6.- GRUPO TCE**

En este grupo incluimos a todos aquellos conejos a los que se les provocó un TCE, independientemente de que además se les sometiera a algún otro tipo de terapia o proceso. Este grupo está formado por 25 conejos.

A su vez, se definieron otros 2 subgrupos dentro de éste en función de la respuesta de estos conejos al TCE:

##### **4.6.1.- Grupo TCE positivo**

Está integrado por 21 conejos del Grupo TCE que presentaron una respuesta positiva al TCE.

##### **4.6.2.- Grupo TCE negativo**

En él incluimos a los 4 conejos del Grupo TCE con una respuesta negativa al TCE.

#### **4.7.- GRUPO HVVC**

En este grupo se incluyeron todos aquellos conejos a los que se les aplicó la terapia de HVVC, sin que ésta estuviera influenciada por el TCE. Así pues este grupo está compuesto por 11 conejos que se hemofiltraron sin provocarles un TCE, o bien que lo hicieron previamente a causarles el traumatismo.

Al igual que el Grupo TCE, dentro de éste se definieron otros 4 subgrupos en función de si durante la terapia con HVVC se administraron drogas vasoactivas o no a los animales, o si durante la misma se empleó o no heparina:

##### **4.7.1.- Grupo HVVC sin drogas vasoactivas**

Este subgrupo estuvo formado por 5 conejos a los que no se les administraron drogas vasoactivas durante la terapia con HVVC.

##### **4.7.2.- Grupo HVVC con drogas vasoactivas**

En este subgrupo incluimos a 6 conejos a los que sí se les administraron drogas vasoactivas durante el tratamiento con HVVC.

##### **4.7.3.- Grupo HVVC sin heparina**

Este subgrupo incluyó a aquellos animales en los que el proceso de HVVC se llevó a cabo sin administración de heparina. Fueron 8 animales los que formaron este grupo.

##### **4.7.4.- Grupo HVVC con heparina**

En este subgrupo se incluyeron 3 animales a los que se les administró heparina durante el tratamiento con HVVC.

# RESULTADOS

---



## RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados relativos a los modelos de TCE, HVVC y a la escala de valoración neurológica (objetivos secundarios del estudio), así como los resultados relativos al efecto de la HVVC sobre el TCE (objetivo primario) (*ver objetivos*).

### 1.- MODELO DE TCE EN CONEJO

#### 1.1.- GRUPO CONTROL TCE

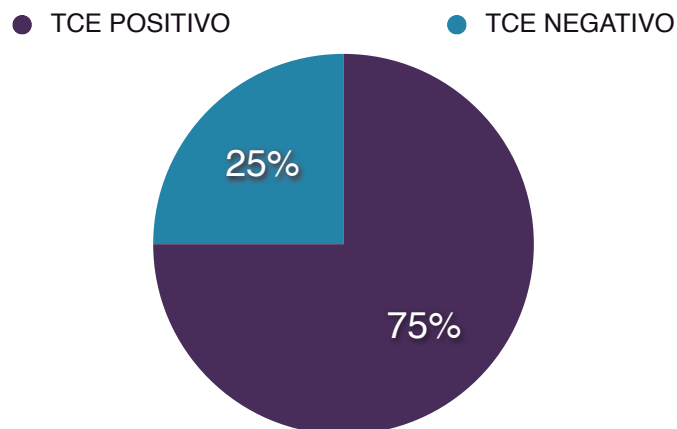
Son 12 los conejos que integran este grupo.

De los 12, 9 presentaron un TCE positivo y tres de ellos un TCE negativo (*ver material y métodos*). De los 9 con un TCE positivo, 1 no pudo ser extubado y se dejó intubado durante 24 horas, y otros 2 murieron poco después del traumatismo. En los 3 animales con un TCE negativo se observó el reflujo de suero salino fisiológico a través del trépano en el momento del traumatismo.

Vemos pues que el 75% de los conejos presentaron una respuesta positiva al TCE, de los cuales un 22% murieron, y un 25% una respuesta negativa (*Fig. 12*).

**Fig. 12** Respuesta al TCE

	TCE POSITIVO	TCE NEGATIVO
CONTROL TCE	9	3



**1.1.1.- Cambios en la TA**

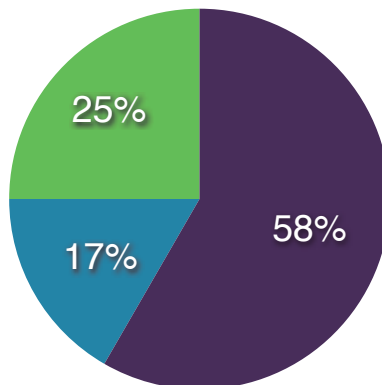
De los 12 conejos del Grupo Control TCE, los 9 con respuesta positiva al TCE presentaron cambios en la TA tras el traumatismo, de los cuales 7 experimentaron una HTA y 2 una hipotensión arterial; y los 3 restantes, con respuesta negativa al TCE, no presentaron cambios (Fig. 13).

**Fig. 13** Cambios en la TA

**Fig. 13a** Respuesta de la TA tras el TCE

	HTA	Hipotensión	Sin cambios
CONTROL TCE	7	2	3

● HTA      ● Hipotensión      ● Sin cambios

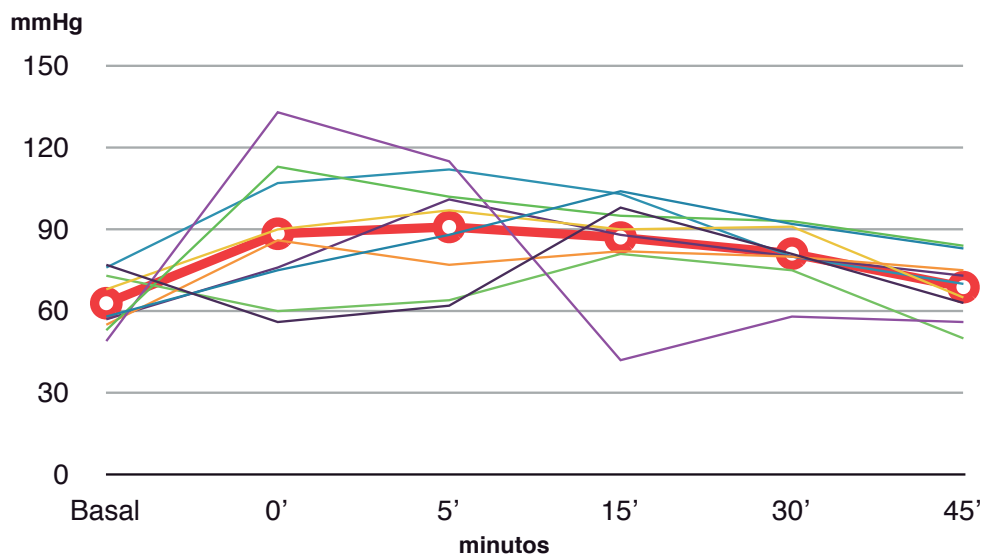


RESULTADOS

Fig. 13b Evolución de la TAS (mmHg). Conejos 1-9

	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 1	77	56	62	98	81	63
Conejo 2	58	75	88	104	92	83
Conejo 3	53	113	102	95	93	84
Conejo 4	49	133	115	42	58	56
Conejo 5	55	86	77	82	80	75
Conejo 6	68	90	97	90	91	65
Conejo 7	57	76	101	88	80	73
Conejo 8	76	107	112	103	80	70
Conejo 9	73	60	64	81	75	50
<b>MEDIA</b>	<b>62,9</b>	<b>88,4</b>	<b>90,9</b>	<b>87,0</b>	<b>81,1</b>	<b>68,8</b>
<b>+ SD</b>	<b>+/- 10,7</b>	<b>+/- 25,3</b>	<b>+/- 19,5</b>	<b>+/- 18,8</b>	<b>+/- 10,8</b>	<b>+/- 11,5</b>

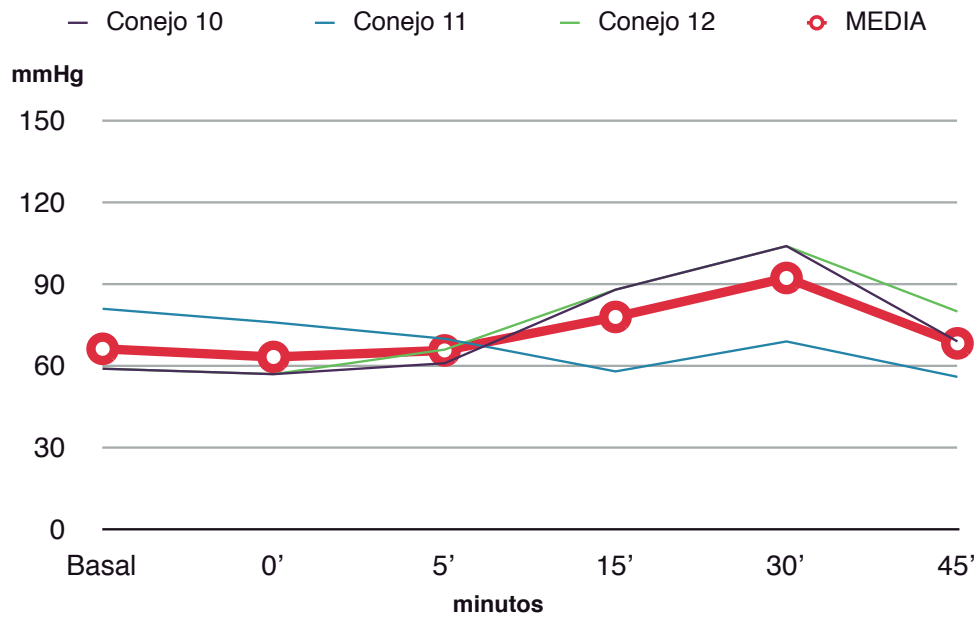
— Conejo 1 — Conejo 2 — Conejo 3 — Conejo 4 — Conejo 5 — Conejo 6  
 — Conejo 7 — Conejo 8 — Conejo 9 ○ MEDIA





**Fig. 13c** Evolución de la TAS (mmHg). Conejos 10-12

	<b>Basal</b>	<b>0'</b>	<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>45'</b>
Conejo 10	59	57	61	88	104	69
Conejo 11	81	76	70	58	69	56
Conejo 12	59	57	66	88	104	80
<b>MEDIA + SD</b>	<b>66,3 +/- 12,7</b>	<b>63,3 +/- 11,0</b>	<b>65,7 +/- 4,5</b>	<b>78,0 +/- 17,3</b>	<b>92,3 +/- 20,2</b>	<b>68,3 +/- 12,0</b>

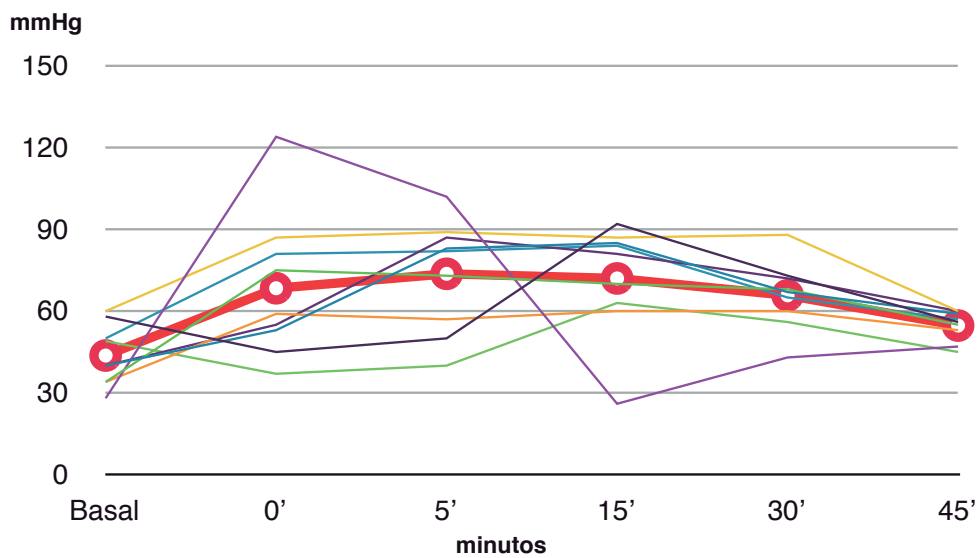


RESULTADOS

Fig. 13d Evolución de la TAD (mmHg). Conejos 1-9

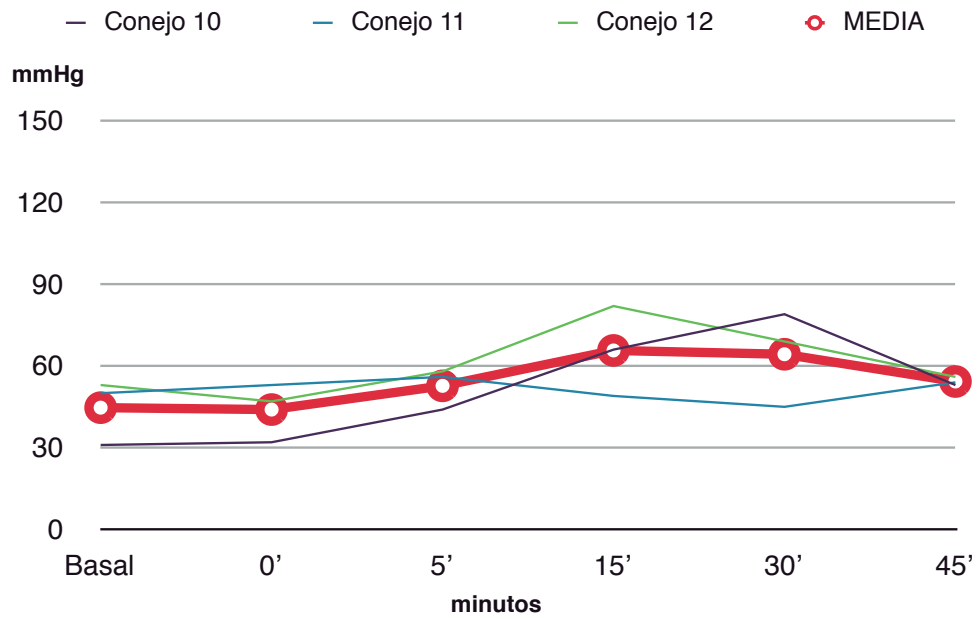
	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 1	58	45	50	92	73	56
Conejo 2	40	53	83	85	67	59
Conejo 3	34	75	73	70	68	55
Conejo 4	28	124	102	26	43	47
Conejo 5	34	59	57	60	60	53
Conejo 6	60	87	89	87	88	60
Conejo 7	40	55	87	81	72	60
Conejo 8	50	81	82	84	65	57
Conejo 9	49	37	40	63	56	45
<b>MEDIA + SD</b>	<b>43,7 +/- 11,2</b>	<b>68,4 +/- 26,6</b>	<b>73,7 +/- 20,4</b>	<b>72,0 +/- 20,5</b>	<b>65,8 +/- 12,4</b>	<b>54,7 +/- 5,5</b>

— Conejo 1 — Conejo 2 — Conejo 3 — Conejo 4 — Conejo 5 — Conejo 6  
 — Conejo 7 — Conejo 8 — Conejo 9 ○ MEDIA



**Fig. 13e** Evolución de la TAD (mmHg). Conejos 10-12

	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 10	31	32	44	66	79	53
Conejo 11	50	53	56	49	45	54
Conejo 12	53	47	58	82	69	56
<b>MEDIA + SD</b>	<b>44,7 +/- 12,0</b>	<b>44,0 +/- 10,8</b>	<b>52,7 +/- 7,6</b>	<b>65,7 +/- 16,5</b>	<b>64,3 +/- 17,5</b>	<b>54,3 +/- 1,5</b>



RESULTADOS

**1.1.2.- Cambios en la FC**

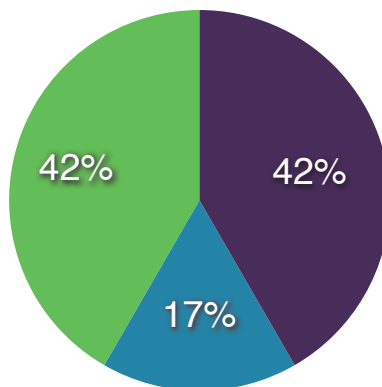
De los 9 conejos con respuesta positiva al TCE, 7 sufrieron cambios en la FC (5 presentaron una taquicardia y 2 una bradicardia), mientras que los otros 2 no. Los 3 conejos con respuesta negativa al TCE tampoco experimentaron alteraciones de la FC (Fig. 14).

**Fig. 14** Cambios en la FC

**Fig. 14a** Respuesta de la FC tras el TCE

	Taquicardia	Bradicardia	Sin cambios
CONTROL TCE	5	2	5

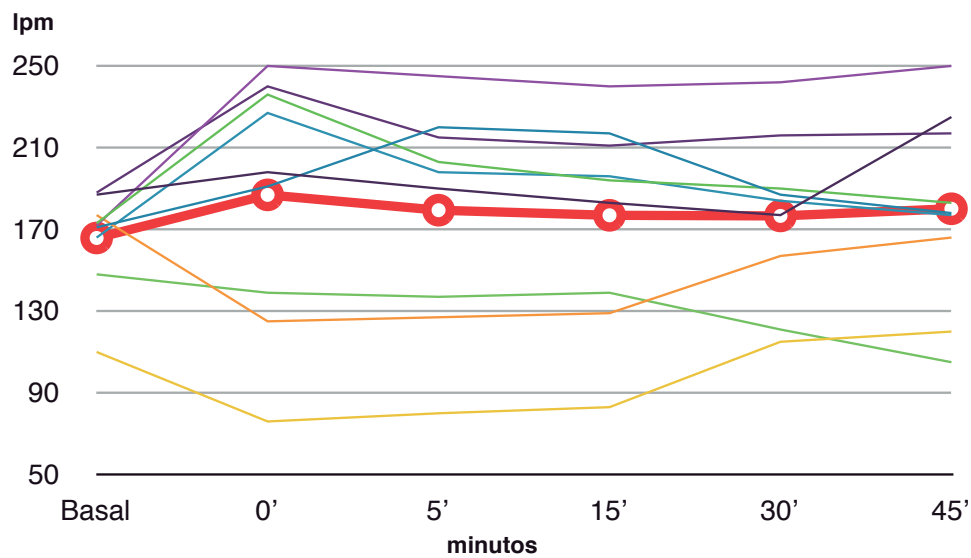
● Taquicardia      ● Bardicardia      ● Sin cambios



**Fig. 14b** Evolución de la FC (lpm). Conejos 1-9

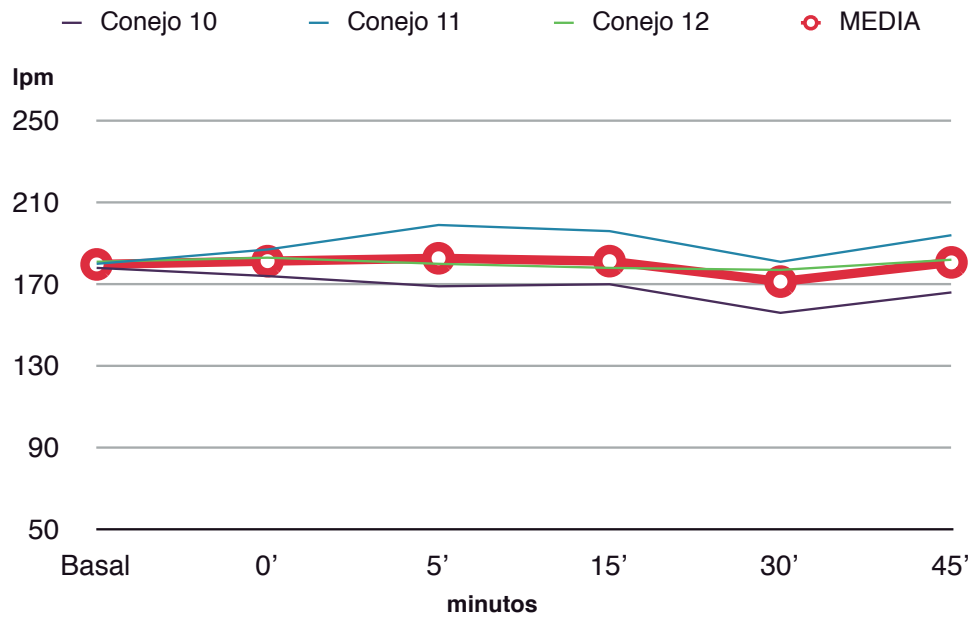
	<b>Basal</b>	<b>0'</b>	<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>45'</b>
Conejo 1	187	198	190	183	177	225
Conejo 2	171	191	220	217	187	178
Conejo 3	173	236	203	194	190	183
Conejo 4	172	250	245	240	242	250
Conejo 5	177	125	127	129	157	166
Conejo 6	110	76	80	83	115	120
Conejo 7	188	240	215	211	216	217
Conejo 8	166	227	198	196	184	177
Conejo 9	148	139	137	139	121	105
<b>MEDIA</b>	<b>165,8</b>	<b>186,9</b>	<b>179,4</b>	<b>176,9</b>	<b>176,6</b>	<b>180,1</b>
<b>+ SD</b>	<b>+/- 24,0</b>	<b>+/- 60,6</b>	<b>+/- 53,2</b>	<b>+/- 50,0</b>	<b>+/- 41,0</b>	<b>+/- 47,1</b>

— Conejo 1    — Conejo 2    — Conejo 3    — Conejo 4    — Conejo 5    — Conejo 6  
 — Conejo 7    — Conejo 8    — Conejo 9    ○ MEDIA



**Fig. 14c** Evolución de la FC (lpm). Conejos 10-12

	<b>Basal</b>	<b>0'</b>	<b>5'</b>	<b>15'</b>	<b>30'</b>	<b>45'</b>
Conejo 10	178	174	169	170	156	166
Conejo 11	180	187	199	196	181	194
Conejo 12	181	183	180	178	177	182
<b>MEDIA +SD</b>	<b>179,7 +/- 1,5</b>	<b>181,3 +/- 6,7</b>	<b>182,7 +/- 15,2</b>	<b>181,3 +/- 13,3</b>	<b>171,3 +/- 13,4</b>	<b>180,7 +/- 14,0</b>



### 1.1.3.- Alteraciones neurológicas

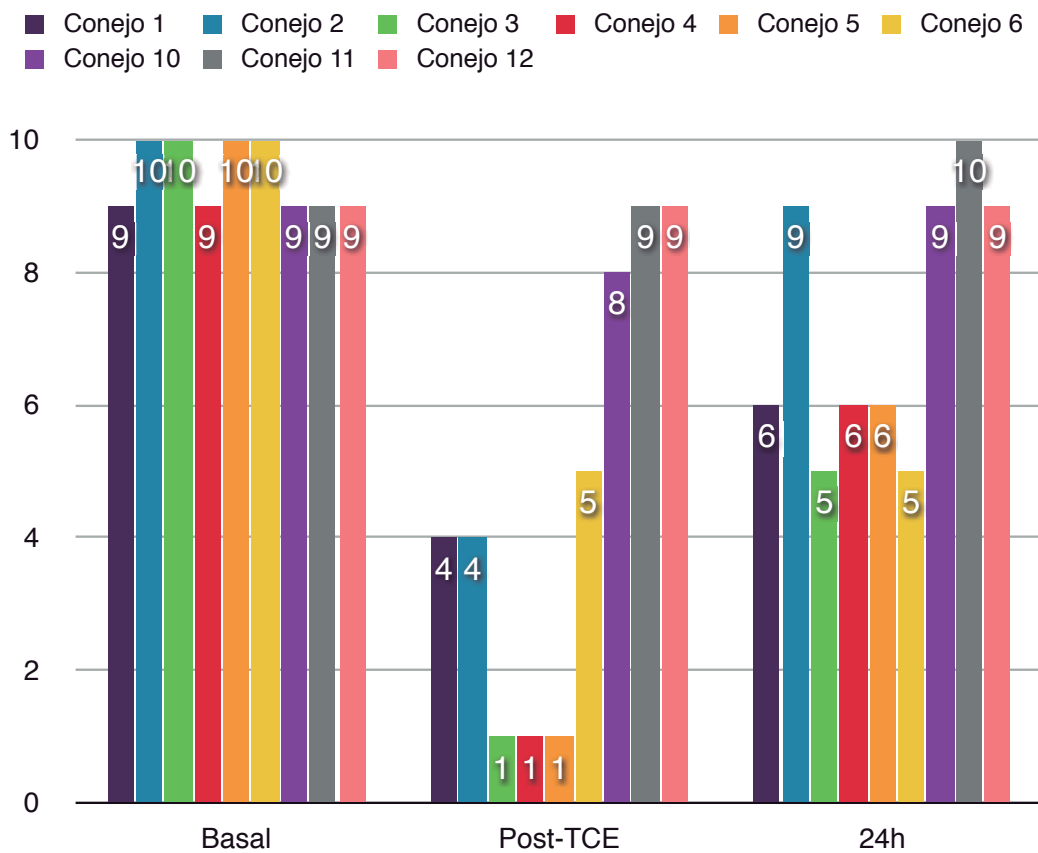
De los 12 conejos del grupo control, a 3 de ellos con un TCE positivo no se les pudo hacer un examen neurológico post-TCE, ya que, como se ha comentado antes, 2 de ellos murieron poco después del TCE y otro no pudo ser extubado antes del sacrificio.

#### 1.1.3.1.- Escala de Valoración Neurológica

De los 9 conejos evaluados, los 6 con una respuesta positiva al TCE presentaron una alteración del test neurológico inmediatamente tras el impacto: 3 de ellos experimentaron un TCE severo, y otros 3 un TCE moderado; los otros 3, con respuesta negativa al TCE, no presentaron alteración en la puntuación de la escala.

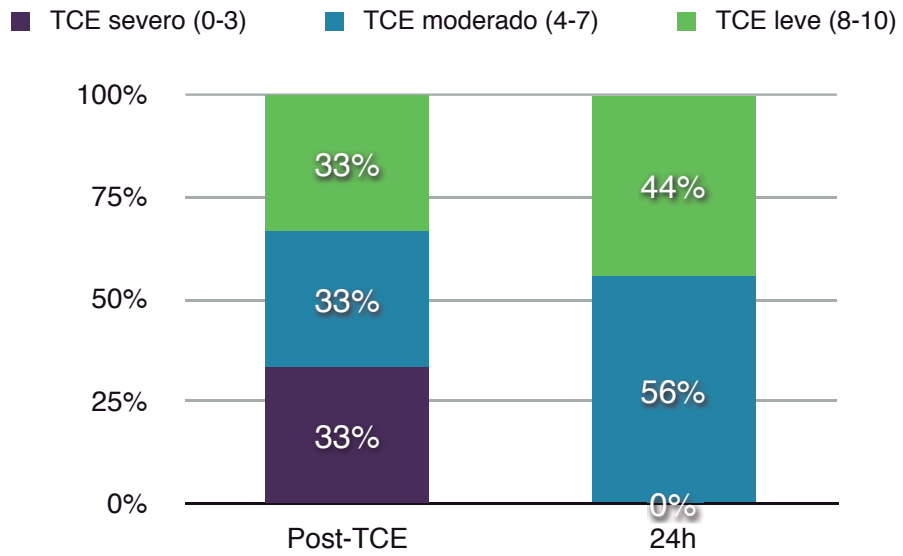
A las 24 horas del TCE, de los 6 conejos con respuesta positiva, 5 presentaban todavía una puntuación de TCE moderado, y 1 había recuperado una situación neurológica normal. Mientras que en los tres con respuesta negativa persistía una situación neurológica normal (Fig. 15).

Fig. 15 Escala de Valoración Neurológica



**Fig. 15a** Escala de Valoración Neurológica Grupo Control TCE

	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE	3	3	3
24 H	0	5	4





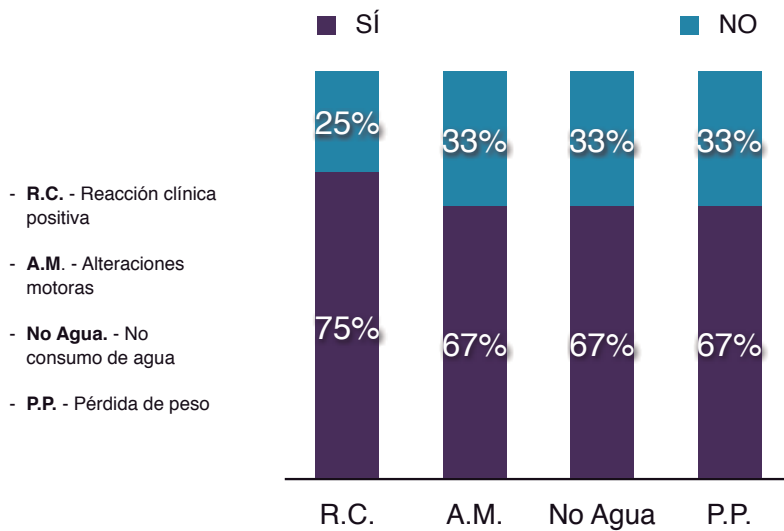
RESULTADOS

1.1.3.2.- Clínica Neurológica

En los 3 conejos que no se pudieron evaluar, lo que sí que se pudo observar es una reacción clínica positiva tras el TCE. Y de los 9 conejos evaluados, los 6 con respuesta positiva presentaron clínica neurológica, tanto reacción positiva al golpe, como alteraciones motoras de las patas y la cabeza, ausencia de consumo de agua y ausencia de consumo de alimentos y pérdida de peso a las 24 horas. Por contra, ninguno de los 3 con respuesta negativa presentó alguna de estas alteraciones (*Fig. 16*).

**Fig. 16** Clínica Neurológica Grupo Control TCE

	SÍ	NO
REACCIÓN CLÍNICA POSITIVA	9	3
ALTERACIONES MOTORAS	6	3
NO CONSUMO DE AGUA	6	3
PÉRDIDA DE PESO	6	3



RESULTADOS

**1.2.- GRUPO EXPERIMENTAL**

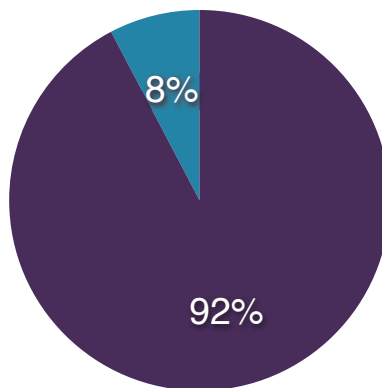
Son 13 los conejos que recibieron un TCE asociado a un tratamiento con HVVC.

De los 13, tan sólo 1 presentó un TCE negativo y en él también se observó un reflujo de suero salino fisiológico a través del trépano en el momento del golpe, mientras que los 12 restantes presentaron un TCE positivo (Fig. 17).

**Fig. 17** Respuesta al TCE

	TCE POSITIVO	TCE NEGATIVO
GRUPO EXPERIMENTAL	12	1

● TCE POSITIVO                      ● TCE NEGATIVO



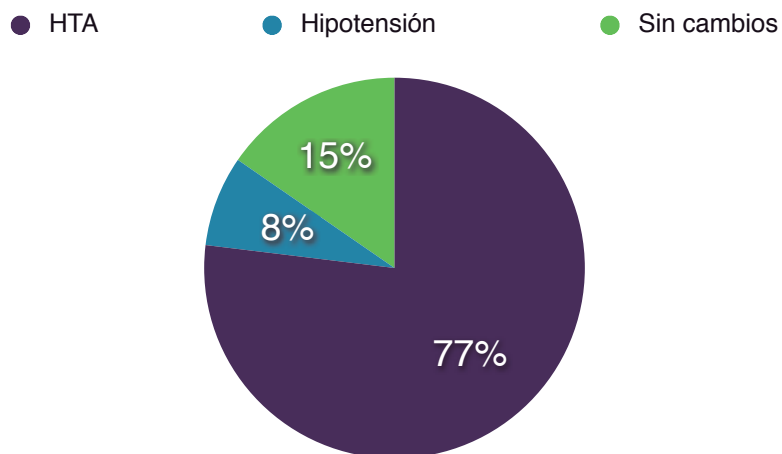
**1.2.1.- Cambios en la TA**

En este grupo, de los 12 animales con respuesta positiva al TCE, 1 de ellos no desarrolló alteraciones en la TA, mientras que los otros 11 sí. De estos 11, 10 presentaron una HTA, y 1 una hipotensión. El conejo con un TCE negativo tampoco sufrió cambios en la TA tras el traumatismo (*Fig. 18*).

**Fig. 18** Cambios en la TA

**Fig. 18a** Respuesta de la TA tras el TCE

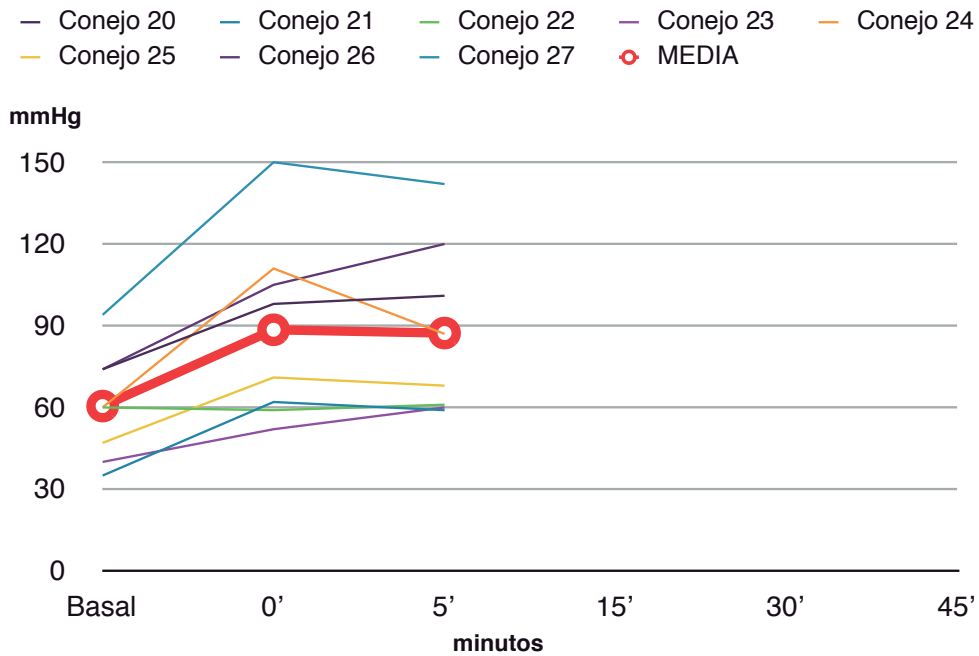
	HTA	Hipotensión	Sin cambios
GRUPO EXPERIMENTAL	10	1	2



RESULTADOS

**Fig. 18b** Evolución de la TAS (mmHg). Conejos 20-27

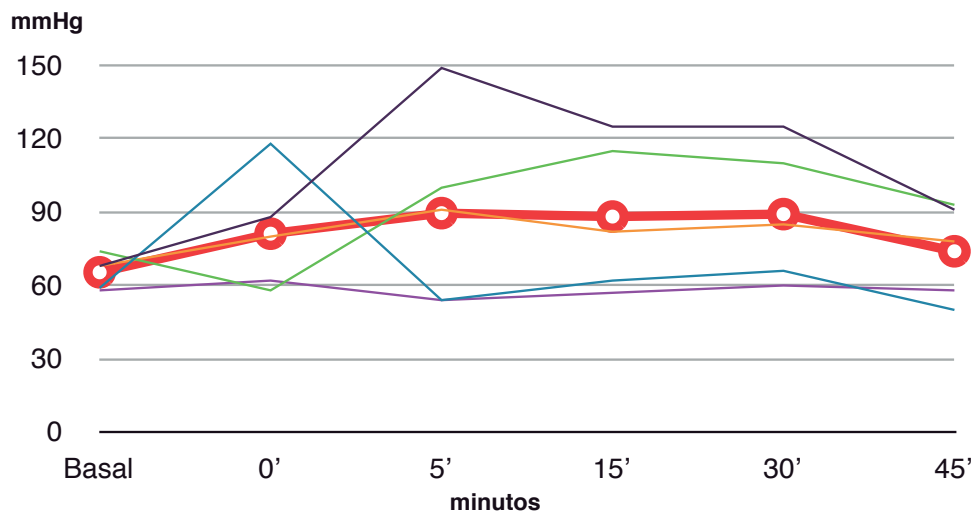
	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 20	74	98	101			
Conejo 21	35	62	59			
Conejo 22	60	59	61			
Conejo 23	40	52	60			
Conejo 24	60	111	87			
Conejo 25	47	71	68			
Conejo 26	74	105	120			
Conejo 27	94	150	142			
<b>MEDIA + SD</b>	<b>60,5 +/- 19,8</b>	<b>88,5 +/- 33,5</b>	<b>87,3 +/- 31,3</b>			



**Fig. 18c** Evolución de la TAS (mmHg). Conejos 28-32

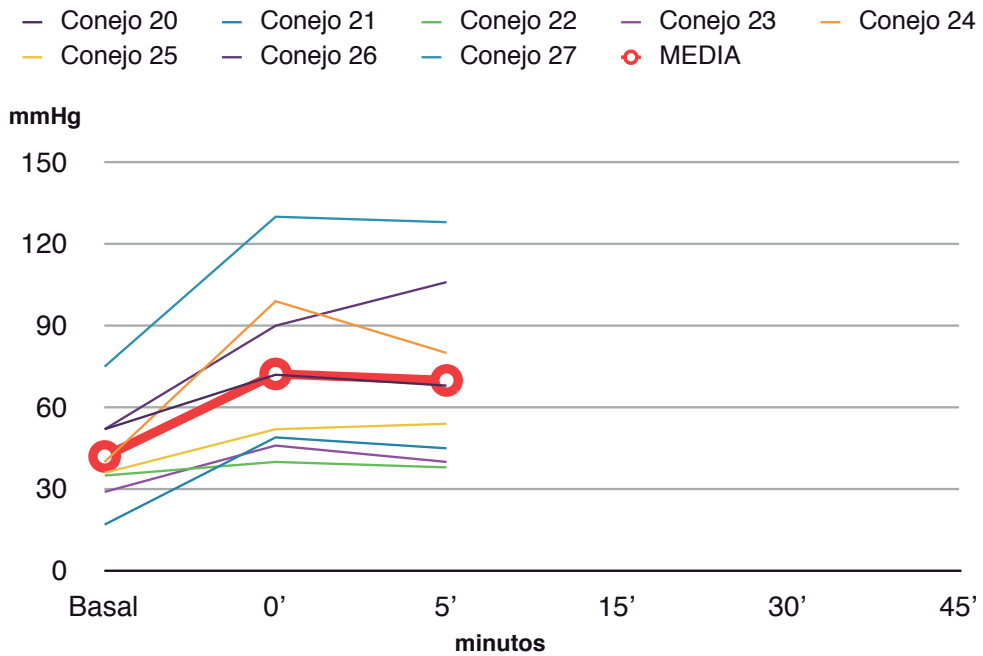
	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 28	68	88	149	125	125	91
Conejo 29	59	118	54	62	66	50
Conejo 30	74	58	100	115	110	93
Conejo 31	58	62	54	57	60	58
Conejo 32	68	80	91	82	85	78
<b>MEDIA + SD</b>	<b>65,4 +/- 6,8</b>	<b>81,2 +/- 24,0</b>	<b>89,6 +/- 39,3</b>	<b>88,2 +/- 30,7</b>	<b>89,2 +/- 27,9</b>	<b>74,0 +/- 19,4</b>

— Conejo 28    — Conejo 29    — Conejo 30    — Conejo 31    — Conejo 32  
 ○ MEDIA



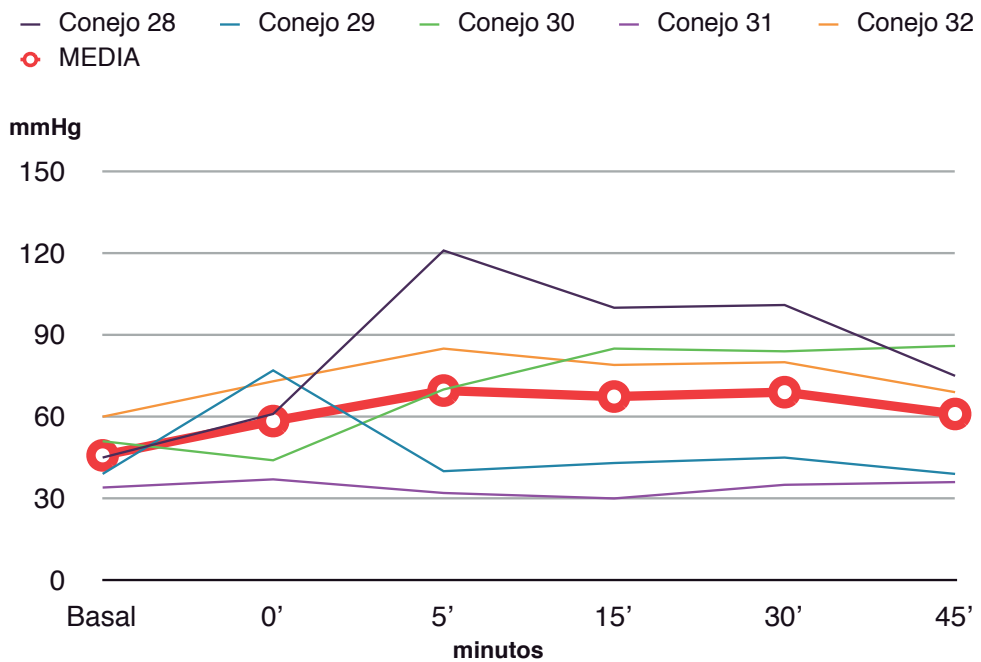
**Fig. 18d** Evolución de la TAD (mmHg). Conejos 20-27

	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 20	52	72	68			
Conejo 21	17	49	45			
Conejo 22	35	40	38			
Conejo 23	29	46	40			
Conejo 24	40	99	80			
Conejo 25	36	52	54			
Conejo 26	52	90	106			
Conejo 27	75	130	128			
<b>MEDIA + SD</b>	<b>42,0 +/- 17,6</b>	<b>72,3 +/- 31,7</b>	<b>69,9 +/- 32,9</b>			



**Fig. 18e** Evolución de la TAD (mmHg). Conejos 28-32

	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 28	45	61	121	100	101	75
Conejo 29	39	77	40	43	45	39
Conejo 30	51	44	70	85	84	86
Conejo 31	34	37	32	30	35	36
Conejo 32	60	73	85	79	80	69
<b>MEDIA + SD</b>	<b>45,8 +/- 10,2</b>	<b>58,4 +/-17,5</b>	<b>69,6 +/- 35,9</b>	<b>67,4 +/- 29,6</b>	<b>69,0 +/- 27,8</b>	<b>61,0 +/- 22,3</b>



RESULTADOS

**1.2.2.- Cambios en la FC**

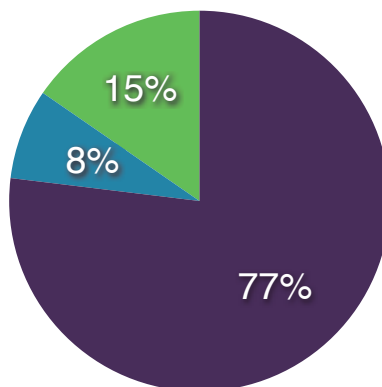
De los 12 conejos con respuesta positiva al TCE, 11 sufrieron cambios en la FC y tan sólo 1 de ellos no presentó alteraciones. Dentro de las alteraciones de la FC vemos que 10 conejos presentaron taquicardia y 1 bradicardia. El conejo con un TCE negativo tampoco presentó cambios en la FC (Fig. 19).

**Fig. 19** Cambios en la FC

**Fig. 19a** Respuesta de la FC tras el TCE

	Taquicardia	Bradicardia	Sin cambios
GRUPO EXPERIMENTAL	10	1	2

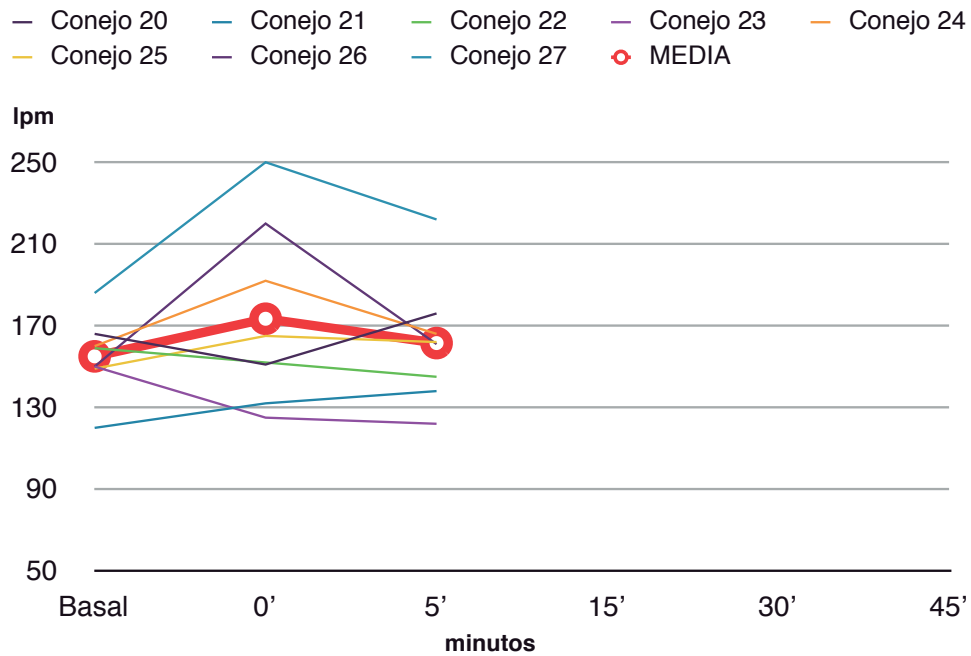
● Taquicardia      ● Bardicardia      ● Sin cambios





**Fig. 19b** Evolución de la FC (lpm). Conejos 20-27

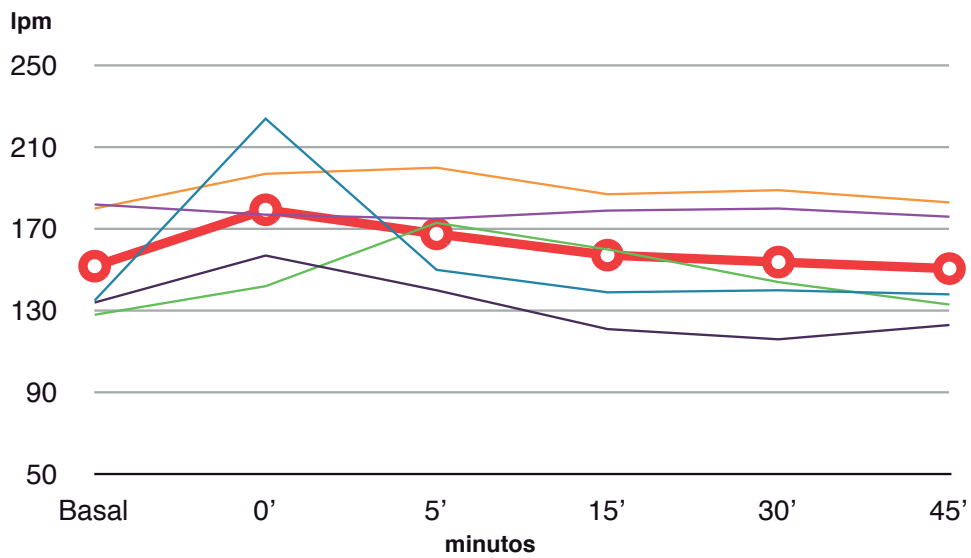
	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 20	166	151	176			
Conejo 21	120	132	138			
Conejo 22	159	152	145			
Conejo 23	150	125	122			
Conejo 24	160	192	166			
Conejo 25	149	165	162			
Conejo 26	150	220	161			
Conejo 27	186	250	222			
<b>MEDIA + SD</b>	<b>155,0 +/- 18,6</b>	<b>173,4 +/- 43,7</b>	<b>161,5 +/- 29,9</b>			



**Fig. 19c** Evolución de la FC (lpm). Conejos 28-32

	Basal	0'	5'	15'	30'	45'
Conejo 28	134	157	140	121	116	123
Conejo 29	135	224	150	139	140	138
Conejo 30	128	142	173	160	144	133
Conejo 31	182	177	175	179	180	176
Conejo 32	180	197	200	187	189	183
<b>MEDIA + SD</b>	<b>151,8 +/- 26,8</b>	<b>179,4 +/- 32,4</b>	<b>167,6 +/- 23,5</b>	<b>157,2 +/- 27,4</b>	<b>153,8 +/- 30,2</b>	<b>150,6 +/- 27,0</b>

— Conejo 28    — Conejo 29    — Conejo 30    — Conejo 31    — Conejo 32  
 ○ MEDIA



### 1.2.3.- Alteraciones neurológicas

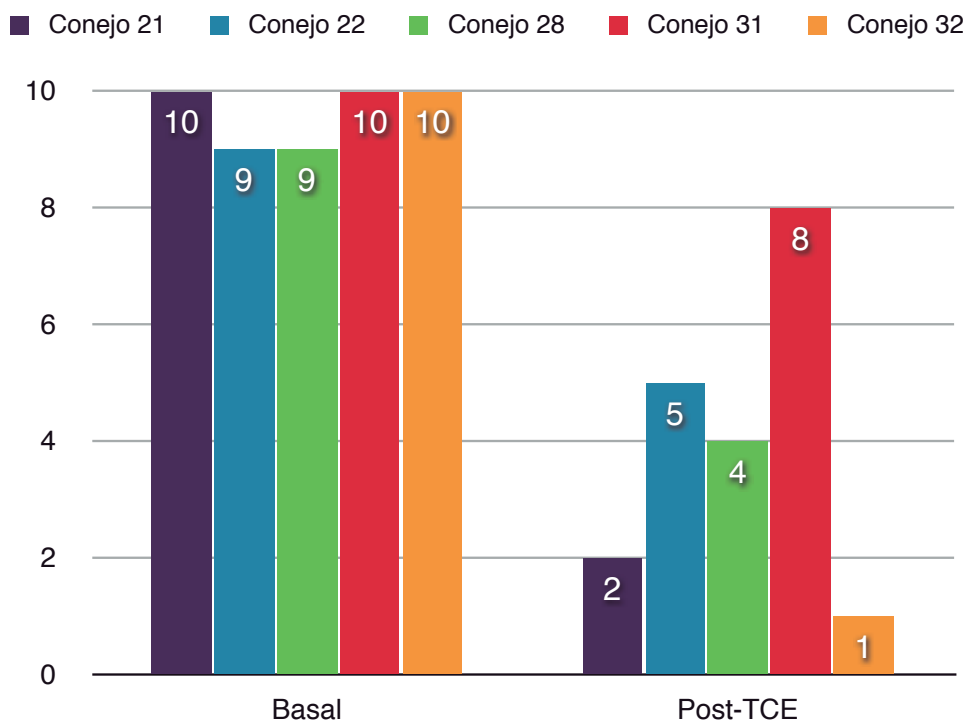
Los datos descritos en este primer apartado de “MODELO DE TCE EN CONEJO” pretenden exponer los resultados relativos al modelo de TCE para su análisis (objetivo secundario del estudio, *ver objetivos*), y no los relativos al posible efecto de la HVVC sobre el TCE. Así pues, aquí no se van a comentar las alteraciones neurológicas observadas a las 24 horas en los conejos del grupo experimental ya que éstas podrían estar influenciadas por el tratamiento con HVVC y no ser un reflejo exclusivamente del modelo de TCE. Por contra, sí se van a analizar los resultados inmediatos tras el TCE, ya que de tener alguna influencia la HVVC sobre el TCE ésta no sería inmediata.

En este grupo experimental tan sólo 5 conejos de los 13 a los que se les provocó el TCE pudieron ser extubados, y por tanto sólo en ellos se pudo hacer una valoración neurológica posterior al TCE.

#### 1.2.3.1.- Escala de Valoración Neurológica

De los 5 conejos, 4 tuvieron una respuesta positiva al TCE y presentaron una alteración del test: 2 de ellos sufrieron un TCE severo, y los otros 2 un TCE moderado. El animal con un TCE negativo no desarrolló una alteración significativa de la puntuación de la escala (*Fig. 20*).

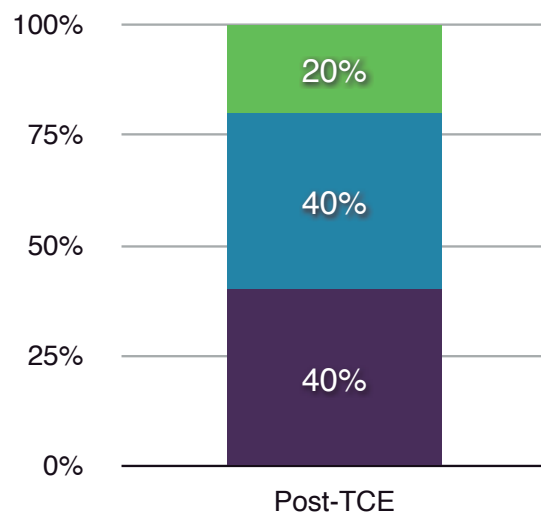
**Fig. 20** Escala de Valoración Neurológica



**Fig. 20a** Escala de Valoración Neurológica Grupo Experimental

	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE	2	2	1

■ TCE severo (0-3)    ■ TCE moderado (4-7)    ■ TCE leve (8-10)



RESULTADOS

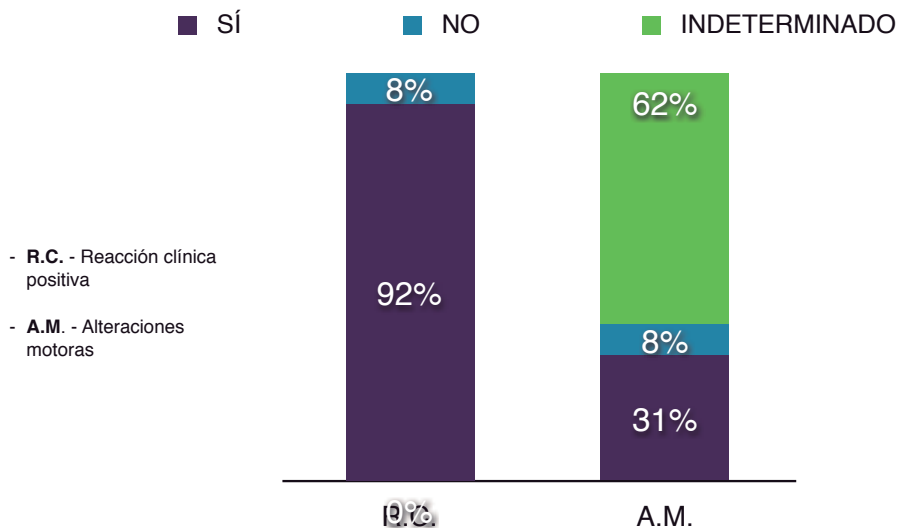
1.2.3.2.- Clínica Neurológica

Al igual que en el grupo control, lo que sí que pudimos observar en todos los conejos del grupo experimental fue la presencia o ausencia de la reacción clínica positiva en el momento del TCE, así como de las alteraciones motoras.

De los 13 conejos, en los 12 con una respuesta positiva al TCE, se observó una reacción clínica positiva tras el golpe, mientras que fueron 4 de ellos los que sufrieron también alteraciones motoras de las patas y la cabeza tras el impacto. En los otros 8 sí se pudo observar una situación clínica de hipotonía generalizada y postración, pero no claramente una focalidad neurológica, por lo que no se apuntó como tal. El animal con respuesta negativa al TCE no presentó ninguna de estas alteraciones (*Fig. 21*).

**Fig. 21** Clínica Neurológica Grupo Experimental

	SÍ	NO	INDETERMINADO
REACCIÓN CLÍNICA POSITIVA	12	1	
ALTERACIONES MOTORAS	4	1	8



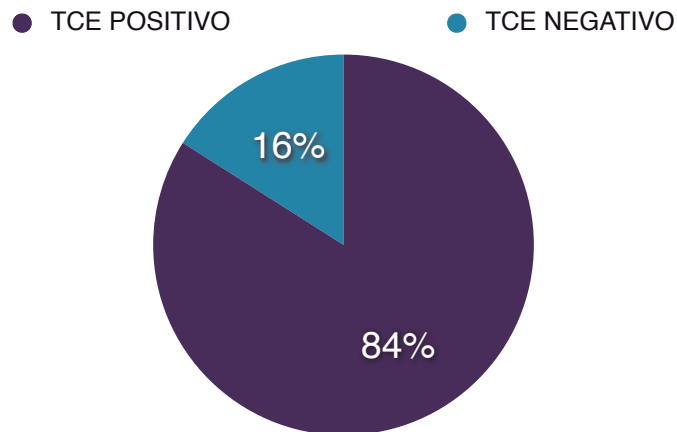
### 1.3.- GRUPO TCE

A continuación se van a describir de forma conjunta los resultados de todos los conejos a los que se les causó un TCE, lo que va a permitir hacer un análisis detallado del modelo de TCE.

Vemos como de los 25 conejos, 21 (84%) presentaron un TCE positivo, y tan sólo 4 (16%) un TCE negativo (Fig. 22).

**Fig. 22** Respuesta al TCE

	TCE POSITIVO	TCE NEGATIVO
GRUPO TCE	21	4



Precisamente esta respuesta al TCE es la que nos permite diferenciar 2 subgrupos dentro de este grupo, cuyo análisis por separado nos va a dar una mayor información del modelo de TCE: un subgrupo con los conejos con una respuesta positiva al TCE, y otro con una respuesta negativa.

### 1.3.1.- Pronóstico tras TCE

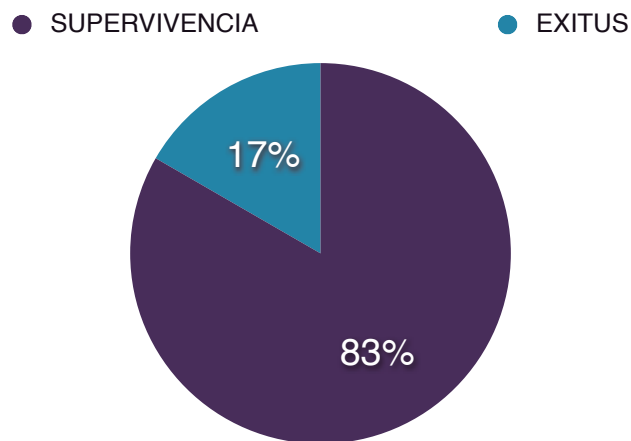
Un dato interesante para el estudio del modelo de TCE es el pronóstico de los conejos en cuanto a mortalidad y supervivencia. Para esto sólo son válidos los datos de los conejos del grupo control, ya que el pronóstico de los conejos del grupo experimental podría estar influenciado por la HVVC. Pero este dato se expone en este momento y no antes para analizar de forma conjunta los resultados relativos al modelo de TCE.

De los 12 conejos del grupo control, 10 (83%) sobrevivieron tras el TCE, y 2 (17%) de ellos murieron de forma precoz tras el TCE (Fig. 23a).

Fig. 23 Pronóstico TCE

Fig. 23a Pronóstico TCE Grupo TCE

	SUPERVIVENCIA	EXITUS
GRUPO TCE	10	2



RESULTADOS

**1.3.1.1.- Grupos TCE positivo y TCE negativo**

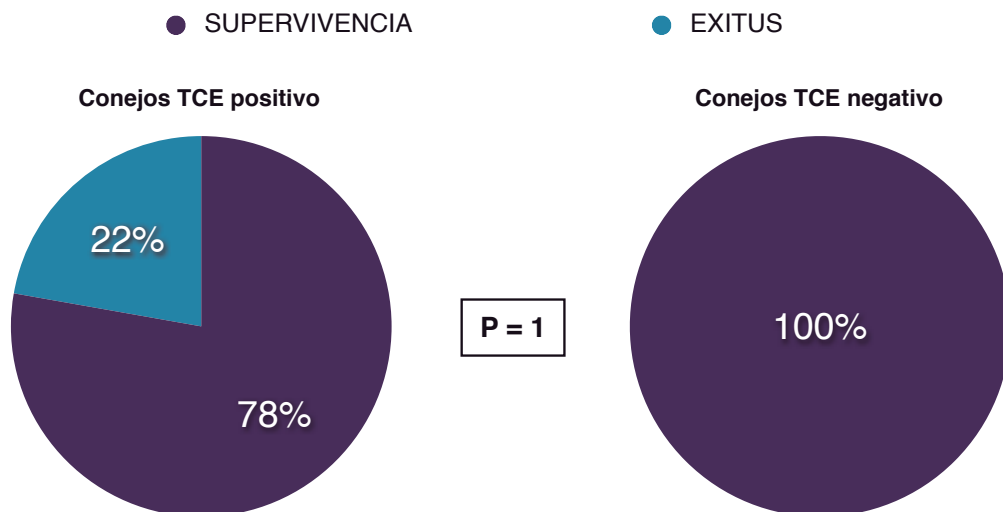
Si hacemos un análisis del pronóstico por subgrupos, vemos como de los 9 conejos con un TCE positivo, 7 (78%) sobrevivieron y 2 (22%) murieron poco después del traumatismo. Mientras que los 3 (100%) animales con un TCE negativo sobrevivieron (*Fig. 23b*).

**Fig. 23b** Pronóstico TCE por subgrupos

	SUPERVIVENCIA	EXITUS
CONEJOS TCE POSITIVO	7	2

	SUPERVIVENCIA	EXITUS
CONEJOS TCE NEGATIVO	3	0





**1.3.2.- Cambios en la TA**

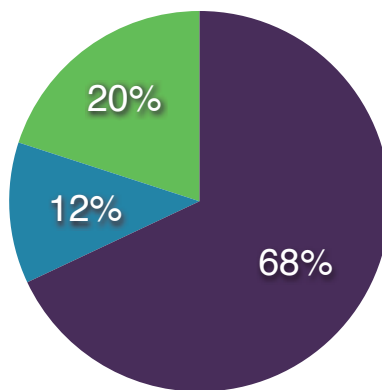
De los 25 conejos, 20 (80%) sufrieron cambios en la TA, de los cuales 17 experimentaron una HTA y 3 una hipotensión arterial, y 5 (20%) no sufrieron alteración alguna (Fig. 24a).

**Fig. 24** Cambios en la TA

**Fig. 24a** Respuesta de la TA en el Grupo TCE

	HTA	Hipotensión	Sin cambios
GRUPO TCE	17	3	5

● HTA                      ● Hipotensión                      ● Sin cambios



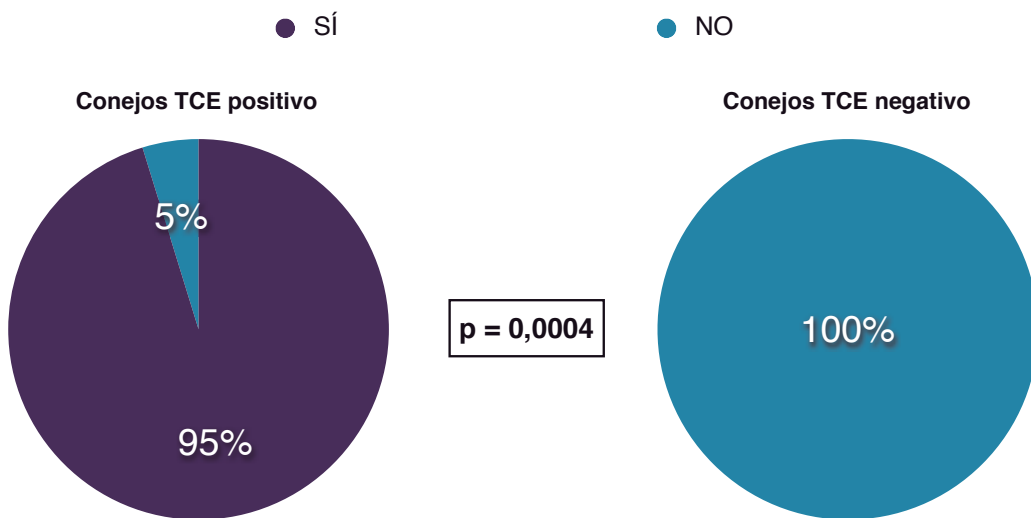
RESULTADOS

**1.3.2.1.- Grupos TCE positivo y TCE negativo**

De los 21 conejos con TCE positivo 20 (95%) presentaron cambios en la TA y tan sólo 1 (5%) no, mientras que los 4 (100%) conejos con TCE negativo no presentaron cambio alguno (Fig. 24b).

**Fig. 24b** Cambios en la TA por subgrupos

	SÍ	NO
CONEJOS TCE POSITIVO	20	1
CONEJOS TCE NEGATIVO	0	4



**1.3.3.- Cambios en la FC**

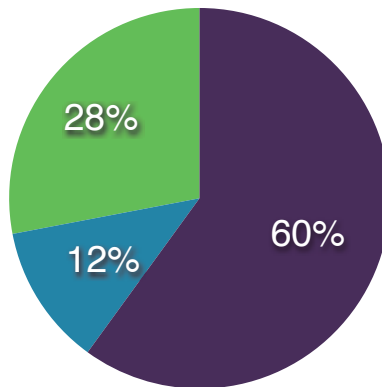
En el conjunto de los 25 conejos, 18 (72%) presentaron cambios en la FC, de los cuales 15 desarrollaron taquicardia y 3 bradicardia, y 7 (28%) no sufrieron cambios en este parámetro (Fig. 25a).

**Fig. 25** Cambios en la FC

**Fig. 25a** Respuesta de la FC en el Grupo TCE

	Taquicardia	Bradicardia	Sin cambios
GRUPO TCE	15	3	7

● Taquicardia      ● Bardicardia      ● Sin cambios



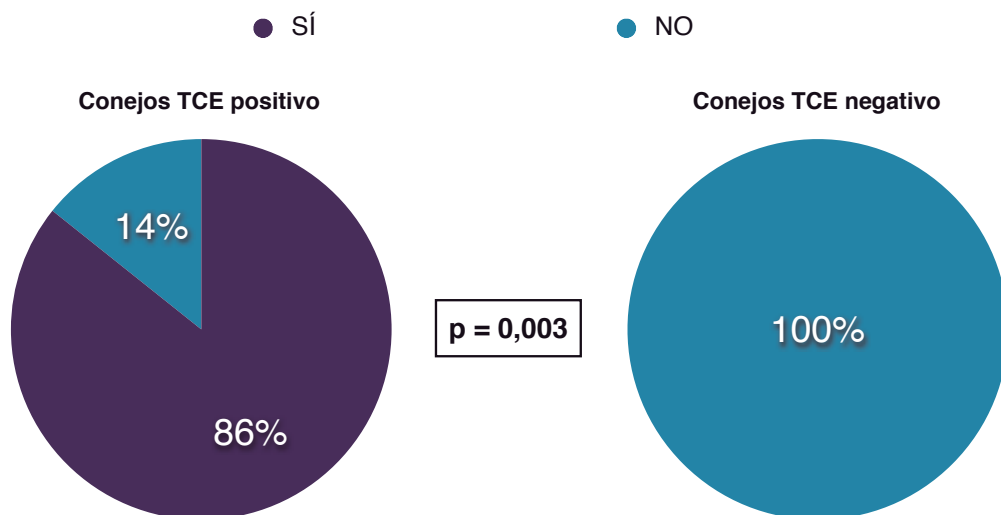
RESULTADOS

**1.3.3.1.- Grupos TCE positivo y TCE negativo**

En el análisis por subgrupos, vemos como de los 21 conejos con TCE positivo 18 (86%) sufrieron cambios en su FC, mientras que 3 (14%) no. Y los 4 (100%) conejos con TCE negativo tampoco presentaron alteraciones (*Fig. 25b*).

**Fig. 25b** Cambios en la FC por subgrupos

	SÍ	NO
CONEJOS TCE POSITIVO	18	3
CONEJOS TCE NEGATIVO	0	4



### 1.3.4.- Alteraciones neurológicas

Como ya se ha mencionado con anterioridad, no se pudo hacer una valoración neurológica completa al total de los 25 conejos a los que se les provocó un TCE debido al exitus de varios de ellos, y a que algunos no se pudieron extubar poco después del golpe.

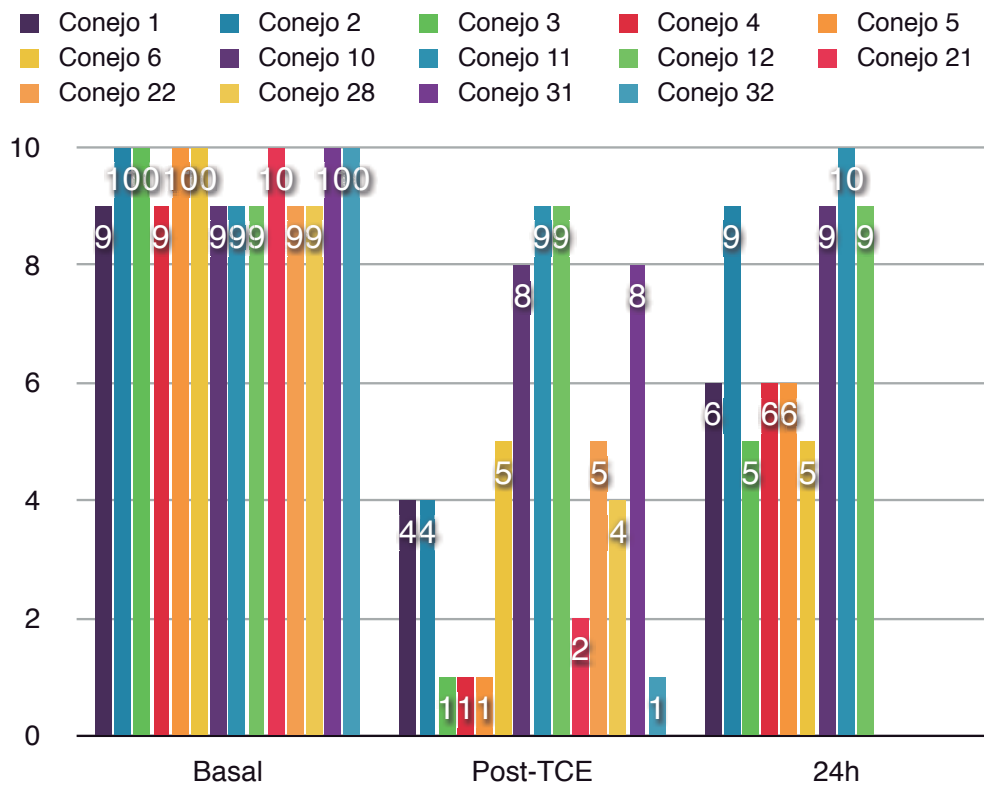
Y al igual que ocurre con los resultados relativos al pronóstico con el modelo de TCE, los datos referentes a las alteraciones neurológicas a las 24 horas que se exponen en este punto son los correspondientes a los conejos del Grupo Control TCE, ya que en los conejos integrantes del Grupo Experimental éstas podrían estar influenciadas por la HVVC.

#### 1.3.4.1.- Escala de Valoración Neurológica

Del total de los 14 conejos evaluados con la escala neurológica inmediatamente tras el impacto, 10 presentaron alteraciones, de los que 5 sufrieron un TCE severo, y 5 un TCE moderado. Y los otros 4, no presentaron este tipo de alteraciones.

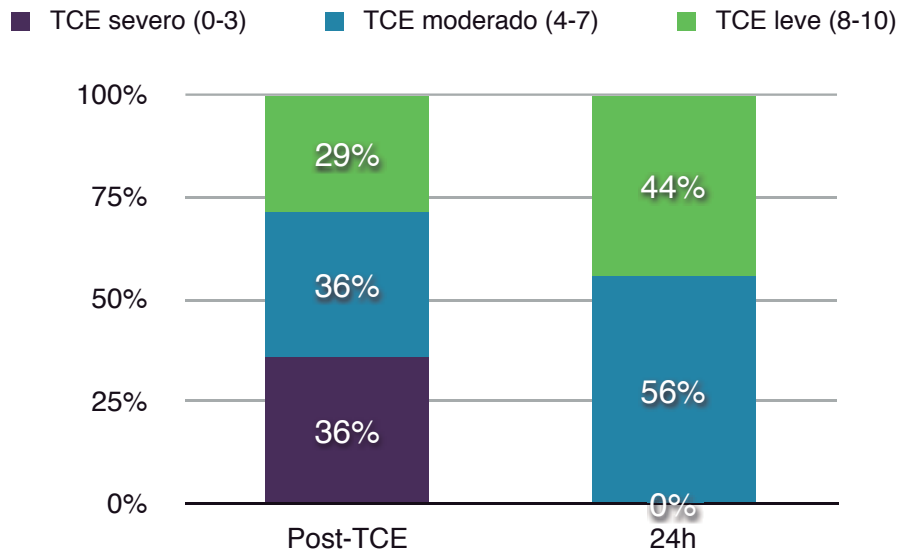
Los datos de la Escala de Valoración Neurológica a las 24 horas son los relativos a los conejos del Grupo Control TCE comentados antes (*Fig. 26*).

**Fig. 26** Escala de Valoración Neurológica



**Fig. 26a** Escala de Valoración Neurológica Grupo TCE

	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE	5	5	4
24 H	0	5	4



RESULTADOS

1.3.4.1.1.- Grupos TCE positivo y TCE negativo

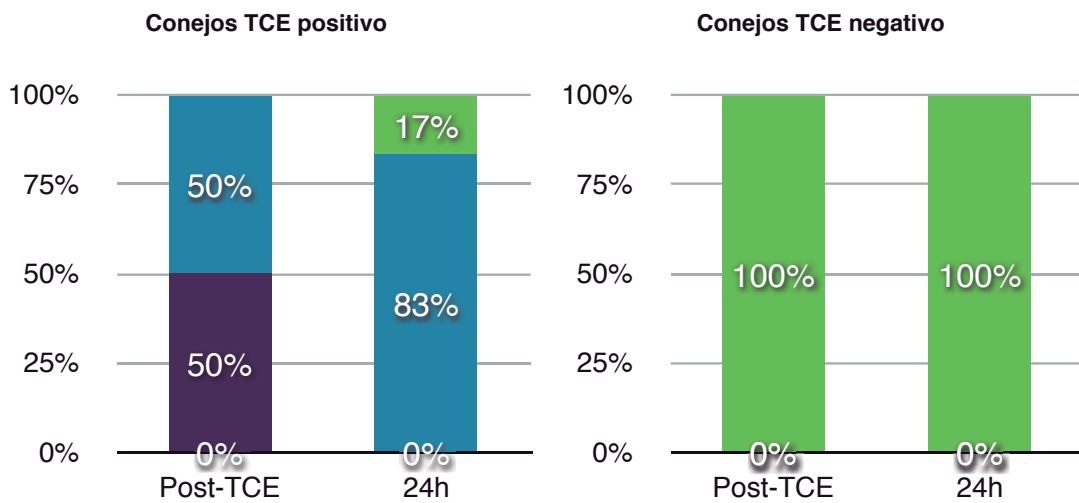
Por subgrupos vemos que los 10 (100%) conejos con un TCE positivo inmediatamente tras el impacto presentaron alteraciones en la escala neurológica: 5 sufrieron un TCE severo y 5 un TCE moderado; mientras que los 4 conejos con un TCE negativo no presentaron alteraciones en la escala. Los datos de la valoración a las 24h tanto para el grupo de TCE positivo como para el de TCE negativo son los referidos para el Grupo Control TCE (Fig. 26b).

Fig. 26b Escala de Valoración Neurológica por subgrupos

TCE POSITIVO	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE	5	5	0
24 H	0	5	1
TCE NEGATIVO	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE	0	0	4
24 H	0	0	3

**p = 0,001**

■ TCE severo (0-3)    ■ TCE moderado (4-7)    ■ TCE leve (8-10)



RESULTADOS

1.3.4.2.- Clínica Neurológica

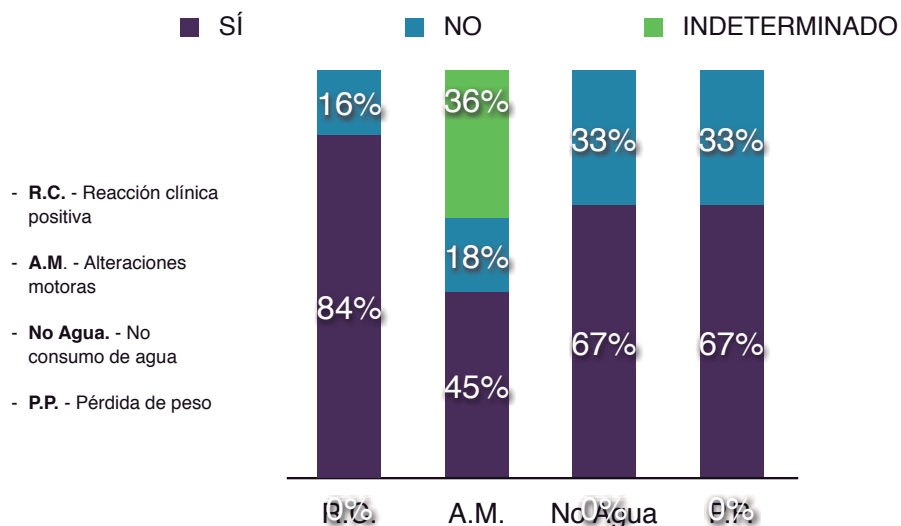
De los 25 conejos evaluados inmediatamente tras el TCE, 21 (84%) presentaron una reacción clínica positiva tras el golpe, y 4 no (16%); Respecto a las alteraciones motoras, de los 22 conejos evaluados (3 conejos del Grupo Control TCE no pudieron ser evaluados, 2 por éxitus y 1 por imposibilidad de extubación), 10 (45%) sufrieron algún tipo de alteración motora, mientras que 4 no (18%); y en 8 (36%) no se pudo determinar claramente.

Y nuevamente, los resultados a las 24h relativos a las alteraciones motoras, consumo de agua y pérdida de peso son los correspondientes al Grupo Control TCE (Fig. 27a).

**Fig. 27** Clínica Neurológica

**Fig. 27a** Clínica Neurológica Grupo TCE

	SÍ	NO	INDETERMINADO
REACCIÓN CLÍNICA POSITIVA	21	4	0
ALTERACIONES MOTORAS	10	4	8
NO CONSUMO DE AGUA	6	3	0
PÉRDIDA DE PESO	6	3	0





RESULTADOS

1.3.4.2.1.- Grupos TCE positivo y TCE negativo

Los 21 conejos (100%) con un TCE positivo presentaron una reacción clínica positiva tras el golpe, mientras que los 4 (100%) con un TCE negativo no.

De los 18 conejos con TCE positivo a los que se les pudo hacer una evaluación clínica de las alteraciones motoras, 10 (56%) sufrieron algún tipo de trastorno, mientras que en 8 (44%) no se pudo determinar claramente. Los 4 (100%) con un TCE negativo no presentaron ninguna alteración.

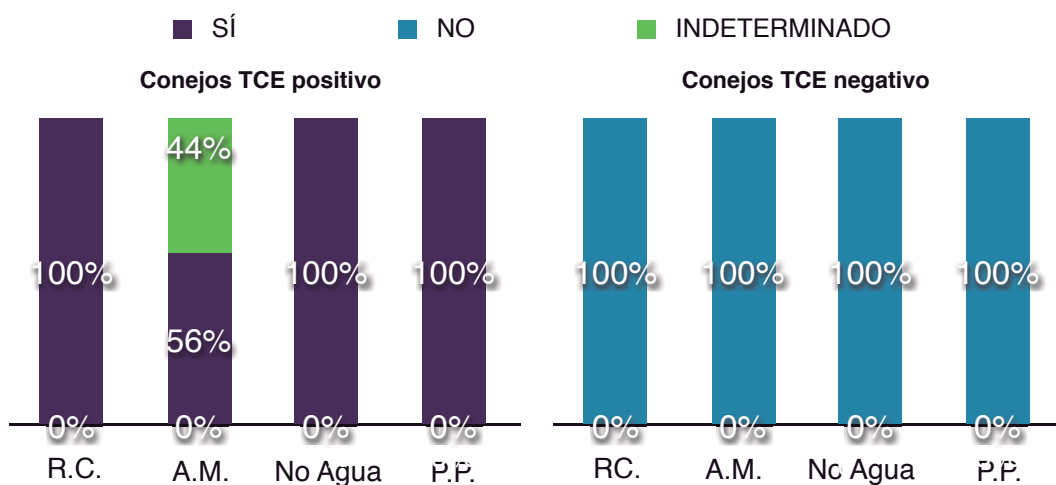
Los resultados a las 24 horas referentes a las alteraciones motoras, consumo de agua y pérdida de peso, son los referidos para el Grupo Control TCE (Fig. 27b).

Fig. 27b Clínica Neurológica por subgrupos

TCE POSITIVO	SÍ	NO	INDETERMINADO
REACCIÓN CLÍNICA POSITIVA	21	0	0
ALTERACIONES MOTORAS	10	0	8
NO CONSUMO DE AGUA	6	0	0
PÉRDIDA DE PESO	6	0	0

TCE NEGATIVO	SÍ	NO	INDETERMINADO
REACCIÓN CLÍNICA POSITIVA	0	4	0
ALTERACIONES MOTORAS	0	4	0
NO CONSUMO DE AGUA	0	3	0
PÉRDIDA DE PESO	0	3	0



## 2.- MODELO DE HVVC EN CONEJO

### 2.1.- GRUPO CONTROL HVVC

El grupo control de HVVC lo componen 2 conejos a los que se les aplicó la terapia sin someterles a ningún otro tipo de acción.

Ambos conejos toleraron perfectamente el tratamiento sin que éste tuviera ninguna repercusión clínica posterior.

#### 2.1.1.- Cambios hemodinámicos

A ninguno de estos conejos se le administró drogas vasoactivas (adrenalina y noradrenalina) durante la terapia de HVVC. Durante el tratamiento, ambos animales experimentaron un descenso de la TA respecto a la basal previa al inicio de la terapia, así como una bradicardia, que se mantuvieron durante todo el tiempo que duró la sesión de HVVC (Fig. 28).

**Fig. 28** Cambios hemodinámicos

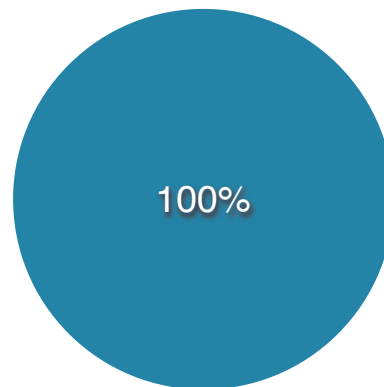
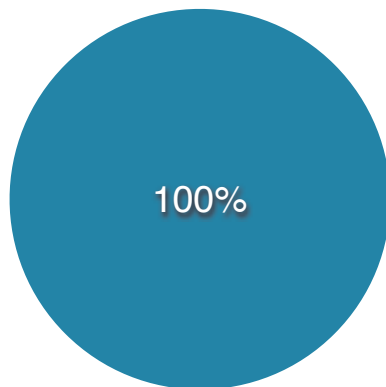
**Fig. 28a** Cambios hemodinámicos durante HVVC

	HTA	Hipotensión	Sin cambios
CONTROL HVVC	0	2	0

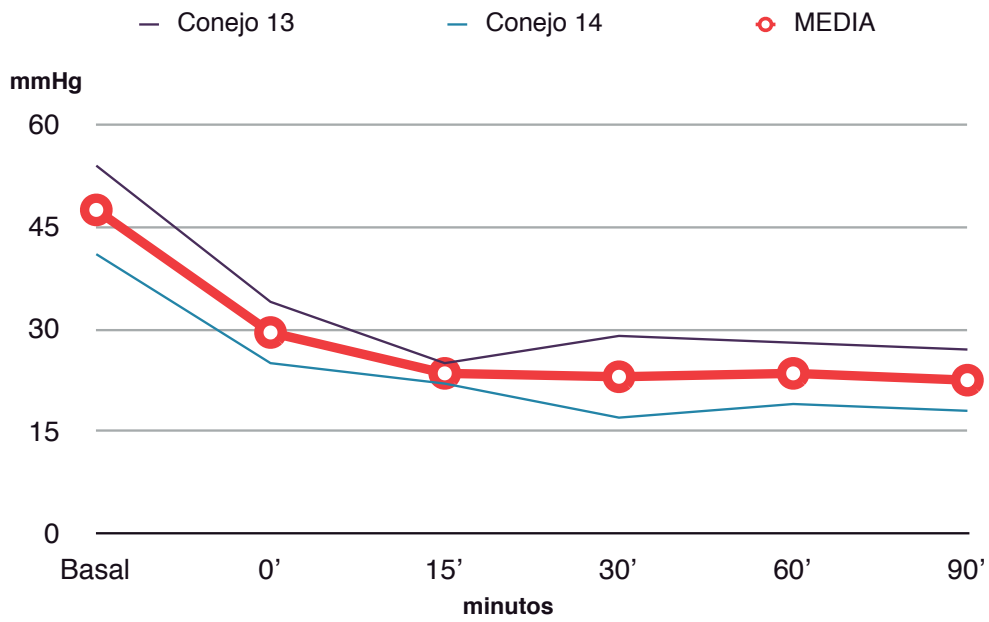
	Taquicardia	Bradicardia	Sin cambios
CONTROL HVVC	0	2	0

● HTA ● Hipotensión ● Sin cambios ● Taquicardia ● Bardicardia ● Sin cambios



**Fig. 28b** Evolución de la PAM (mmHg). Conejos 13-14

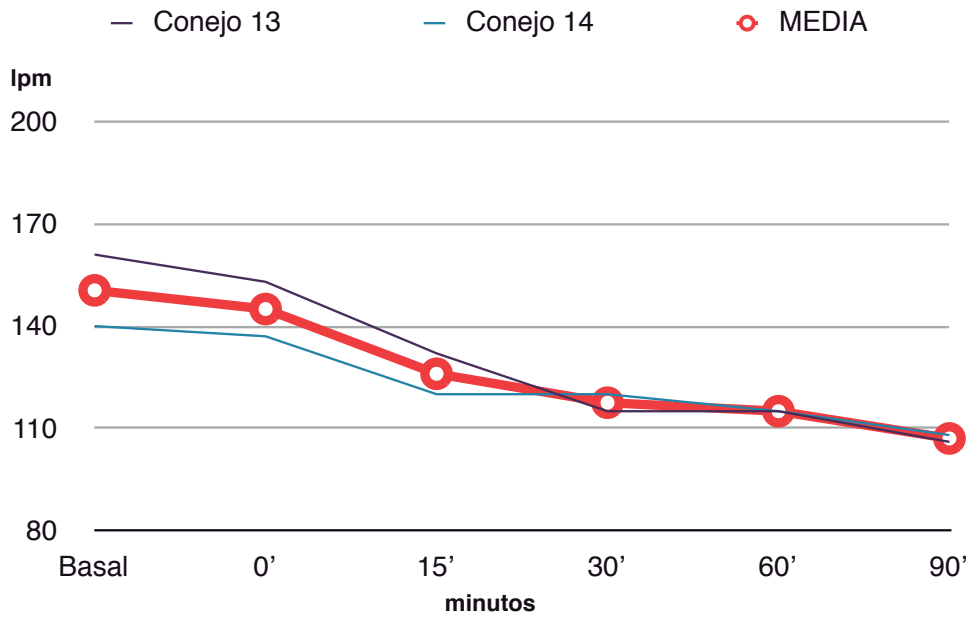
	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 13	54	34	25	29	28	27
Conejo 14	41	25	22	17	19	18
<b>MEDIA + SD</b>	<b>47,5 +/- 9,2</b>	<b>29,5 +/- 6,4</b>	<b>23,5 +/- 2,1</b>	<b>23,0 +/- 8,5</b>	<b>23,5 +/- 6,4</b>	<b>22,5 +/- 6,4</b>



RESULTADOS

**Fig. 28c** Evolución de la FC (lpm). Conejos 13-14

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 13	161	153	132	115	115	106
Conejo 14	140	137	120	120	115	108
<b>MEDIA + SD</b>	<b>150,5 +/- 14,8</b>	<b>145,0 +/- 11,3</b>	<b>126,0 +/- 8,5</b>	<b>117,5 +/- 3,5</b>	<b>115 +/- 0,0</b>	<b>107,0 +/- 1,4</b>



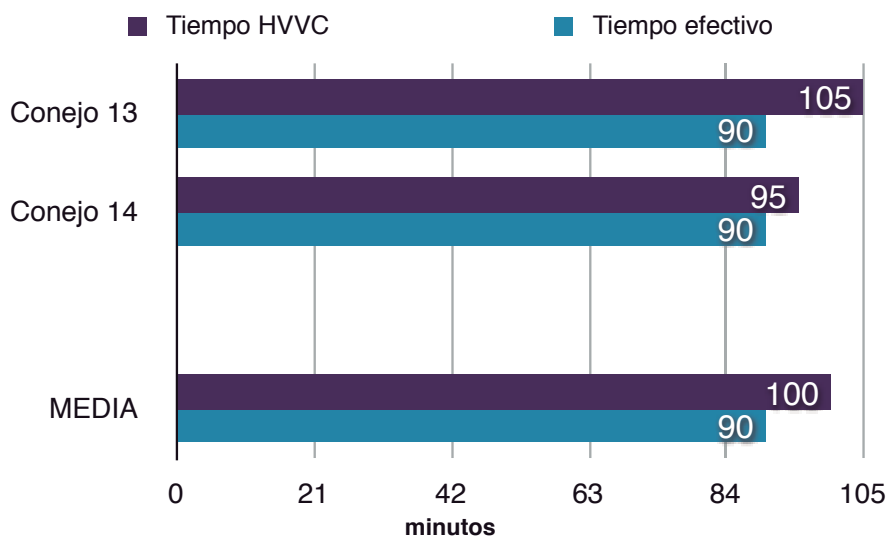
**2.1.2.- Dificultades con la terapia**

Las principales dificultades con las que nos encontramos durante los tratamientos con HVVC aplicados a los conejos del estudio fueron los problemas de coagulación del sistema y la dificultad para extraer la sangre del conejo por parte del monitor de HVVC en determinados momentos de la terapia. Ambas situaciones lo que provocan es que el monitor de HVVC se pare al detectar el problema y que la terapia no sea efectiva mientras éste está parado. Además, cuanto más tiempo esté parado el monitor, mayor es el riesgo de coagulación del sistema, retroalimentándose el problema.

En este grupo control, a pesar de los cambios hemodinámicos y de que no se empleó heparina para la HVVC, ambos animales se hemofiltraron sin complicaciones, sin problemas de coagulación ni dificultad para la extracción de la sangre del animal por parte del monitor de HVVC. De hecho, en ambos casos se consiguió el tiempo objetivo de 90 minutos de HVVC efectiva y el tiempo de terapia efectiva no difirió prácticamente del tiempo total de la sesión, lo que indica que el monitor de hemofiltración no estuvo parado casi tiempo (*Fig. 29*).

**Fig. 29** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos)

	TIEMPO HVVC	TIEMPO EFECTIVO
Conejo 13	105'	90'
Conejo 14	95'	90'
<b>MEDIA + SD</b>	<b>100' +/- 7,1'</b>	<b>90' +/- 0,0'</b>

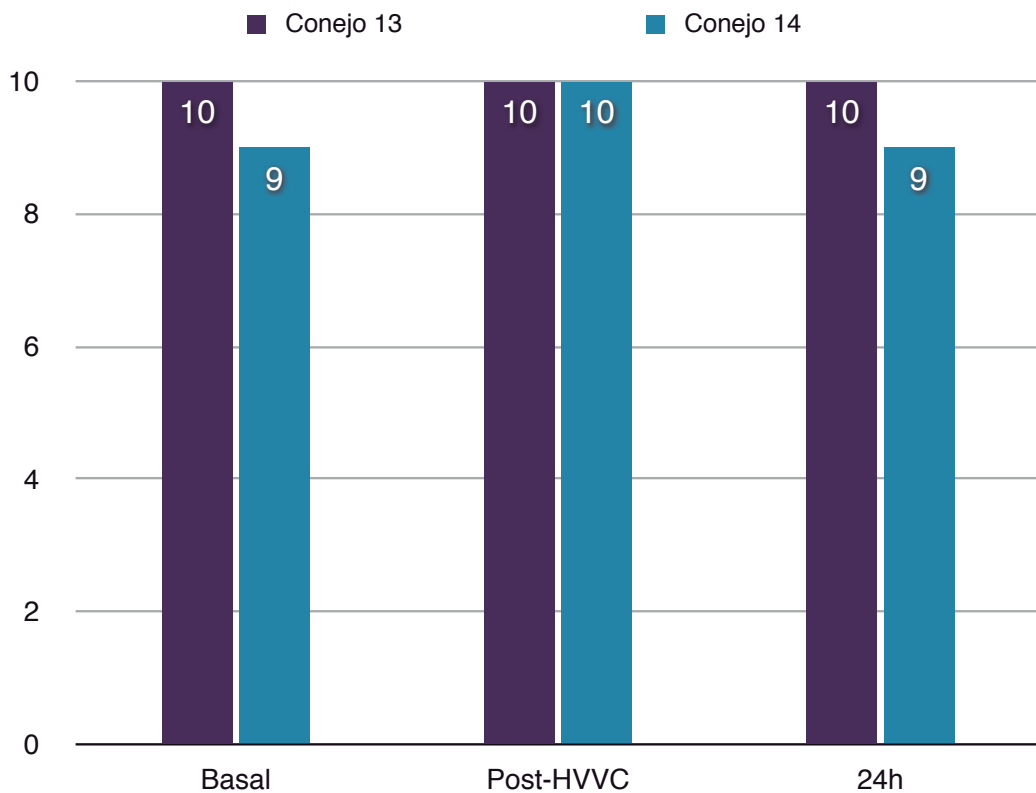


**2.1.3.- Alteraciones neurológicas**

En ninguno de los 2 conejos la terapia provocó alteración neurológica alguna. Ambos presentaban una puntuación normal de la escala de valoración neurológica previo a la terapia, situación que se mantuvo al final de la misma. Y tampoco presentaron ningún tipo de clínica neurológica como focalidad neurológica, o ausencia de consumo de agua o pérdida de peso tras 24 horas de evolución (Fig. 30).

**Fig. 30** Alteraciones neurológicas

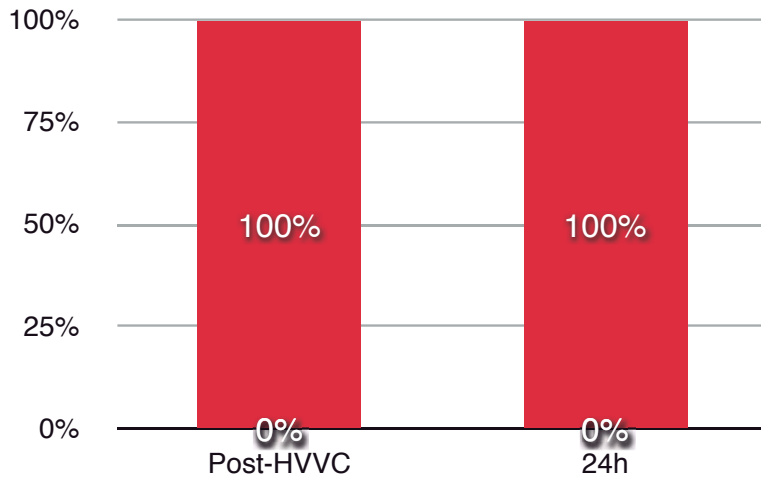
**Fig. 30a** Escala de Valoración Neurológica



**Fig. 30b** Escala de Valoración Neurológica Control HVVC

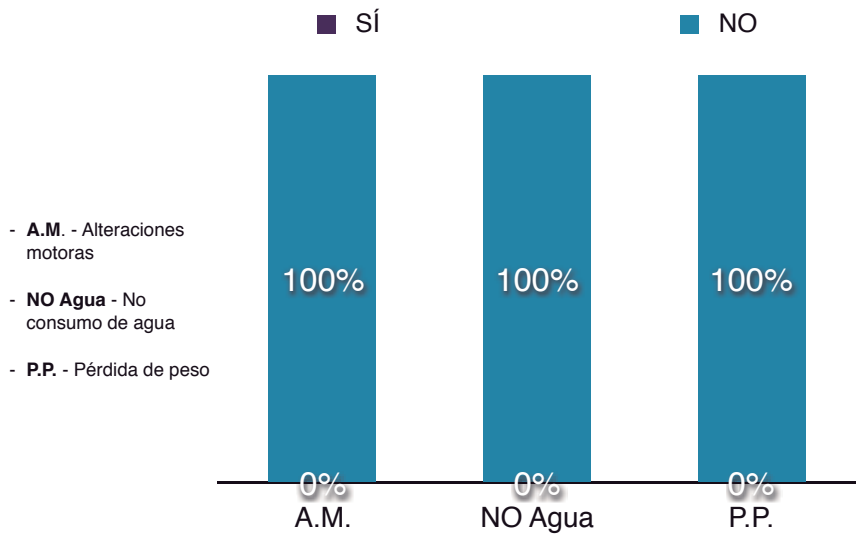
	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)	Sin alteraciones
POST-HVVC	0	0	0	2
24 H	0	0	0	2

■ TCE severo (0-3) ■ TCE moderado (4-7) ■ TCE leve (8-10) ■ Sin alteraciones



**Fig. 30c** Clínica Neurológica Control HVVC

	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	0	2
NO CONSUMO DE AGUA	0	2
PÉRDIDA DE PESO	0	2





**2.2.- GRUPO CONTROL PERFUSIÓN DE DROGAS VASOACTIVAS**

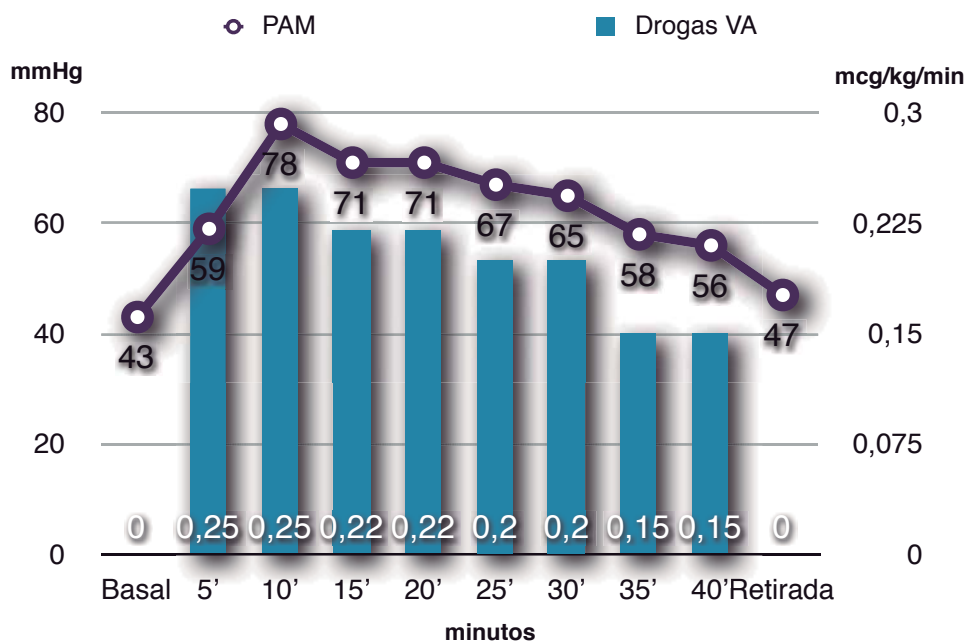
Debido a la hipotensión presente de forma constante en los conejos sometidos a HVVC, se decidió realizar una prueba de perfusión de drogas vasoactivas para ver la respuesta a las mismas con la intención de administrarla a los animales durante la HVVC. Para ello, en un animal se administraron drogas vasoactivas y no se le sometió al proceso de HVVC, con el objetivo de ver la respuesta basal a las mismas.

**2.2.1.- Cambios hemodinámicos**

En este conejo se observó una respuesta normal y esperable a la infusión de drogas vasoactivas, con aumento de la TA en respuesta a aumentos en la dosis de infusión de las drogas vasoactivas, y descenso de la TA en respuesta a descensos en las dosis de los fármacos (Fig. 31).

**Fig. 31** Cambios hemodinámicos

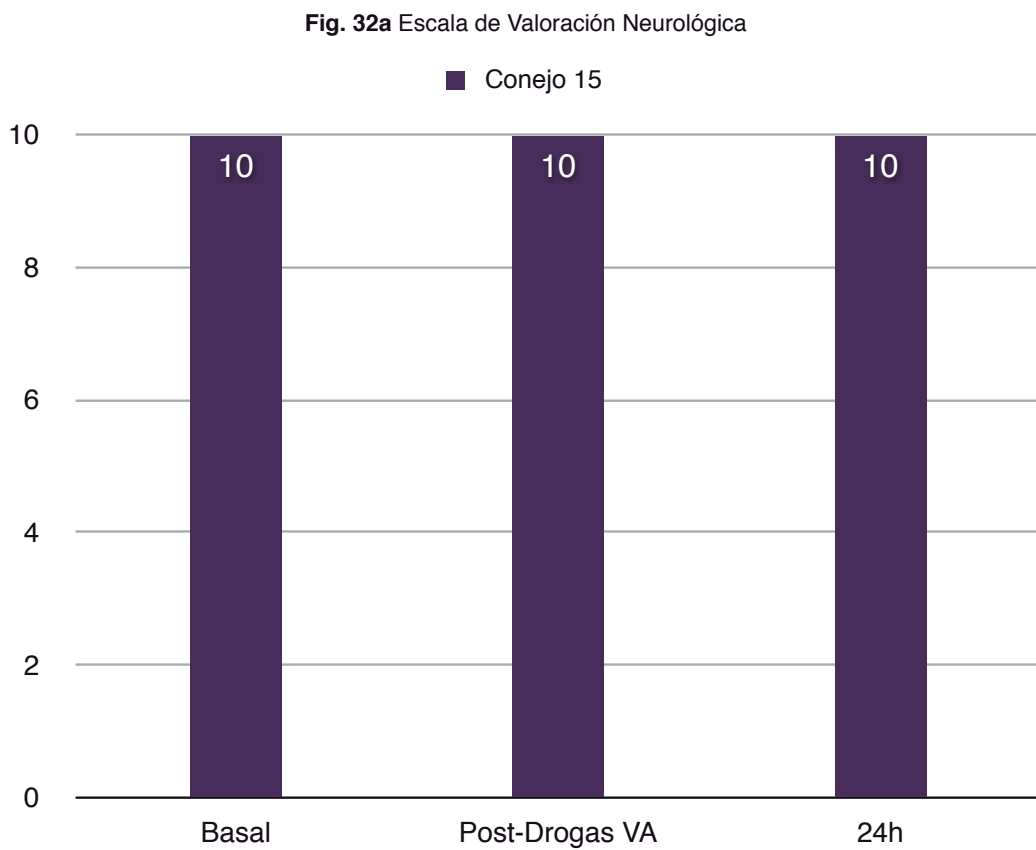
	Basal	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	Retirada
Drogas VA (mcg/kg/min)	0	0,25	0,25	0,22	0,22	0,20	0,20	0,15	0,15	0
PAM (mmHg)	43	59	78	71	71	67	65	58	56	47



### 2.2.2.- Alteraciones neurológicas

Desde el punto de vista neurológico este conejo no sufrió ningún tipo de alteración secundaria al empleo de drogas vasoactivas, como era de esperar. No presentó alteraciones en la escala de valoración neurológica, ni tampoco desarrolló clínica neurológica alguna (Fig. 32).

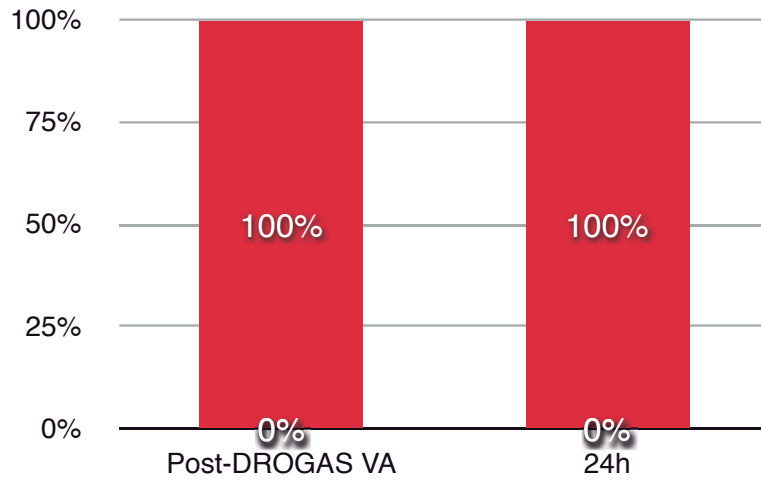
Fig. 32 Alteraciones neurológicas



**Fig. 32b** Escala de Valoración Neurológica Control Perfusión Drogas VA

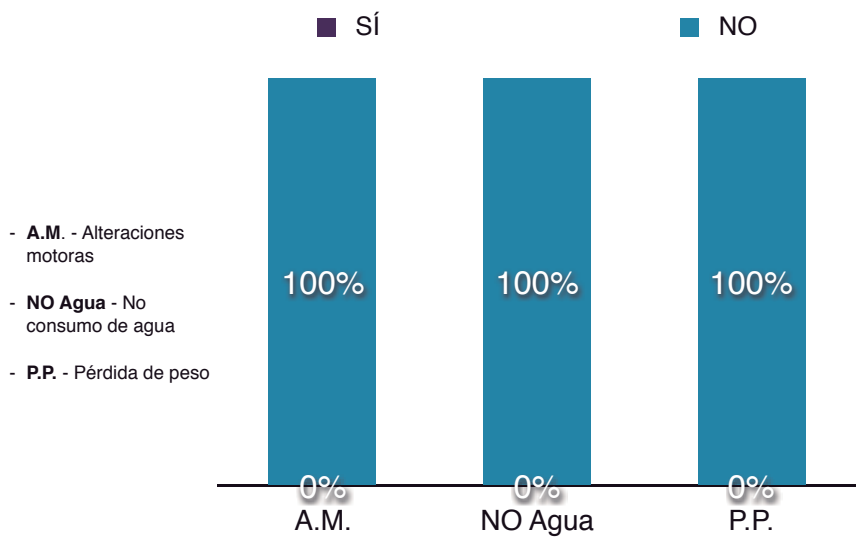
	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)	Sin alteraciones
POST-DROGAS VA	0	0	0	1
24 H	0	0	0	1

■ TCE severo (0-3) ■ TCE moderado (4-7) ■ TCE leve (8-10) ■ Sin alteraciones



**Fig. 32c** Clínica Neurológica Control Perusión Drogas VA

	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	0	1
NO CONSUMO DE AGUA	0	1
PÉRDIDA DE PESO	0	1



### 2.3.- GRUPO HVVC + DROGAS VASOACTIVAS

El siguiente paso fue desarrollar un grupo de conejos a los que se sometió a la perfusión de drogas vasoactivas durante el proceso de HVVC, para intentar mantener la TA de los animales durante la terapia. Este grupo estuvo formado por 4 conejos, y en ninguno de ellos se empleó heparina durante el tratamiento con HVVC.

#### 2.3.1.- Cambios hemodinámicos

El comportamiento hemodinámico de estos 4 conejos con perfusión de drogas vasoactivas durante la terapia con HVVC fue muy diferente al esperado.

En los 4 se administraron dosis a demanda de drogas vasoactivas para intentar mantener una PAM objetivo de 45 mmHg. A pesar de esto, 3 de ellos sufrieron hipotensión, y el otro consiguió mantener una PAM objetivo pero precisando la administración de dosis de hasta 1,1 mcg/kg/min. El comportamiento de la FC también fue diferente al esperado, y los 4 conejos desarrollaron una bradicardia con respecto a la FC basal previa al inicio de la HVVC (Fig. 33).

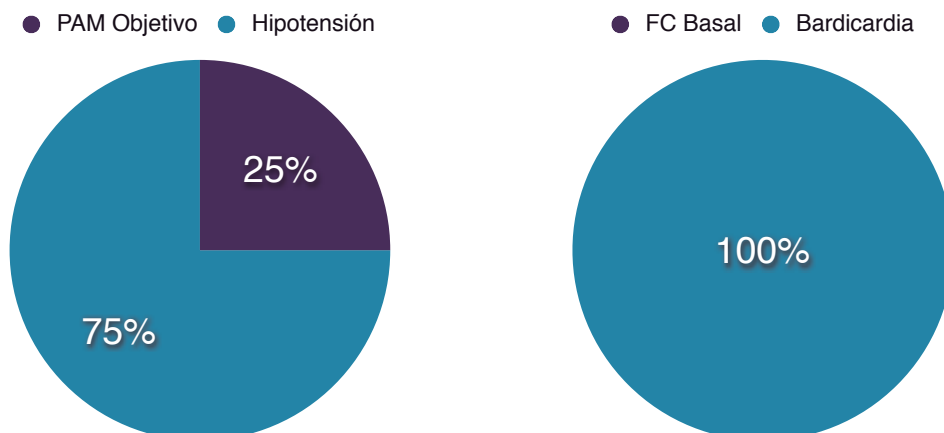
**Fig. 33** Cambios hemodinámicos

**Fig. 33a** Cambios hemodinámicos durante HVVC + Drogas VA

	PAM Objetivo	Hipotensión
HVVC + DROGAS VA	1	3

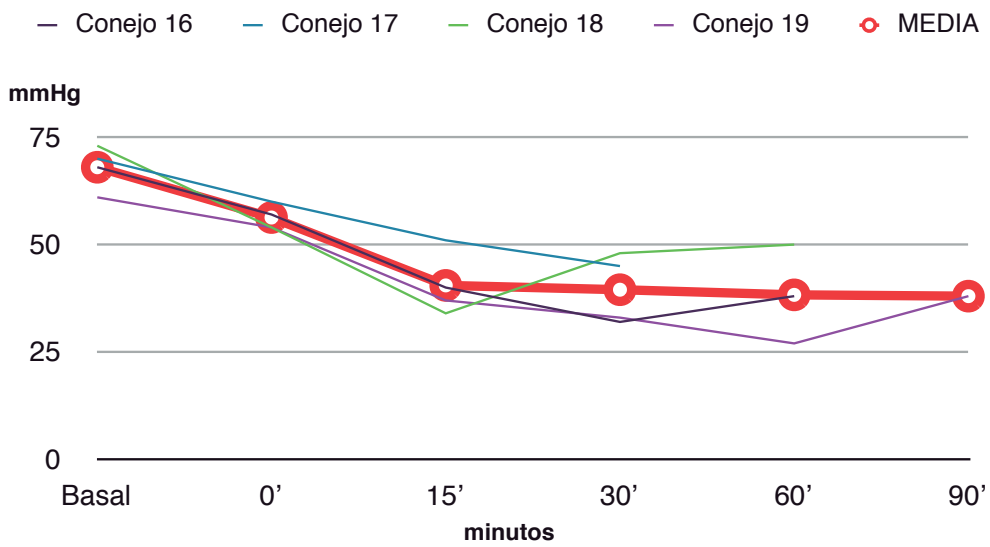
  

	FC Basal	Bradicardia
HVVC + DROGAS VA	0	4



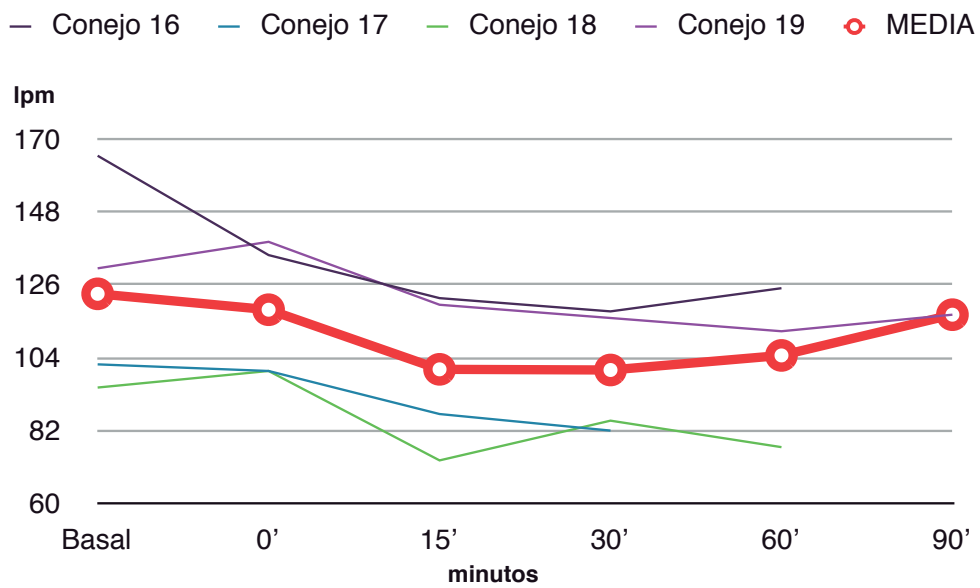
**Fig. 33b** Evolución de la PAM (mmHg). Conejos 16-19

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 16	68	57	40	32	38	
Conejo 17	70	60	51	45		
Conejo 18	73	54	34	48	50	
Conejo 19	61	54	37	33	27	38
<b>MEDIA + SD</b>	<b>68,0 +/- 5,1</b>	<b>56,3 +/- 2,9</b>	<b>40,5 +/- 7,4</b>	<b>39,5 +/- 8,2</b>	<b>38,3 +/- 11,5</b>	<b>38,0 +/- 0,0</b>



**Fig. 33c** Evolución de la FC (lpm). Conejos 16-19

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 16	165	135	122	118	125	
Conejo 17	102	100	87	82		
Conejo 18	95	100	73	85	77	
Conejo 19	131	139	120	116	112	117
<b>MEDIA</b>	<b>123,3</b>	<b>118,5</b>	<b>100,5</b>	<b>100,3</b>	<b>104,7</b>	<b>117,0</b>
<b>+ SD</b>	<b>+/- 31,9</b>	<b>+/- 21,4</b>	<b>+/- 24,4</b>	<b>+/- 19,4</b>	<b>+/- 24,8</b>	<b>+/- 0,0</b>



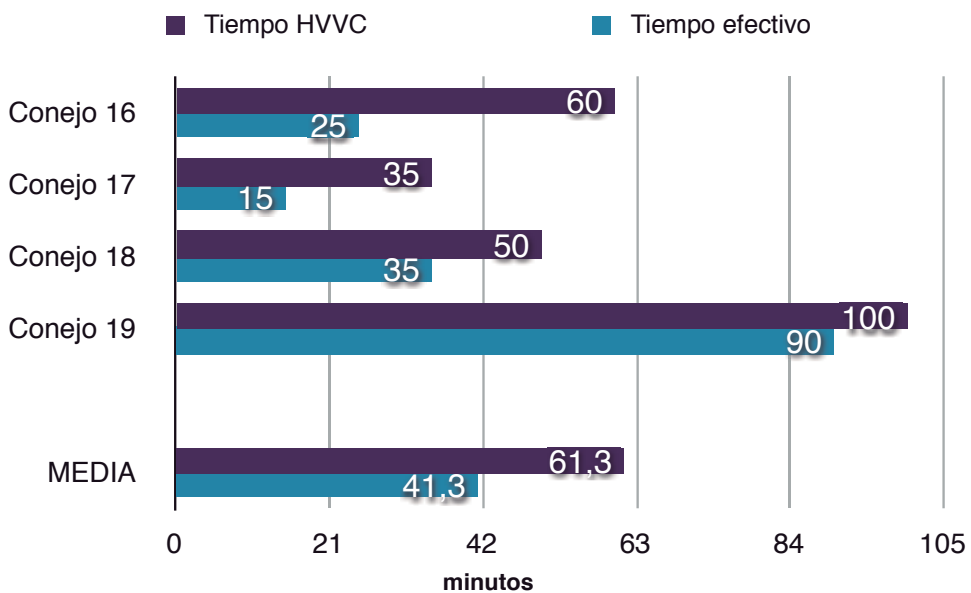
**2.3.2.- Dificultades con la terapia**

En 3 animales tuvimos complicaciones durante la terapia con HVVC, tanto de coagulación del sistema como de dificultad para la extracción de la sangre de los animales por el monitor de HVVC, y sólo en 1 de ellos la terapia se desarrolló de forma correcta (Fig. 34).

Como se ha comentado antes, esto se puede ver por el tiempo total de HVVC conseguido (90 minutos) y la diferencia entre la duración de la terapia y el tiempo efectivo del tratamiento (no superior a 20 minutos).

**Fig. 34** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos)

	TIEMPO HVVC	TIEMPO EFECTIVO
Conejo 16	60'	25'
Conejo 17	35'	15'
Conejo 18	50'	35'
Conejo 19	100'	90'
<b>MEDIA + SD</b>	<b>61,3' +/- 27,8'</b>	<b>41,3' +/- 33,5'</b>



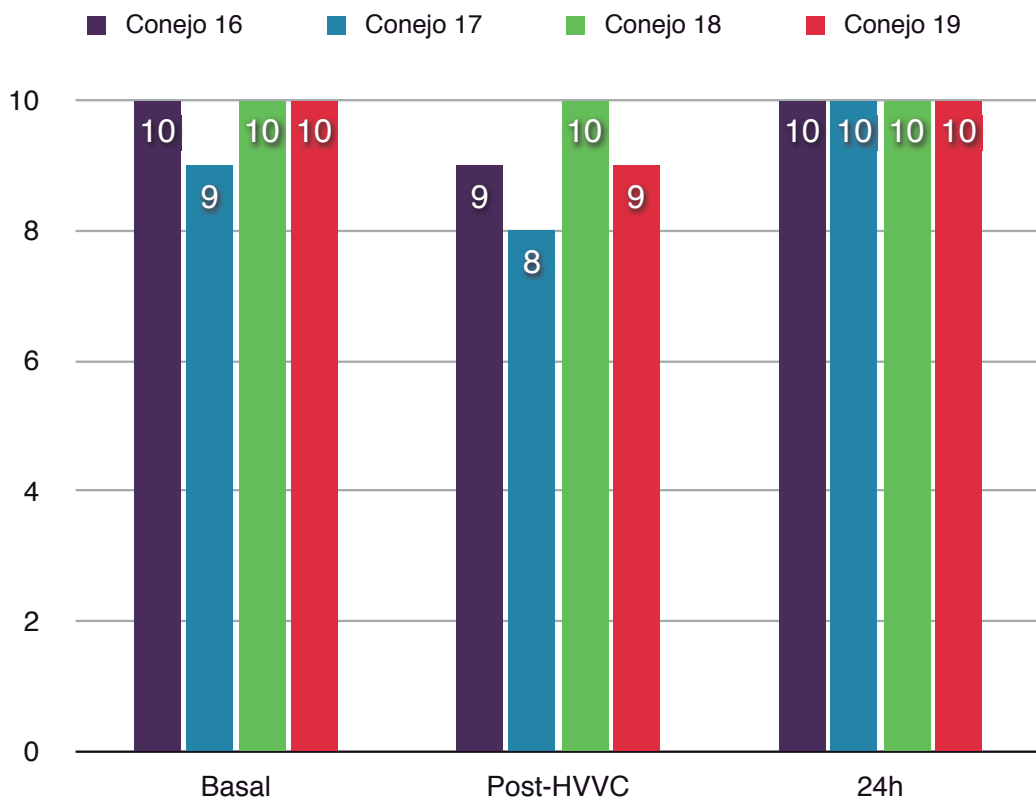


**2.3.3.- Alteraciones neurológicas**

Desde el punto de vista neurológico, aunque en alguno de los animales se encontraron signos de debilidad y cansancio tras la sesión, en ninguno de ellos se observaron alteraciones importantes en la puntuación de la escala de valoración neurológica, ni signos de alteración neurológica (Fig 35).

**Fig. 35** Alteraciones neurológicas

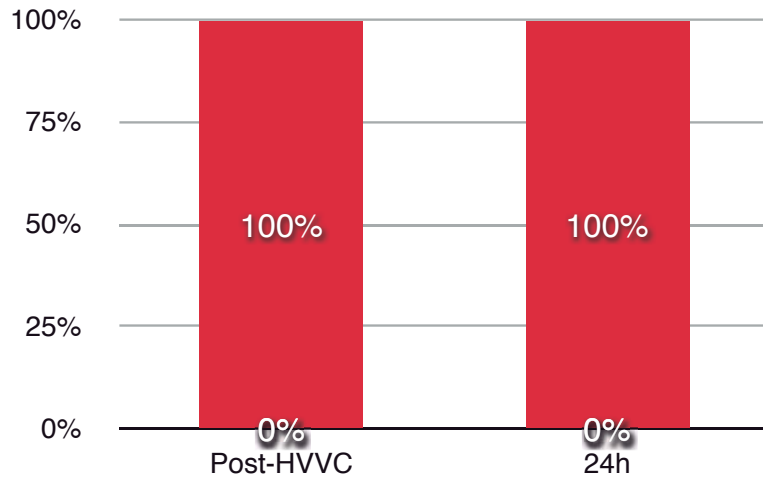
**Fig. 35a** Escala de Valoración Neurológica



**Fig. 35b** Escala de Valoración Neurológica HVVC + Drogas VA

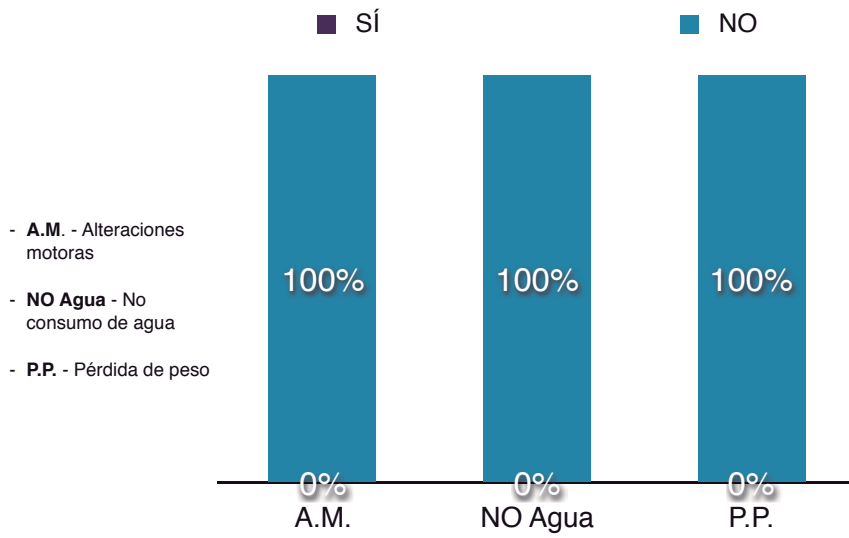
	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)	Sin alteraciones
POST-HVVC	0	0	0	4
24 H	0	0	0	4

■ TCE severo (0-3) ■ TCE moderado (4-7) ■ TCE leve (8-10) ■ Sin alteraciones



**Fig. 35c** Clínica Neurológica HVVC + Drogas VA

	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	0	4
NO CONSUMO DE AGUA	0	4
PÉRDIDA DE PESO	0	4



## **2.4.- GRUPO EXPERIMENTAL**

Para completar los datos relativos al análisis del modelo de HVVC podemos añadir los resultados obtenidos en los conejos del grupo experimental en los que la terapia con HVVC no se vio influenciada por ningún otro factor, es decir, los que fueron sometidos a la HVVC previo a provocarles el TCE (**GRUPO HVVC + TCE**).

Este subgrupo está formado por 5 conejos.

### **2.4.1.- Cambios hemodinámicos**

De los 5 animales, 3 se hemofiltraron sin emplear drogas vasoactivas, y en los otros 2 se administró una perfusión continua de adrenalina y/o noradrenalina.

Los 3 primeros presentaron hipotensión durante todo el proceso de HVVC. Mientras que en los otros 2 conejos en los que sí que se emplearon drogas vasoactivas se consiguió mantener una PAM objetivo durante la mayor parte de la terapia, pero también a expensas de administrar dosis muy elevadas de estos fármacos.

Respecto a la FC, 2 de los 3 conejos que se hemofiltraron sin drogas vasoactivas presentaron una bradicardia, mientras que el otro mantuvo una FC similar a la basal. Los 2 conejos que se hemofiltraron con perfusión de drogas vasoactivas también mantuvieron una FC similar a la basal durante el tratamiento con HVVC (*Fig. 36*).

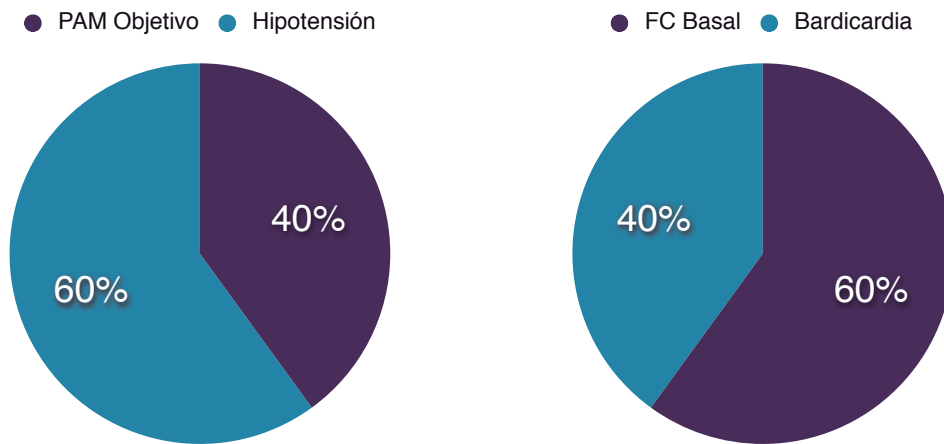
**Fig. 36** Cambios hemodinámicos

**Fig. 36a** Cambios hemodinámicos HVVC + TCE

	PAM Objetivo	Hipotensión
HVVC + TCE	2	3

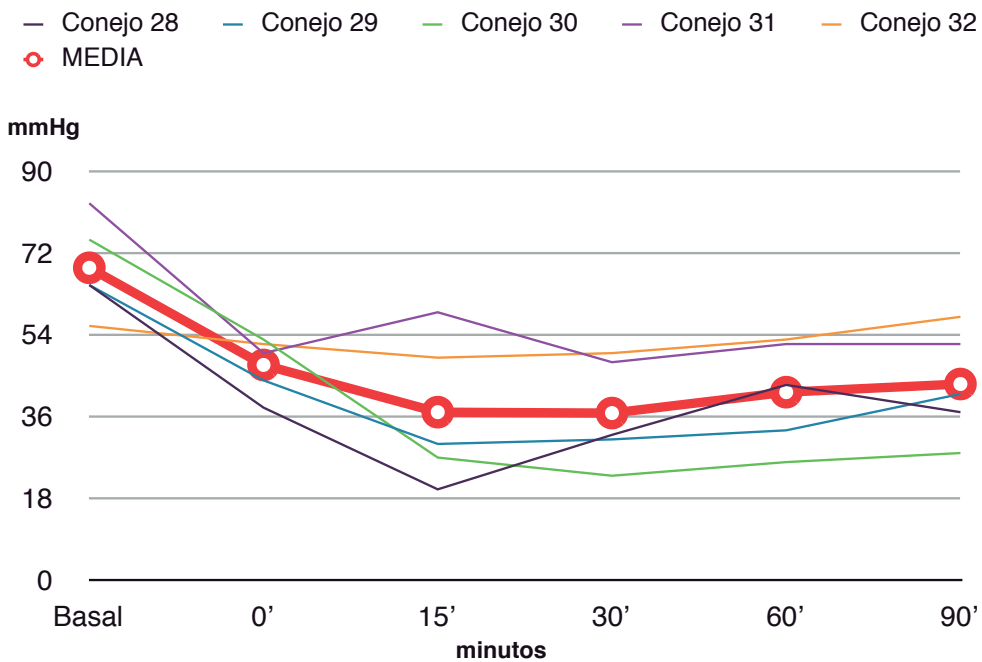
  

	FC Basal	Bradicardia
HVVC + TCE	3	2



**Fig. 36b** Evolución de la PAM (mmHg) durante la terapia con HVVC. Conejos 28-32

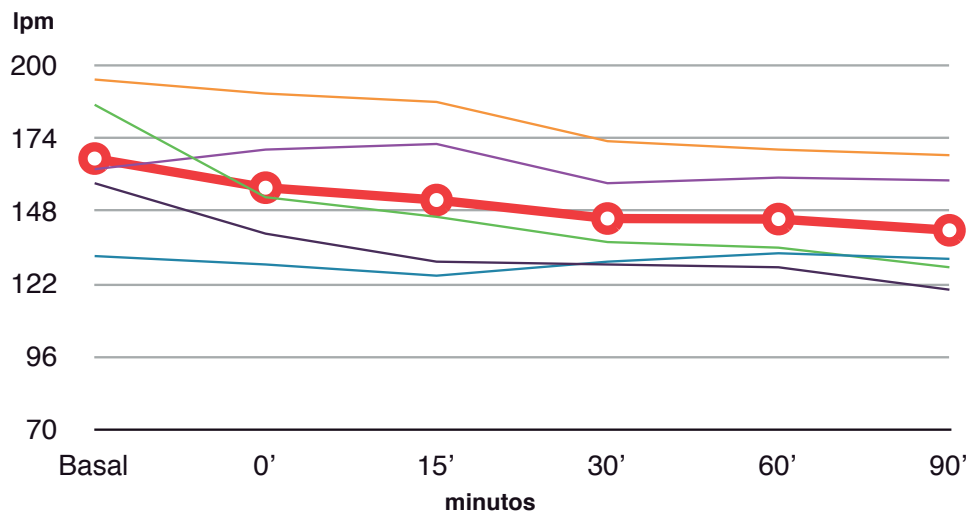
	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 28	65	38	20	32	43	37
Conejo 29	65	44	30	31	33	41
Conejo 30	75	53	27	23	26	28
Conejo 31	83	50	59	48	52	52
Conejo 32	56	52	49	50	53	58
<b>MEDIA + SD</b>	<b>68,8 +/- 10,4</b>	<b>47,4 +/- 6,3</b>	<b>37,0 +/- 16,3</b>	<b>36,8 +/- 11,7</b>	<b>41,4 +/- 11,8</b>	<b>43,2 +/- 11,9</b>



**Fig. 36c** Evolución de la FC (lpm) durante la terapia con HVVC. Conejos 28-32

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 28	158	140	130	129	128	120
Conejo 29	132	129	125	130	133	131
Conejo 30	186	153	146	137	135	128
Conejo 31	163	170	172	158	160	159
Conejo 32	195	190	187	173	170	168
<b>MEDIA + SD</b>	<b>166,8 +/- 24,8</b>	<b>156,4 +/- 24,2</b>	<b>152,0 +/- 26,8</b>	<b>145,4 +/- 19,3</b>	<b>145,2 +/- 18,6</b>	<b>141,2 +/- 21,0</b>

— Conejo 28 — Conejo 29 — Conejo 30 — Conejo 31 — Conejo 32  
 ○ MEDIA



RESULTADOS

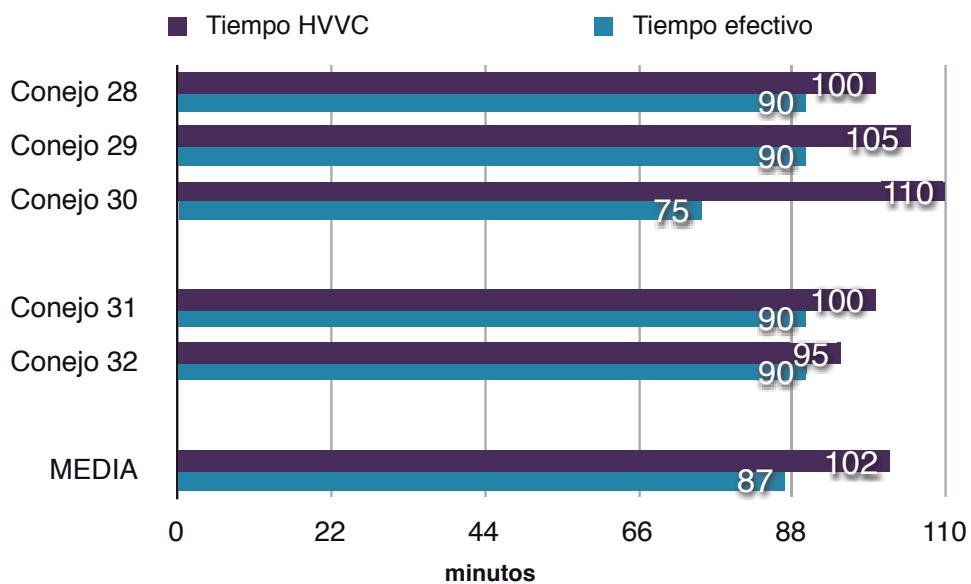
**2.4.2.- Dificultades con la terapia**

En 3 de los 5 conejos se empleó heparina durante la terapia con HVVC y en los otros 2 no.

De los 3 conejos en los que se empleó heparina, 2 se hemofiltraron sin dificultad, mientras que en uno sí que tuvimos complicaciones para poder aplicar de forma adecuada el tratamiento. Los conejos en los que no se empleó la heparina durante la HVVC se hemofiltraron sin problemas (Fig. 37).

**Fig. 37** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos)

	TIEMPO HVVC	TIEMPO EFECTIVO
Conejo 28	100'	90'
Conejo 29	105'	90'
Conejo 30	110'	75'
Conejo 31	100'	90'
Conejo 32	95'	90'
<b>MEDIA</b>	<b>102,0'</b>	<b>87,0'</b>
<b>+ SD</b>	<b>+/- 5,7'</b>	<b>+/- 6,7'</b>





## RESULTADOS

### **2.4.3.- Alteraciones neurológicas**

Este grupo de 5 conejos no nos sirve para ver la posible influencia de la HVVC sobre la situación neurológica basal de los animales, ya que tras la HVVC éstos fueron sometidos a un TCE.

## 2.5.- GRUPO HVVC

Al igual que hemos hecho con el modelo de TCE, a continuación se exponen de forma conjunta los resultados de todos los conejos a los que se les sometió a la terapia con HVVC sin que ésta pudiera estar influenciada por el TCE u otros procesos. Esto nos permitirá hacer un análisis más detallado del modelo de HVVC.

### 2.5.1.- Cambios hemodinámicos

De los 11 conejos que integran este grupo vemos que:

- 8 (73%) de ellos presentaron una hipotensión, mientras que 3 (27%) consiguieron mantener una PAM objetivo (Fig. 38a).

- 8 (73%) de ellos desarrollaron una bradicardia y 3 (27%) mantuvieron una FC similar a la basal previa al inicio de la HVVC (Fig. 38a).

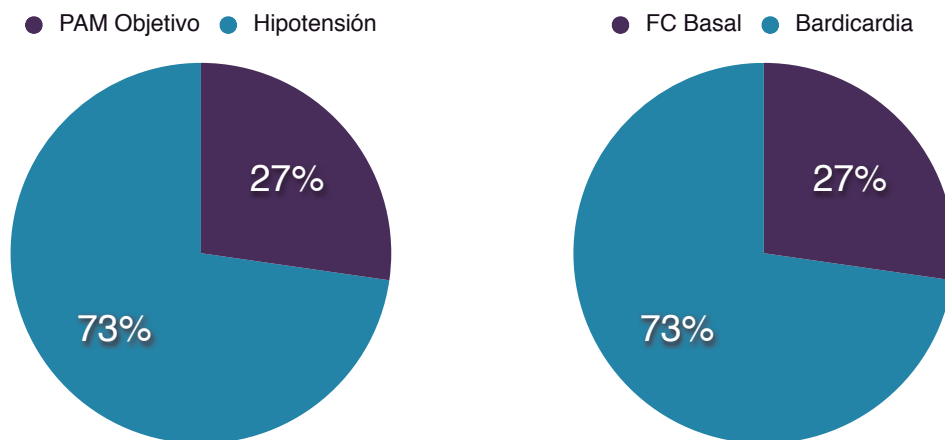
**Fig. 38** Cambios hemodinámicos

**Fig. 38a** Cambios hemodinámicos GRUPO HVVC

	PAM Objetivo	Hipotensión
GRUPO HVVC	3	8

	FC Basal	Bradicardia
GRUPO HVVC	3	8



RESULTADOS

De forma similar a como se ha hecho en el análisis del modelo de TCE, en el Grupo HVVC podemos definir 2 subgrupos en función de si a los conejos se les administró drogas vasoactivas o no, para ver el efecto de éstas sobre los parámetros hemodinámicos de los animales durante la terapia.

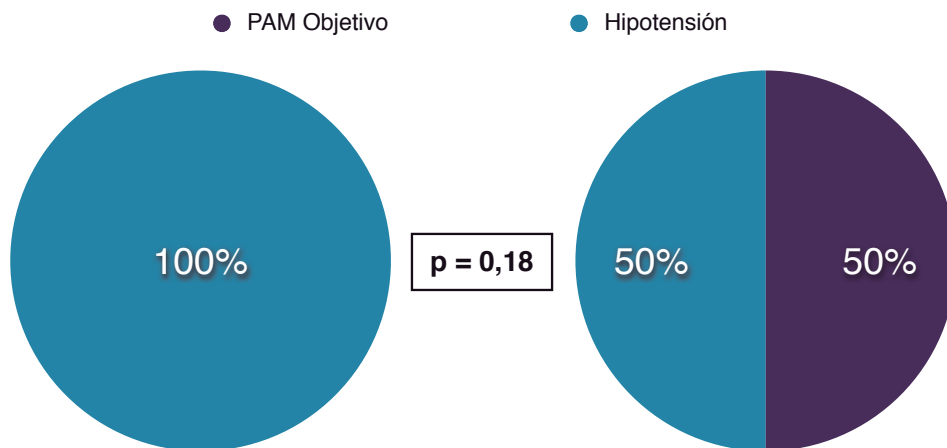
**2.5.1.1.- Cambios en la TA por subgrupos**

- De los 5 conejos a los que no se les administraron drogas vasoactivas el 100% presentó una hipotensión durante la HVVC (Fig. 38b).

- De los 6 conejos a los que se les administraron drogas vasoactivas, 3 (50%) consiguieron mantener una PAM objetivo, aunque a expensas de dosis muy altas de estas drogas, mientras que los otros 3 (50%) no consiguieron mantener la PAM objetivo a pesar de dosis crecientes y altas de drogas vasoactivas (Fig. 38b).

Fig. 38b Cambios en la TA por subgrupos

	PAM Objetivo	Hipotensión
HVVC SIN DVA	0	5
HVVC CON DVA	3	3



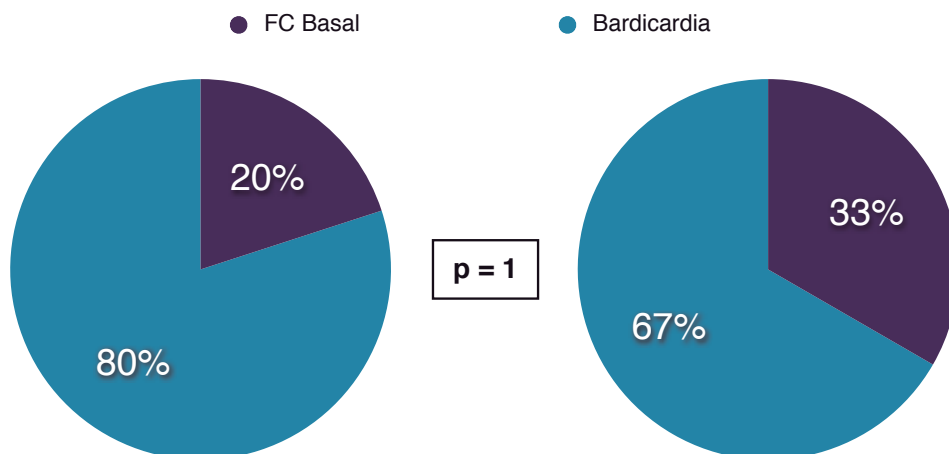
**2.5.1.2.- Cambios en la FC por subgrupos**

- De los 5 conejos a los que no se les administraron drogas vasoactivas, 4 (80%) presentaron una bradicardia y 1 (20%) mantuvo una FC similar a la basal (Fig. 38c).

- De los 6 conejos a los que se les administraron drogas vasoactivas, 4 (67%) de ellos sufrieron una bradicardia durante la HVVC, mientras que los otros 2 (33%) mantuvieron una FC similar a la basal (Fig. 38c).

**Fig. 38c** Cambios en la FC por subgrupos

	FC Basal	Bradicardia
HVVC SIN DVA	1	4
HVVC CON DVA	2	4



RESULTADOS

**2.5.2.- Dificultades con la terapia**

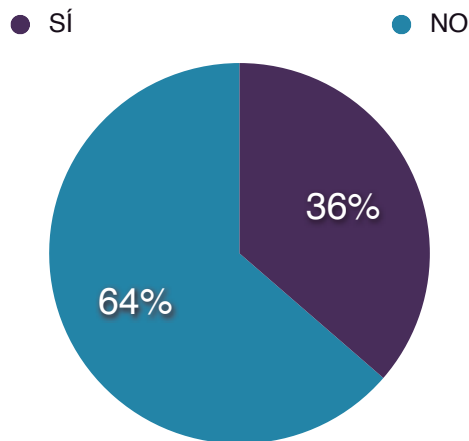
De los 11 conejos de este grupo de HVVC vemos que:

- En 7 (64%) de ellos se pudo desarrollar la terapia de forma más o menos correcta y sin complicaciones (Fig. 39a).
- En los otros 4 (36%) tuvimos dificultades para llevar a cabo una terapia de forma correcta (Fig. 39a).

**Fig. 39** Dificultades con la terapia

**Fig. 39a** Complicaciones durante la HVVC

	SÍ	NO
DIFICULTADES HVVC	4	7



RESULTADOS

Igual que antes, en este punto podemos definir otros 2 subgrupos en función de si durante el tratamiento con HVVC se empleó heparina o no, para ver la influencia de ésta sobre el proceso de hemofiltración.

**2.5.2.1.- Dificultades con la terapia por subgrupos**

De los 8 conejos que se hemofiltraron sin heparina:

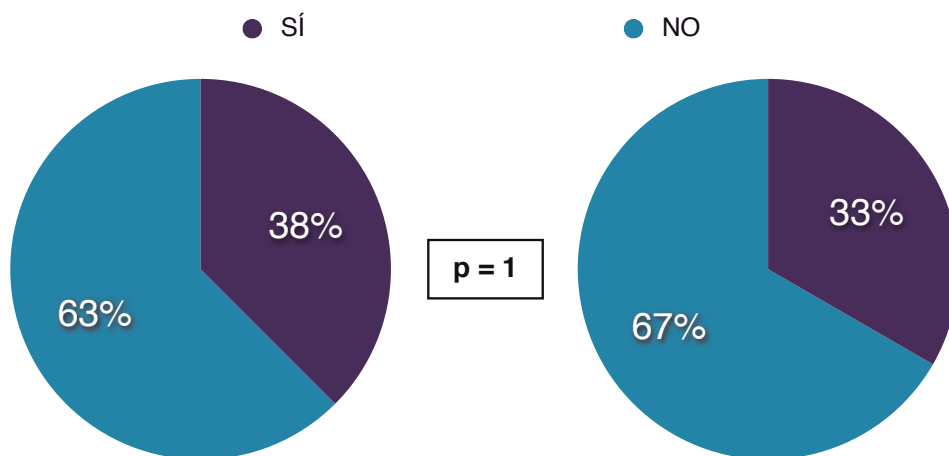
- 5 (62%) se sometieron al tratamiento de HVVC sin problemas (Fig.39b).
- 3 (38%) tuvieron problemas para recibir el tratamiento de forma correcta (Fig. 39b).

De los 3 conejos en los que se empleó heparina vemos como:

- 2 de ellos (67%) no tuvieron problemas para hemofiltrarse (Fig. 39b).
- Mientras que en 1 (33%) sí que aparecieron complicaciones durante la terapia (Fig. 39b).

**Fig. 39b** Complicaciones durante la HVVC SIN HEPARINA

	SÍ	NO
DIFICULTADES SIN HEPARINA	3	5
DIFICULTADES CON HEPARINA	1	2



### 2.5.3.- Alteraciones neurológicas

Como es lógico y ya se ha comentado anteriormente, los datos relativos a la posible influencia de la HVVC sobre la situación neurológica basal de los conejos se limita a aquellos conejos que tras el tratamiento no fueron sometidos a un TCE, es decir, a los conejos del Grupo Control HVVC y Grupo HVVC + Drogas Vasoactivas.

De este grupo de 6 conejos, ninguno de ellos sufrió ningún tipo de alteración neurológica, ni presentó cambios en la escala de valoración neurológica, ni tampoco se evidenció clínica motora o ausencia de consumo de agua o pérdida de peso (*Fig. 40*).

**Fig. 40** Alteraciones neurológicas

**Fig. 40a** Alteraciones neurológicas tras HVVC

	SÍ	NO
CONEJOS HVVC	0	6

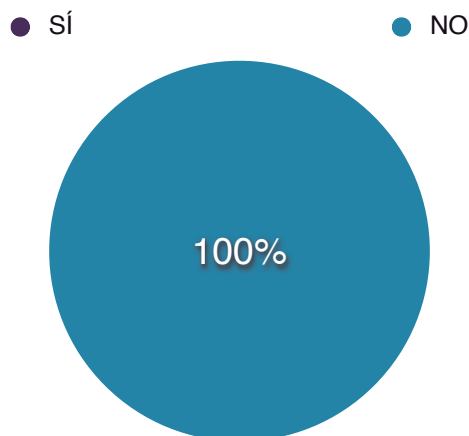
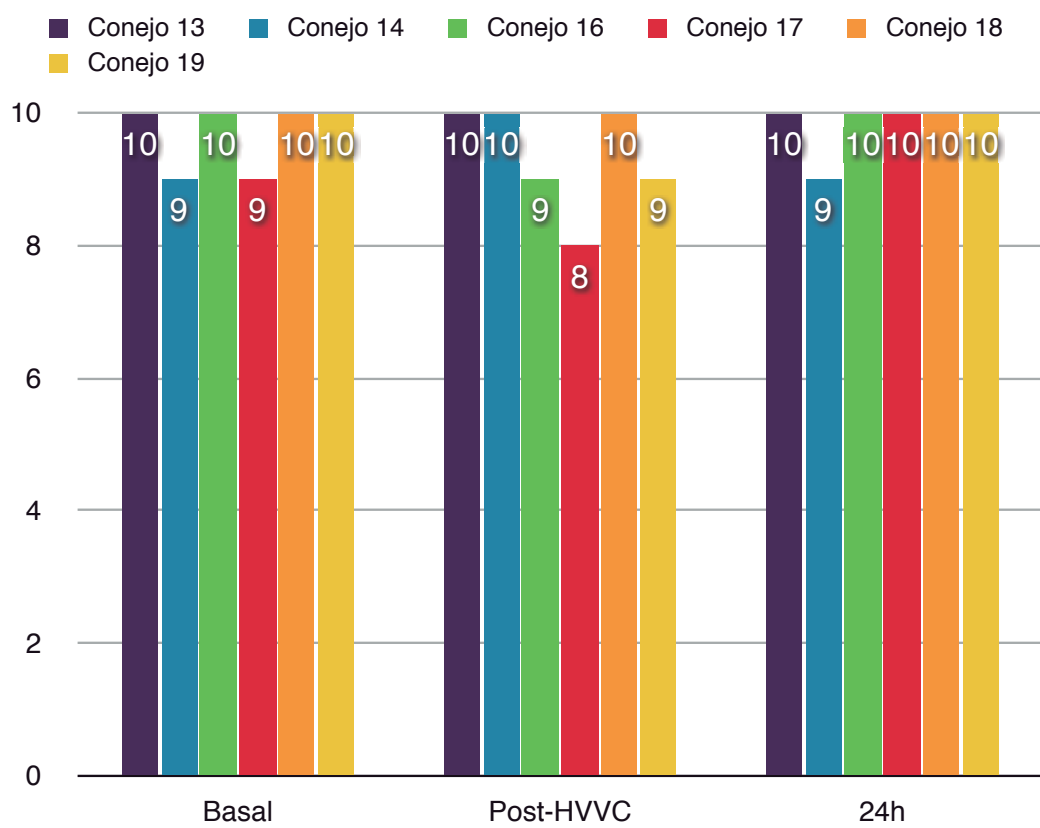


Fig. 40b Escala de Valoración Neurológica

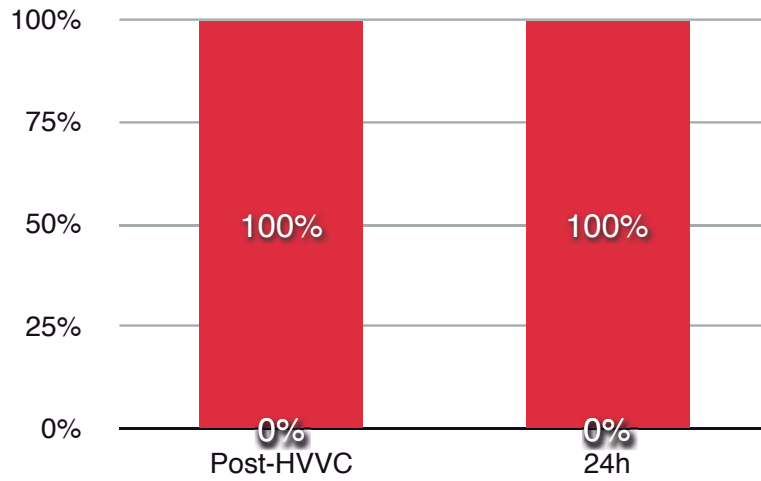




**Fig. 40c** Escala de Valoración Neurológica GUPO HVVC

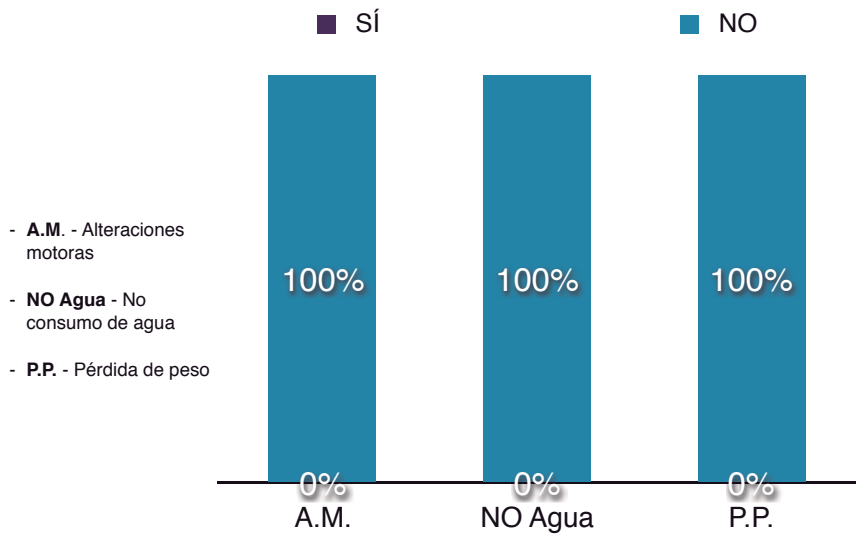
	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)	Sin alteraciones
POST-HVVC	0	0	0	6
24 H	0	0	0	6

■ TCE severo (0-3) ■ TCE moderado (4-7) ■ TCE leve (8-10) ■ Sin alteraciones



**Fig. 40d** Clínica Neurológica GRUPO HVVC

	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	0	6
NO CONSUMO DE AGUA	0	6
PÉRDIDA DE PESO	0	6





### **3.- EFECTO DE LA HVVC EN EL TCE**

Como se ha mencionado, para el estudio del posible efecto de la HVVC en la evolución del TCE se utilizaron 13 conejos separados en dos grupos, uno de 8 conejos en el que el TCE se provocó antes del tratamiento con HVVC (GRUPO TCE + HVVC) y otro de 5 conejos en el que se trató de utilizar la HVVC como preconditionamiento antes del TCE (GRUPO HVVC + TCE).

#### **3.1.- GRUPO TCE + HVVC**

##### **3.1.1.- Cambios hemodinámicos durante HVVC**

De los 8 conejos que conforman este grupo, 5 de ellos se hemofiltraron sin drogas vasoactivas y los otros 3 con perfusión de drogas vasoactivas.

De los 8, sólo 3 conejos lograron mantener una PAM objetivo durante la HVVC; en 2 de ellos se emplearon drogas vasoactivas, si bien se necesitaron dosis muy altas para dicho objetivo. Por contra, en los otros 5, incluido uno en el que se emplearon drogas vasoactivas en perfusión, presentaron una hipotensión mantenida durante el tratamiento.

Respecto a la FC, sólo 1 de ellos (que no se hemofiltró con drogas vasoactivas) mantuvo una FC similar a la FC basal, mientras que los otros 7 presentaron una bradicardia (*Fig. 41*).

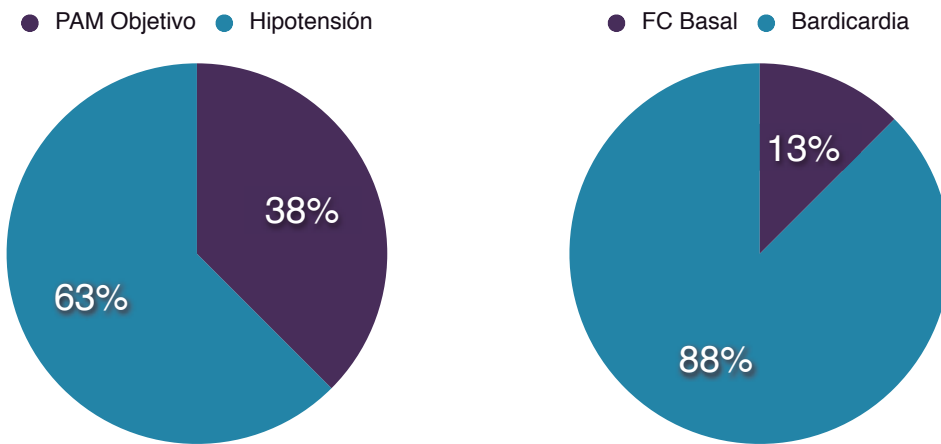
**Fig. 41** Cambios hemodinámicos durante HVVC

**Fig. 41a** Cambios hemodinámicos TCE + HVVC

	PAM Objetivo	Hipotensión
TCE + HVVC	3	5

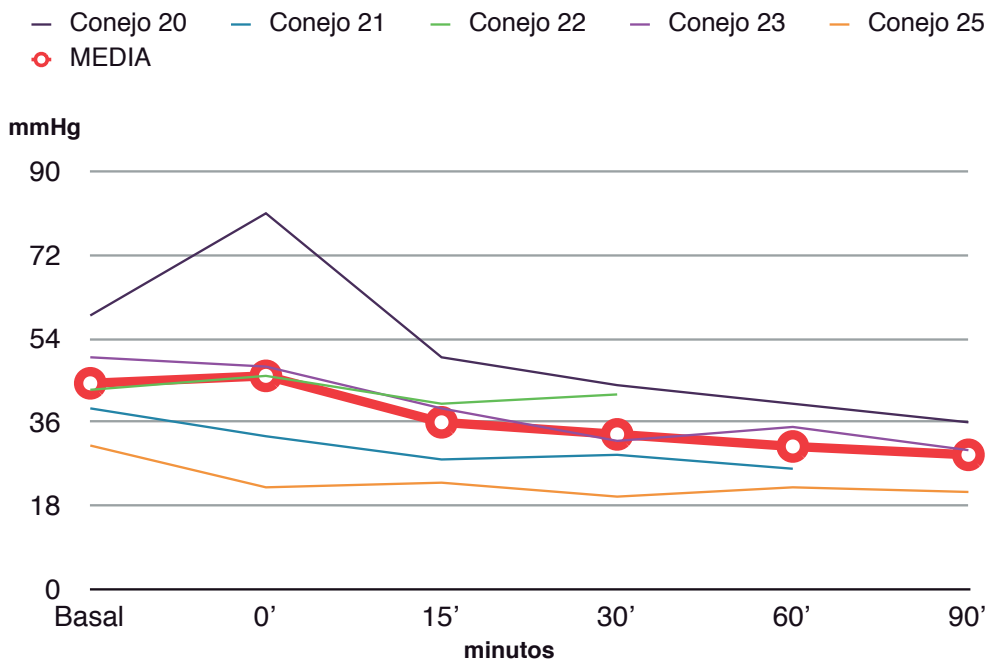
	FC Basal	Bradicardia
TCE + HVVC	1	7



RESULTADOS

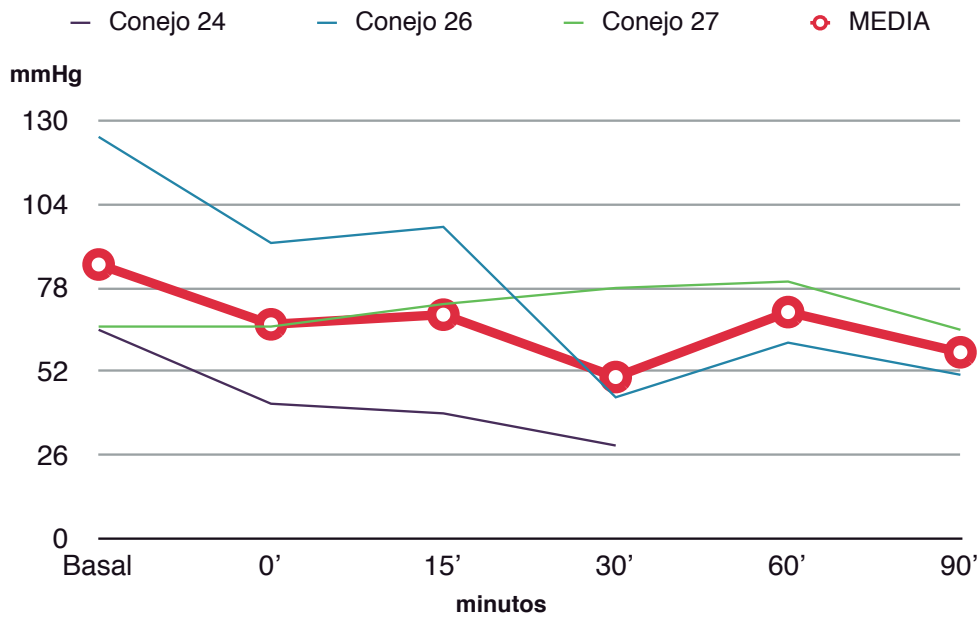
**Fig. 41b** Evolución de la PAM (mmHg) en los conejos SIN DROGAS VASOACTIVAS

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 20	59	81	50	44	40	36
Conejo 21	39	33	28	29	26	
Conejo 22	43	46	40	42		
Conejo 23	50	48	39	32	35	30
Conejo 25	31	22	23	20	22	21
<b>MEDIA + SD</b>	<b>44,4 +/- 10,7</b>	<b>46,0 +/- 22,2</b>	<b>36,0 +/- 10,7</b>	<b>33,4 +/- 9,8</b>	<b>30,8 +/- 8,2</b>	<b>29,0 +/- 7,5</b>



**Fig. 41c** Evolución de la PAM (mmHg) en los conejos CON DROGAS VASOACTIVAS

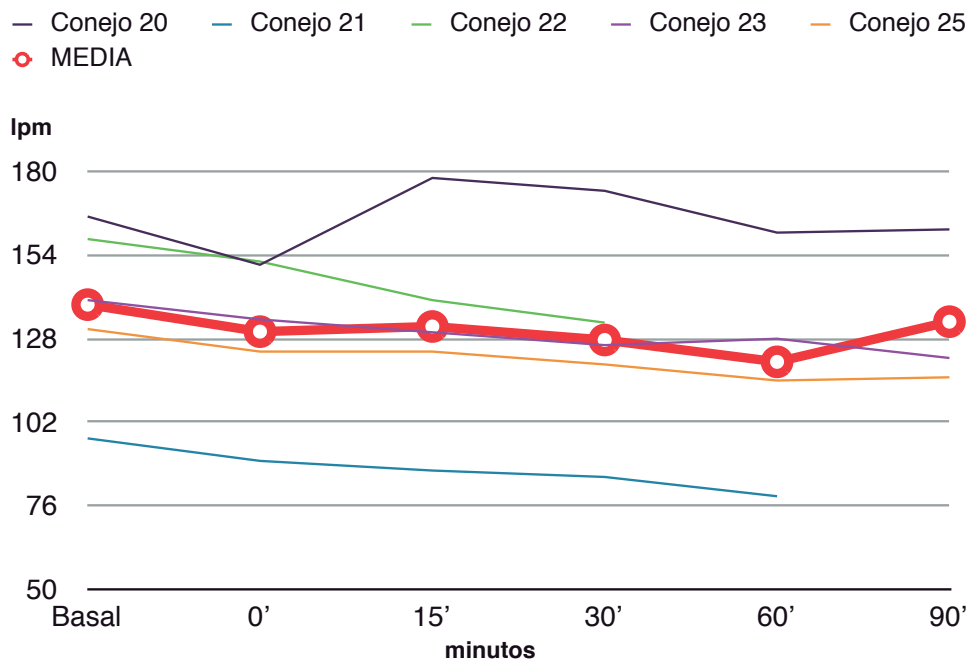
	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 24	65	42	39	29		
Conejo 26	125	92	97	44	61	51
Conejo 27	66	66	73	78	80	65
<b>MEDIA + SD</b>	<b>85,3 +/- 34,4</b>	<b>66,7 +/- 25,0</b>	<b>69,7 +/- 29,1</b>	<b>50,3 +/- 25,1</b>	<b>70,5 +/- 13,4</b>	<b>58,0 +/- 9,9</b>



RESULTADOS

**Fig. 41d** Evolución de la FC (lpm) en los conejos SIN DROGAS VASOACTIVAS

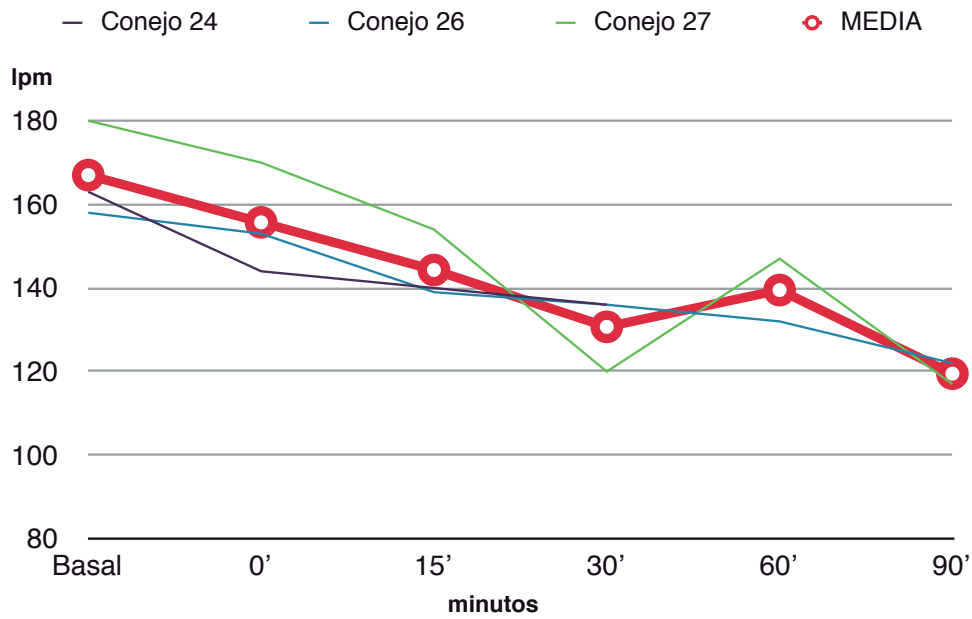
	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 20	166	151	178	174	161	162
Conejo 21	97	90	87	85	79	
Conejo 22	159	152	140	133		
Conejo 23	140	134	130	126	128	122
Conejo 25	131	124	124	120	115	116
<b>MEDIA + SD</b>	<b>138,6 +/-27,2</b>	<b>130,2 +/- 25,4</b>	<b>131,8 +/- 32,7</b>	<b>127,6 +/- 31,8</b>	<b>120,8 +/- 33,9</b>	<b>133,3 +/- 25,0</b>





**Fig. 41e** Evolución de la FC (lpm) en los conejos CON DROGAS VASOACTIVAS

	Basal	0'	15'	30'	60'	90'
Conejo 24	163	144	140	136		
Conejo 26	158	153	139	136	132	122
Conejo 27	180	170	154	120	147	117
<b>MEDIA + SD</b>	<b>167,0 +/- 11,5</b>	<b>155,7 +/- 13,2</b>	<b>144,3 +/- 8,4</b>	<b>130,7 +/- 9,2</b>	<b>139,5 +/- 10,6</b>	<b>119,5 +/- 3,5</b>



RESULTADOS

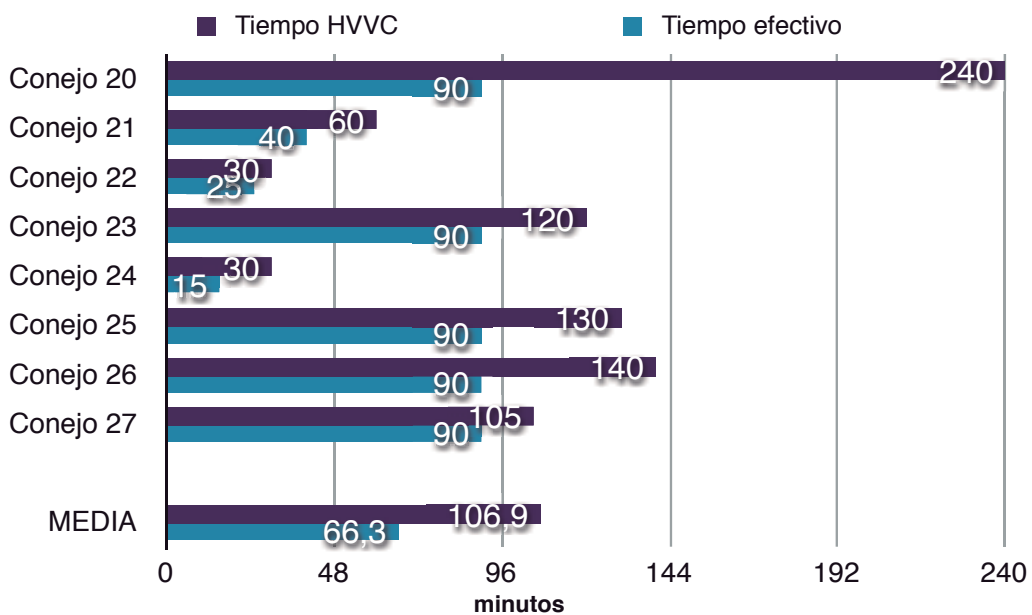
**3.1.2.- Dificultades con la terapia**

En ninguno de los conejos de este grupo se empleó heparina para el tratamiento con HVVC.

De los 8 conejos, sólo en 1 de ellos se consiguió hemofiltrar sin complicaciones de coagulación o dificultad para la extracción de la sangre del animal por parte del monitor. Mientras que en los otros 7 sí que tuvimos dificultades y problemas con la terapia (Fig. 42).

**Fig. 42** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos)

	TIEMPO HVVC	TIEMPO EFECTIVO
Conejo 20	240'	90'
Conejo 21	60'	40'
Conejo 22	30'	25'
Conejo 23	120'	90'
Conejo 24	30'	15'
Conejo 25	130'	90'
Conejo 26	140'	90'
Conejo 27	105'	90'
<b>MEDIA + SD</b>	<b>106,9' +/- 69,2'</b>	<b>66,3' +/- 33,5'</b>



### 3.1.3.- Alteraciones neurológicas

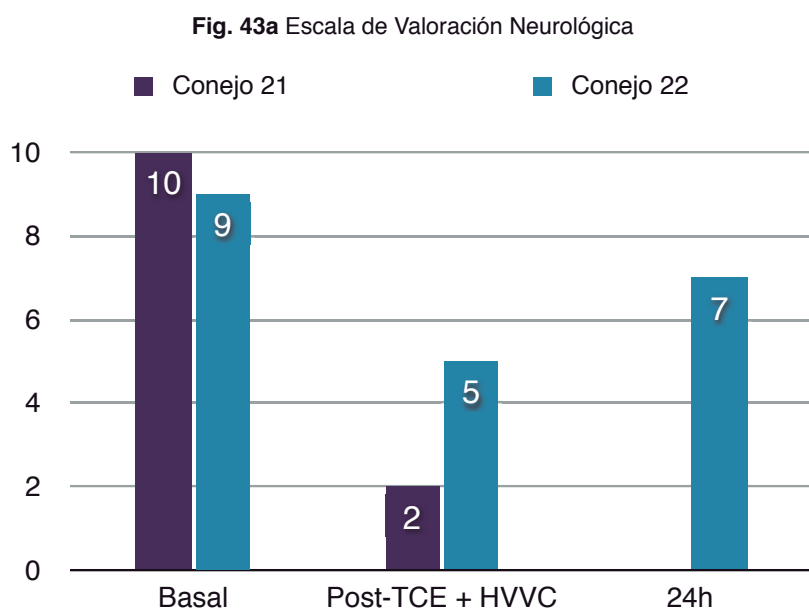
De este grupo de 8 conejos, 4 de ellos murieron antes de las 24 horas de evolución tras el TCE y la HVVC, y los otros 4 sobrevivieron. Ahora bien, de los 4 que sobrevivieron sólo uno pudo ser extubado tras la sesión, y por tanto fue el único en el que se pudo hacer la valoración a las 24h.

De los 4 conejos que murieron antes de las 24 horas de evolución, uno de ellos sí pudo ser extubado, de manera que a éste también se le pudo hacer una valoración neurológica inmediatamente tras la sesión, presentando una puntuación de TCE severo.

El único animal que se pudo valorar a las 24 horas, presentaba un TCE moderado según la escala de valoración neurológica tanto inmediatamente tras la sesión, como a las 24 horas. Si bien es verdad que hubo una mejoría en la puntuación que de 5 (inmediatamente tras la sesión) pasó a 7 (a las 24 horas de evolución).

Respecto a la clínica neurológica se pudo observar en este conejo que persistían las alteraciones motoras, aunque con una leve mejoría respecto a la clínica observada inmediatamente tras la sesión, así como una ausencia de consumo de agua y ausencia de consumo de alimentos y pérdida de peso (*Fig. 43*).

**Fig. 43** Alteraciones neurológicas



**Fig.43b** Escala de Valoración Neurológica TCE + HVVC

	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-TCE + HVVC	1	1	0
24 H	0	1	0

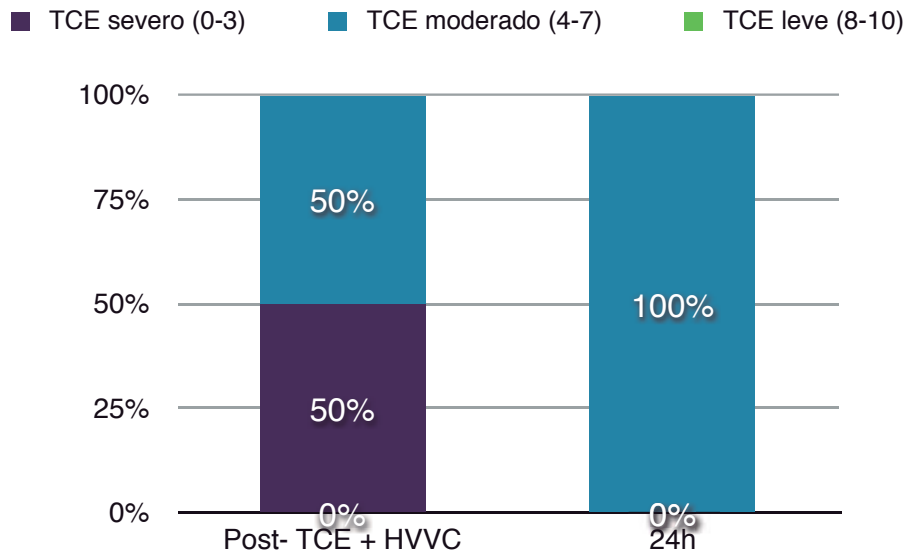
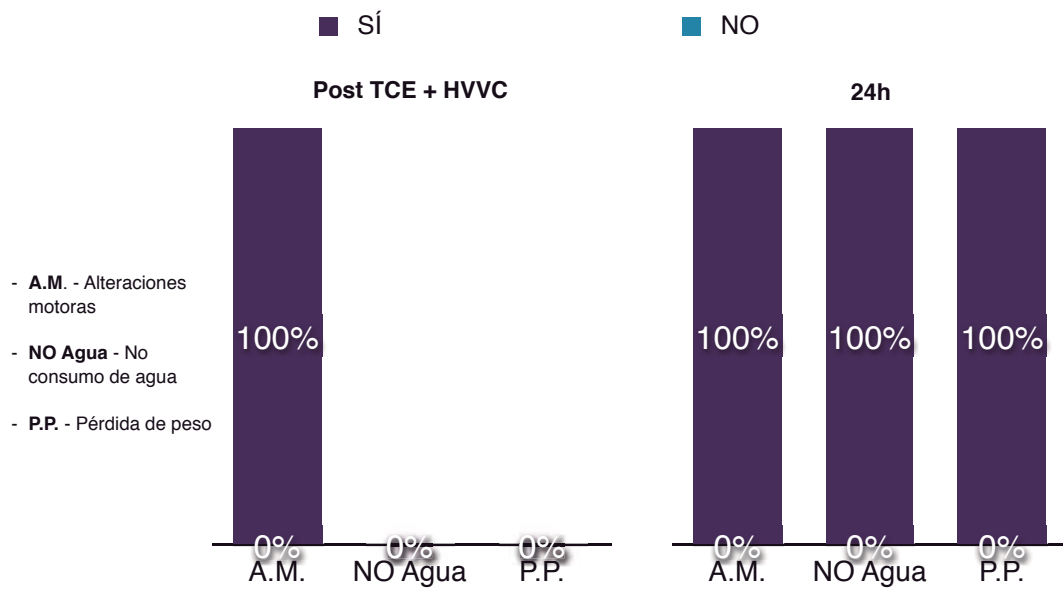


Fig. 43c Clínica Neurológica TCE + HVVC

	POST-TCE		24H	
	SÍ	NO	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	2	0	1	0
NO CONSUMO DE AGUA			1	0
PÉRDIDA DE PESO			1	0



### **3.2.- GRUPO HVVC + TCE**

#### **3.2.1.- Cambios hemodinámicos durante HVVC**

Los resultados relacionados con el comportamiento hemodinámico de los conejos de este grupo durante el tratamiento con HVVC ya se han expuesto con anterioridad (*ver RESULTADOS/2.4.- GRUPO EXPERIMENTAL/2.4.1.- Cambios hemodinámicos*).

#### **3.2.2.- Dificultades con la terapia**

Los resultados relativos a los problemas con la terapia de HVVC de este grupo de conejos ya se han comentado anteriormente (*ver RESULTADOS/2.4.- GRUPO EXPERIMENTAL/2.4.2.- Dificultades con la terapia*).

#### **3.2.3.- Alteraciones neurológicas**

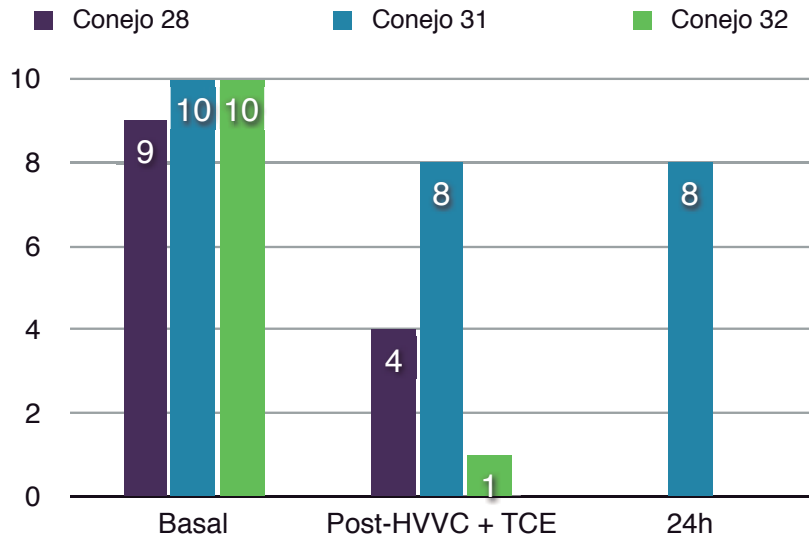
De este grupo de 5 conejos, 3 de ellos murieron antes de las 24 horas de evolución y 2 sobrevivieron. Pero, al igual que en el grupo anterior, sólo 1 de los que sobrevivió pudo ser extubado y, por tanto, valorado inmediatamente tras el TCE y a las 24 horas.

Y en este grupo fueron 2 los animales que, aunque no sobrevivieron a las 24 horas de evolución, sí que pudieron ser extubados tras la sesión y valorados neurológicamente tras el TCE. De ellos, uno presentó un TCE severo tras el golpe, y el otro un TCE moderado, aunque casi severo (puntuación de 4).

El animal que sobrevivió a las 24 horas sólo presentó un TCE leve, tanto tras el golpe, como tras este periodo de tiempo. Desde el punto de vista de la clínica neurológica, este conejo presentó unas alteraciones motoras muy leves tras el TCE, que se recuperaron completamente a las 24 horas. Igualmente el animal bebió agua de forma normal durante las 24 horas de evolución y no presentó una pérdida de peso (*Fig. 44*).

**Fig. 44** Alteraciones neurológicas

**Fig. 44a** Escala de Valoración Neurológica HVVC + TCE



	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
POST-HVVC + TCE	1	1	1
24 H	0	0	1

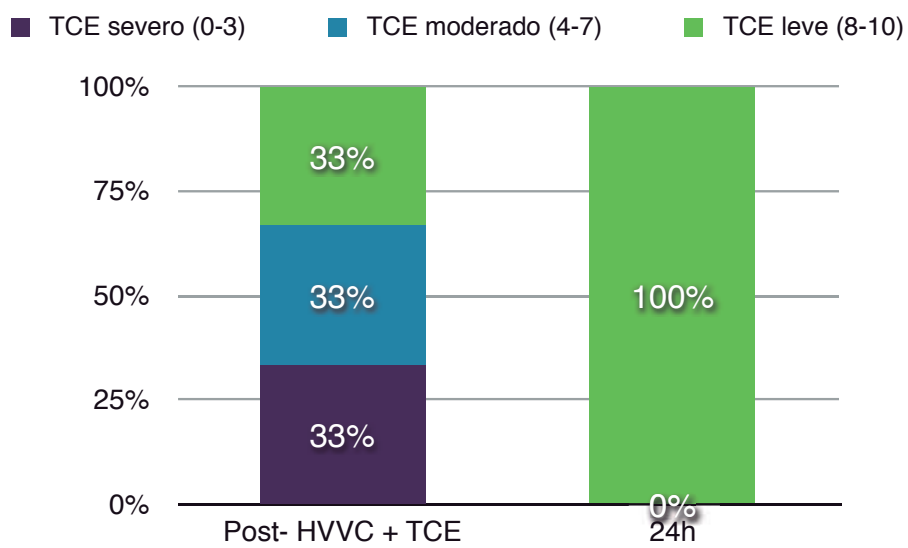
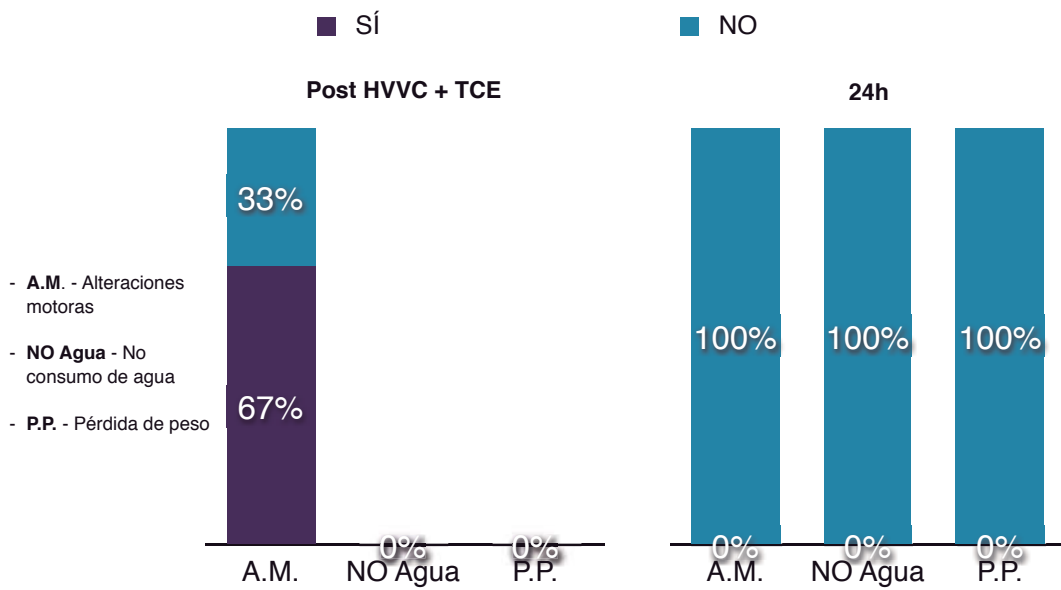


Fig. 44b Clínica Neurológica HVVC + TCE

	POST-TCE		24H	
	SÍ	NO	SÍ	NO
ALTERACIONES MOTORAS	2	1	0	1
NO CONSUMO DE AGUA			0	1
PÉRDIDA DE PESO			0	1





### **3.3.- GRUPO EXPERIMENTAL**

De igual forma que hemos hecho anteriormente respecto a los modelos de TCE y HVVC, vamos a agrupar ahora los resultados obtenidos en ambos subgrupos para hacer un análisis conjunto del efecto de la HVVC sobre el TCE.

#### **3.3.1.- Cambios hemodinámicos durante HVVC**

De los 13 conejos sometidos tanto a TCE como a HVVC, 8 (62%) de ellos presentaron una hipotensión mantenida durante la HVVC, mientras que en 5 (38%) de ellos se consiguió mantener la PAM fijada como objetivo.

Y en relación a la FC, 9 (69%) presentaron una bradicardia persistente durante el tratamiento, y 4 (31%) una FC similar a la basal (*Fig. 45*).

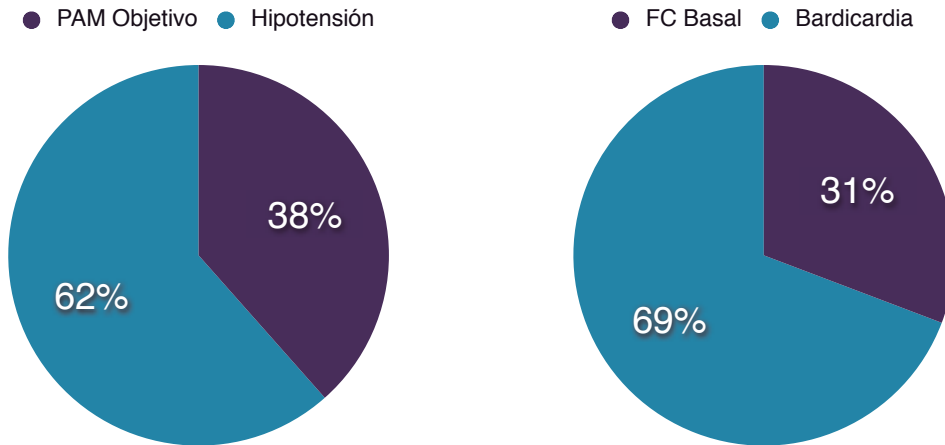
En este punto no vamos a diferenciar aquellos conejos que recibieron tratamiento con adrenalina y/o noradrenalina de los que no, ya que el factor que más influye en la evolución del TCE es el comportamiento de la TA, independientemente de que llevaran o no perfusión de drogas vasoactivas.

**Fig. 45** Cambios hemodinámicos

	PAM objetivo	Hipotensión
CONEJOS TCE Y HVVC	5	8

	FC Basal	Bradicardia
CONEJOS TCE Y HVVC	4	9



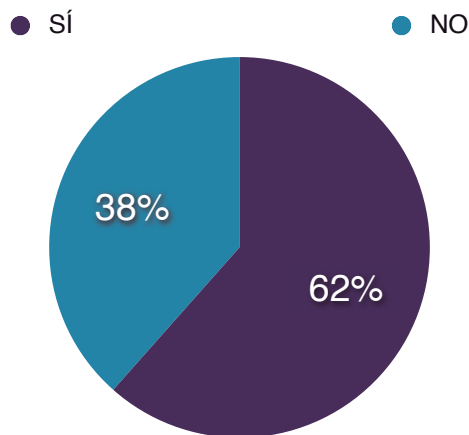
**3.3.2.- Dificultades con la terapia**

De los 13 conejos, en 8 (62%) de ellos tuvimos dificultades con la terapia y no se pudo aplicar a los animales el tratamiento deseado. Y en los otros 5 (38%) sí que conseguimos un tratamiento fluido y durante el tiempo fijado como objetivo, es decir, eficaz en principio (*Fig. 46*).

De la misma manera, aquí tampoco diferenciamos entre conejos hemofiltrados con y sin heparina, ya que lo que interesa ver es si el tratamiento se pudo aplicar correctamente, independientemente del uso de anticoagulantes.

**Fig. 46** Complicaciones durante la HVVC

	SÍ	NO
CONEJOS TCE Y HVVC	8	5



### **3.3.3.- Alteraciones neurológicas**

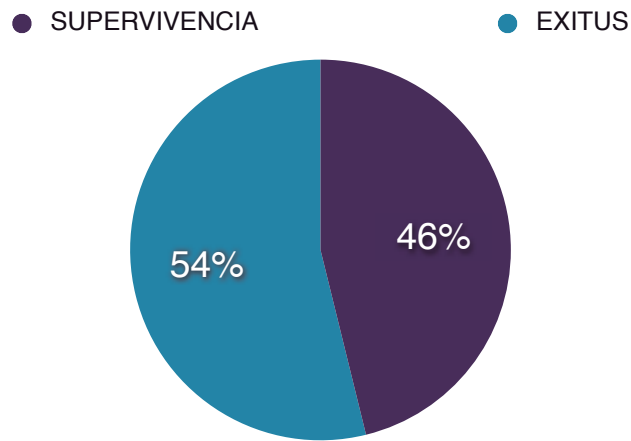
De los 13 conejos, 7 de ellos (54%) fallecieron tras la sesión, mientras que los otros 6 (46%) sobrevivieron tras recibir el golpe y el tratamiento con HVVC (*Fig. 47a*).

Ahora bien, de los 6 que sobrevivieron, sólo 2 (15%) pudieron ser extubados, sobrevivieron a las 24 horas de evolución, y presentaron lo que podemos llamar una evolución neurológica favorable, mientras que los otros 4 no. De manera que de los 13, 11 (85%) presentaron una evolución neurológica desfavorable, y sólo 2 una evolución favorable (*Fig. 47b*).

**Fig. 47** Pronóstico tras TCE y HVVC

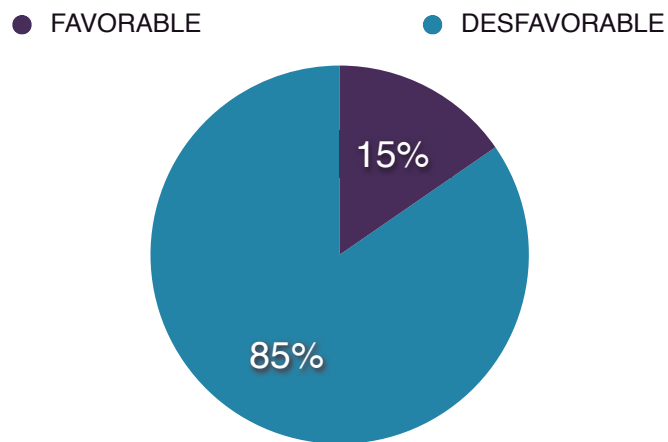
**Fig. 47a** Mortalidad tras TCE y HVVC

	SUPERVIVENCIA	EXITUS
CONEJOS TCE Y HVVC	6	7



**Fig. 47b** Evolución neurológica tras TCE y HVVC

	FAVORABLE	DESFAVORABLE
CONEJOS TCE Y HVVC	2	11



### **3.3.3.1.- Alteraciones neurológicas según la TA**

Ya se ha comentado durante este trabajo que un factor importante con una influencia negativa demostrada sobre el TCE es la hipotensión arterial. Así pues, en este momento es interesante para nuestro objetivo principal analizar el comportamiento neurológico en función del comportamiento de la TA, es decir, dependiendo de si el animal desarrolló una hipotensión arterial durante la HVVC o si mantuvo una PAM objetivo.

De los 13 conejos, 8 mantuvieron una hipotensión arterial durante el tratamiento, y en 5 conseguimos mantener una PAM objetivo.

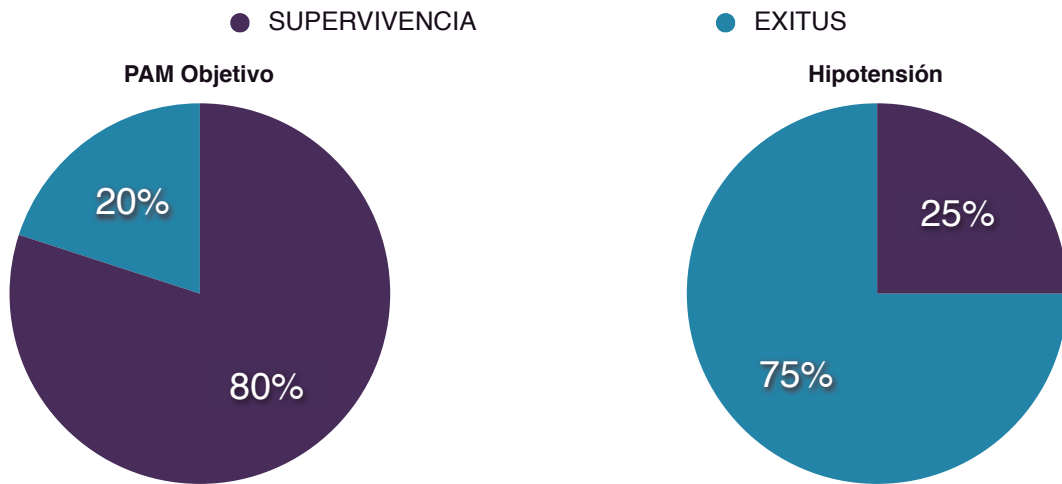
De los primeros, 6 (75%) murieron antes de las 24 horas de evolución y 2 (25%) sobrevivieron a las 24 horas, aunque ninguno pudo ser extubado. Por tanto los 8 animales (100%) presentaron una evolución neurológica desfavorable.

De los 5 conejos en los que se consiguió mantener una PAM objetivo durante el tratamiento con HVVC, 4 (80%) sobrevivieron a las 24 horas de evolución y 2 de ellos pudieron ser extubados tras la sesión. De manera que en conjunto, 2 (40%) conejos presentaron una evolución neurológica favorable, aunque uno de ellos sufrió un TCE leve, y el otro sólo estuvo sometido a la terapia durante 30 minutos por problemas técnicos (*Fig. 48a y 48b*).

**Fig. 48** Pronóstico según TA

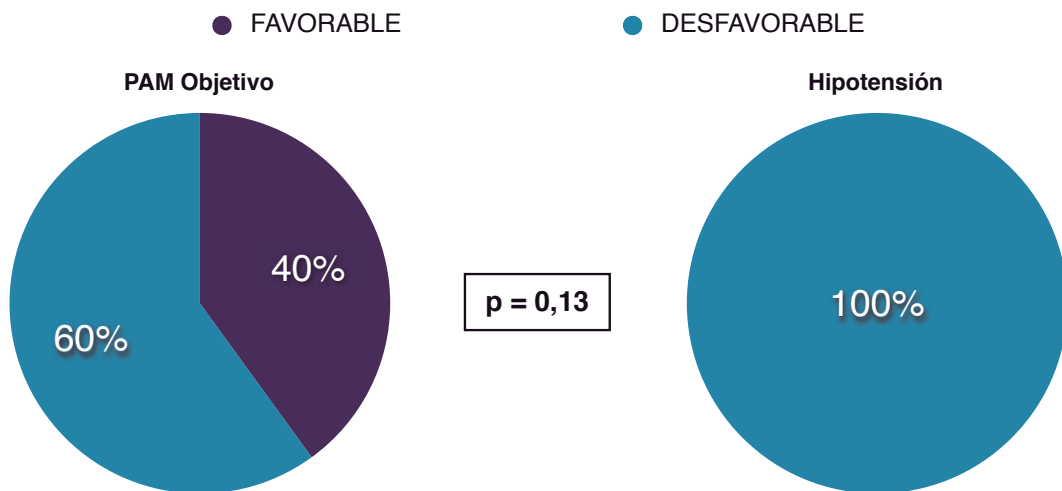
**Fig. 48a** Mortalidad según TA

	PAM OBJETIVO		HIPOTENSIÓN	
	SUPERVIVENCIA	EXITUS	SUPERVIVENCIA	EXITUS
CONEJOS TCE Y HVVC	4	1	2	6



**Fig. 48b** Evolución neurológica según TA

	PAM OBJETIVO		HIPOTENSIÓN	
	FAVORABLE	DESFAVORABLE	FAVORABLE	DESFAVORABLE
CONEJOS TCE Y HVVC	2	3	0	8



### **3.3.3.2.- Alteraciones neurológicas según la terapia con HVVC**

De igual manera que antes, si nuestro objetivo es evaluar el posible efecto de la HVVC sobre el TCE, es útil también analizar el comportamiento neurológico de los animales en función de si la terapia se pudo desarrollar de forma adecuada o no.

De los 13 conejos, en 8 de ellos tuvimos dificultades con la terapia, mientras que a los otros 5 conseguimos hemofiltrarlos de forma adecuada y sin complicaciones.

De los 8 primeros, 4 (50%) murieron antes de las 24 horas y otros 4 (50%) sobrevivieron durante las 24 horas. De éstos, sólo 1 (12%) se pudo extubar y tuvo una evolución neurológica favorable, de manera que 7 (88%) presentaron una evolución neurológica desfavorable.

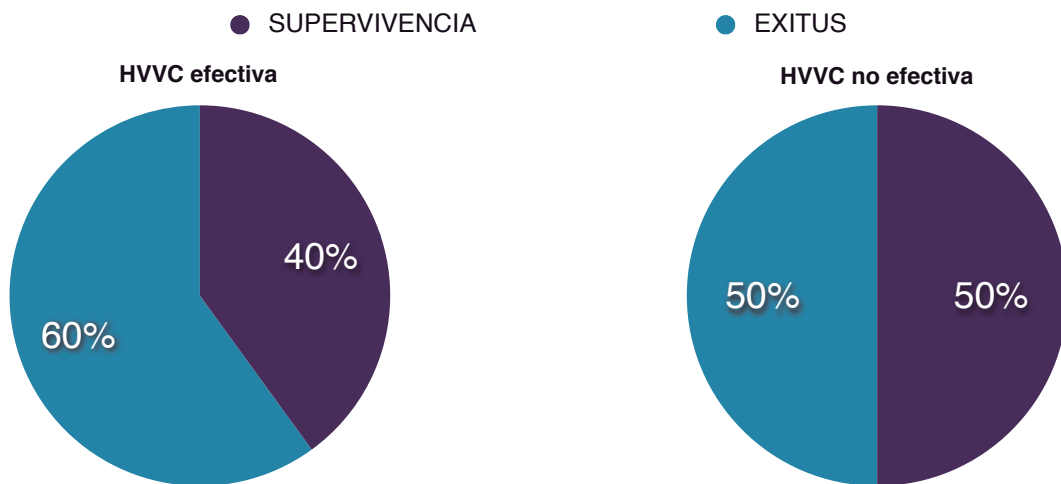
De los 5 conejos con una terapia adecuada, 2 (40%) sobrevivieron, aunque sólo 1 de ellos (20%) pudo ser extubado y tuvo una evolución neurológica favorable. Este animal había presentado un TCE leve. De manera que, de los 5 conejos, 4 (80%) tuvieron una evolución neurológica desfavorable (*Fig. 49a y 49b*).



**Fig. 49** Pronóstico según HVVC

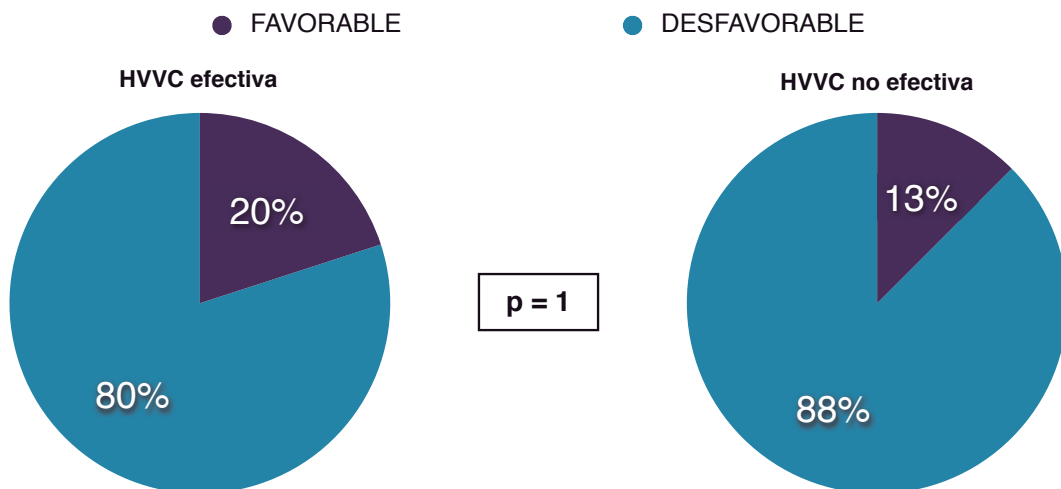
**Fig. 49a** Mortalidad según HVVC

	HVVC EFECTIVA		HVVC NO EFECTIVA	
	SUPERVIVENCIA	EXITUS	SUPERVIVENCIA	EXITUS
CONEJOS TCE Y HVVC	2	3	4	4



**Fig. 49b** Evolución neurológica según HVVC

	HVVC EFECTIVA		HVVC NO EFECTIVA	
	FAVORABLE	DESFAVORABLE	FAVORABLE	DESFAVORABLE
CONEJOS TCE Y HVVC	1	4	1	7



### **3.4.- GRUPO CONTROL vs. GRUPO EXPERIMENTAL**

Por último, para completar el análisis del efecto de la HVVC sobre el TCE, vamos a comparar los datos, en cuanto a pronóstico neurológico se refiere, de los conejos del GRUPO CONTROL TCE, más concretamente aquellos con un TCE clínicamente relevante, es decir, los conejos con un TCE POSITIVO, con los de los conejos del GRUPO EXPERIMENTAL.

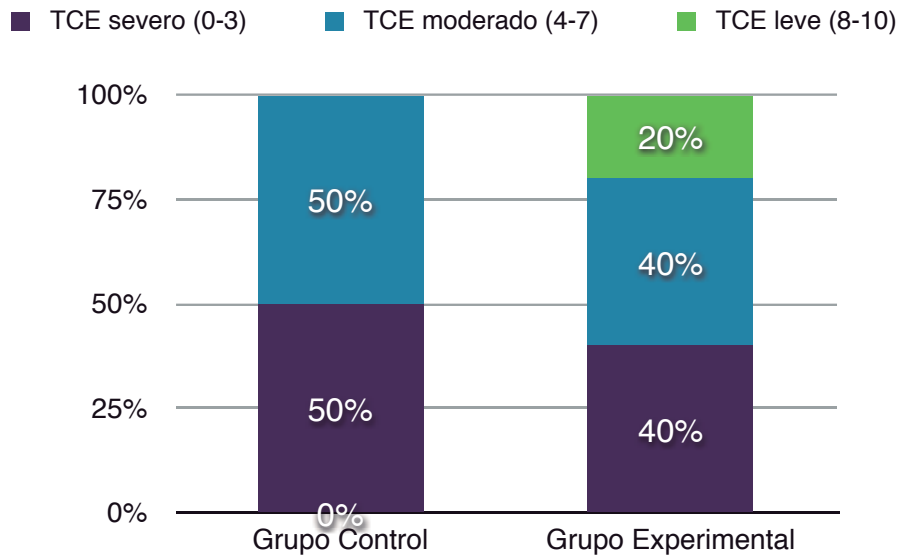
#### **3.4.1.- Alteraciones neurológicas**

Ya se ha descrito previamente por separado la situación neurológica inmediatamente después del traumatismo, es decir, la situación previa al tratamiento o no tratamiento, tanto de los conejos del Grupo Control con un TCE positivo, como de los conejos del grupo experimental (*ver RESULTADOS/1.- MODELO DE TCE EN CONEJO*). Si en este momento comparamos los resultados de ambos vemos que de los 6 conejos del Grupo Control con un TCE positivo que fueron evaluados, 3 (50%) presentaban un TCE severo, y los otros 3 (50%) un TCE moderado; y de los 5 conejos que pudieron ser evaluados del Grupo Experimental, 2 (40%) sufrieron un TCE severo, 2 (40%) un TCE moderado, y 1 (20%) un TCE leve.

Vemos pues, como ambas poblaciones son comparables desde el punto de vista de la situación neurológica inmediata tras el TCE.

**Fig. 50** Escala de Valoración Neurológica inmediatamente tras TCE

	TCE severo (0-3)	TCE moderado (4-7)	TCE leve (8-10)
GRUPO CONTROL TCE	3	3	0
GRUPO EXPERIMENTAL	2	2	1



### 3.4.2.- Pronóstico neurológico

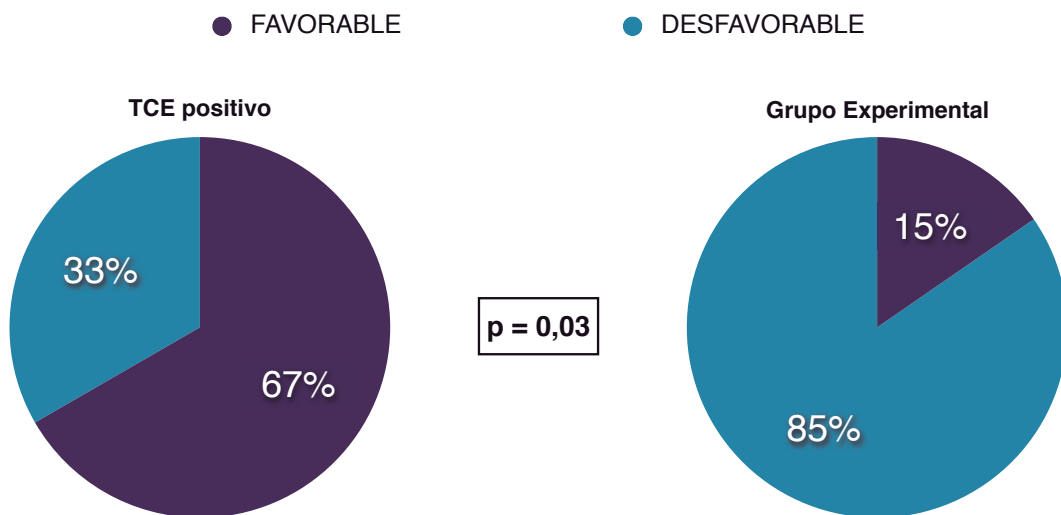
Finalmente, si comparamos la evolución de los conejos del Grupo Control con la de los del Grupo Experimental encontramos que:

- De los 9 conejos con un TCE positivo del Grupo control, 6 (67%) tuvieron una evolución favorable, mientras que 3 (33%) no.

- De los 13 conejos del Grupo Experimental, 2 (15%) conejos tuvieron una evolución favorable, mientras que en los otros 11 (85%) la evolución fue desfavorable.

**Fig. 51** Evolución neurológica Grupo Control vs. Grupo Experimental

	FAVORABLE	DESFAVORABLE
TCE POSITIVO	6	3
GRUPO EXPERIMENTAL	2	11



## RESULTADOS

Si ahora, igual que hemos hecho antes, tratamos de afinar un poco más, podríamos comparar la evolución de los conejos del Grupo Control, con la de aquellos conejos que supuestamente han sido tratados con una terapia más óptima, es decir, con aquellos que durante la HVVC consiguieron mantener una PAM objetivo, y aquellos que tuvieron menos complicaciones durante la HVVC, y por tanto ésta fue más efectiva:

- De los 9 conejos con un TCE positivo del Grupo control, 6 (67%) tuvieron una evolución favorable, mientras que 3 (33%) no.

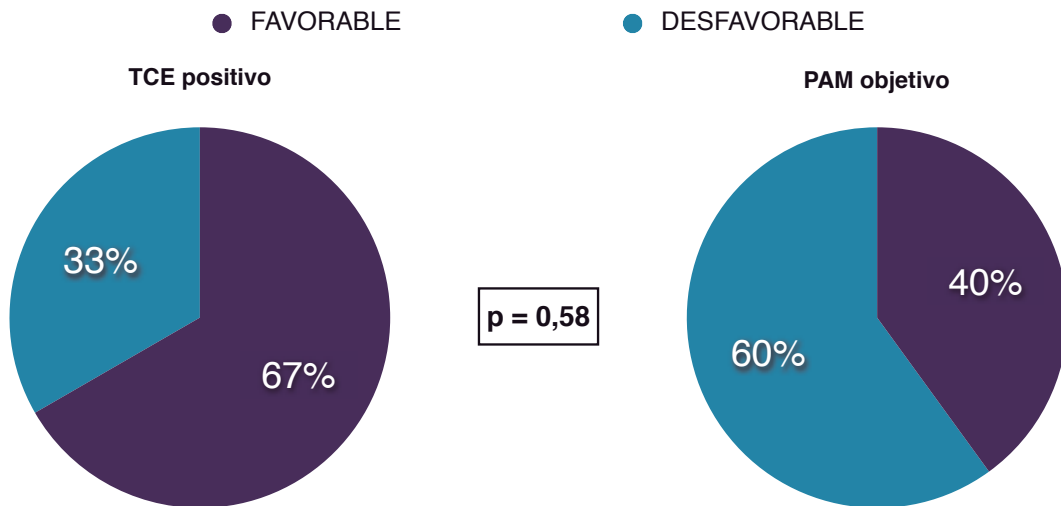
- De los 5 conejos que mantuvieron una PAM objetivo durante la terapia, 2 (40%) tuvieron una evolución favorable, y los otros 3 (60%) no.

- De los 5 conejos en los que la HVVC fue efectiva, 1 (20%) tuvo una evolución favorable, mientras que los otros 4 (80%) no.

**Fig. 52** Evolución neurológica Grupo Control vs. Grupo Experimental por subgrupos

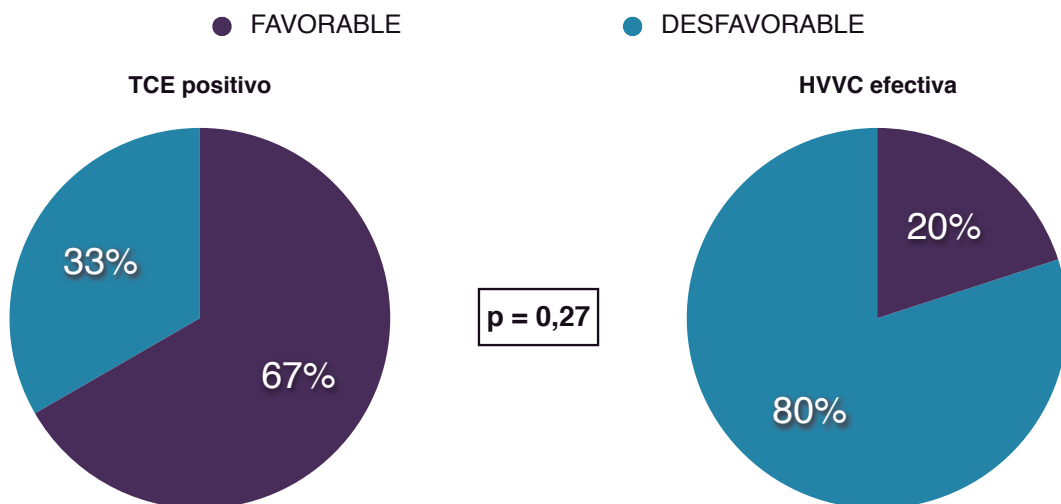
**Fig. 52a** Grupo Control vs. PAM objetivo

	FAVORABLE	DESFAVORABLE
TCE POSITIVO	6	3
PAM OBJETIVO	2	3



**Fig. 52b** Grupo Control vs. HVVC efectiva

	FAVORABLE	DESFAVORABLE
TCE POSITIVO	6	3
HVVC EFECTIVA	1	4





#### 4.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

Podemos comenzar la descripción de los resultados de la anatomía patológica resumiendo que los hallazgos no son homogéneos ni siguieron un patrón determinado en los distintos grupos y subgrupos del estudio. Se puede ver un resumen de estos resultados en la tabla adjunta.

Las lesiones anatomopatológicas que se pudieron observar en las muestras fueron las siguientes:

-Isquemia: Se comprobó la presencia de diferentes grados de isquemia en los animales, que se clasificaron en dos intensidades, más severa o severa y menos severa o leve. También se pudo ver que en ocasiones aparecían áreas aisladas de isquemia y en otras ocasiones mayor número de estas áreas. E igualmente, estas áreas de isquemia, ya fueran más o menos numerosas, se localizaban unas veces sólo en la zona del golpe, y otras de forma difusa por zonas alejadas al golpe.

-Inflamación: En algunas muestras se observó la presencia de infiltración inflamatoria, mientras que en otras no. En aquellas con infiltración inflamatoria ésta era predominantemente linfocitaria, y las localizaciones observadas fueron periventricular, intraparenquimatosa o ambas.

-Gliosis: La gliosis es una reacción de proliferación de las células de la glia cerebral que se produce como respuesta al estrés provocado por el traumatismo. Igual que ocurre con la infiltración inflamatoria, en algunos conejos se observó la presencia de gliosis y en otros no. Y ésta, en ocasiones se veía sólo en la periferia de la corteza cerebral, o bien dispersa, tanto por la corteza como a nivel intraparenquimatoso.

-Hemorragia: En las muestras de algunos de los conejos no se apreció la presencia de hemorragia, mientras que en otras sí. Cuando aparecía, ésta se localizaba, en ocasiones a nivel subaracnoideo, en ocasiones era intraventricular e intraparenquimatosa, y en ocasiones aparecía en ambas localizaciones. Los diferentes tipos de hemorragia tienen relación con la intensidad de la lesión intracraneal, de manera que una mayor extensión de la hemorragia y la presencia de hemorragia intraparenquimatosa y/o abierta a ventrículos se traducen en una mayor repercusión lesional del traumatismo.

-Edema: Se pudo observar la presencia o ausencia de edema en las muestras de los diferentes cerebros. Cuando existía edema, éste se localizaba, bien a nivel perivascular, bien perineuronal, o en ambas localizaciones. Igual que ocurre con la hemorragia, la presencia de un edema perineuronal indica un mayor grado de lesión tisular que el edema perivascular.



#### **4.1.- GRUPO CONTROL TCE**

Se analizaron 8 cerebros de los 12 conejos que formaban este grupo, 5 de los conejos del subgrupo con un TCE positivo, y los 3 del subgrupo TCE negativo.

##### **4.1.1.- Isquemia**

No se observó una homogeneidad en cuanto al grado de isquemia y su localización entre los diferentes subgrupos de este grupo de conejos.

En 4 de los 5 cerebros de los conejos con un TCE positivo la isquemia podía considerarse como severa. Pero en el otro, que correspondía a un conejo con un TCE clínicamente severo inmediatamente después del golpe, se observó mayor levedad de la misma. Y por otro lado, en 2 de los tres conejos con un TCE negativo se observó también una isquemia severa, mientras que en el otro ésta era leve.

En 3 de los 5 cerebros de los conejos con un TCE positivo se halló la presencia de muchas de estas áreas de isquemia localizadas de forma difusa por diferentes zonas del cerebro. Mientras que en los otros 2, uno de ellos correspondiente a un conejo con un TCE clínicamente severo, y el otro a uno que no se pudo extubar tras 24 horas de evolución de la lesión, se vieron sin embargo pequeñas zonas aisladas de isquemia localizadas en la zona del golpe y no de forma difusa. En los 3 conejos con un TCE negativo se observó que estas áreas de isquemia eran aisladas y difusas.

##### **4.1.2.- Inflamación**

En 6 de los 8 cerebros de los conejos de este grupo (4 correspondientes a conejos del subgrupo con un TCE positivo y 2 a conejos del subgrupo con un TCE negativo) se observó fundamentalmente una infiltración linfocitaria periventricular. Mientras que en 1 de un conejo que no se pudo extubar al cabo de las 24 horas no se vio la presencia de infiltración inflamatoria alguna. Y en otro, de uno de los tres conejos con un TCE negativo, se comprobó también la presencia de esta infiltración pero tanto a nivel periventricular como intraparenquimatoso.

##### **4.1.3.- Gliosis**

Los hallazgos en relación a la resupuesta de las células de la glía también fueron heterogéneos. Así se encontraron, tanto en el subgrupo de conejos con un TCE positivo como en el de conejos con un TCE negativo, animales sin datos de gliosis (3 de los 5 conejos con un TCE positivo, incluyendo uno que murió antes de las 24 horas de evolución, y 2 de los 3 del subgrupo con un TCE negativo), y animales con signos de

## RESULTADOS

gliosis tanto a nivel periférico (1 con un TCE positivo y 1 con un TCE negativo) como a nivel periférico e intraparenquimatoso (1 del subgrupo TCE positivo).

### **4.1.4.- Hemorragia**

De los cinco conejos con un TCE positivo, se encontraron 2 sin hallazgos de hemorragia, incluido uno que no se pudo extubar tras 24 horas de evolución, 1 con hemorragia subaracnoidea, y 2 tanto con hemorragia subaracnoidea como intraventricular e intraparenquimatoso. En los tres conejos con un TCE negativo se hallaron también signos de hemorragia, en 1 hemorragia subaracnoidea, y en los otros 2 tanto subaracnoidea como intraventricular e intraparenquimatoso.

### **4.1.5.- Edema**

Un hallazgo que sí que fue común a la mayoría de los conejos analizados del grupo control, tanto los del subgrupo TCE positivo, como los del TCE negativo, fue la ausencia de edema cerebral, incluidos los dos conejos que murieron antes de las 24 horas de evolución. Tan sólo en 1 cerebro de los 8, que se correspondía con un conejo que no se pudo extubar a las 24 horas, se observó la presencia tanto de edema perivascular como perineuronal, mientras que en los 7 restantes no se encontró la presencia de edema.

## **4.2.- GRUPO CONTROL HVVC**

Se estudió al microscopio el cerebro de 1 de los 2 conejos que componen este grupo.

### **4.2.1.- Isquemia**

A pesar de ser un conejo que no sufrió un TCE, también se hallaron pequeñas áreas de isquemia con una distribución focal en el cerebro, isquemia que incluso podía considerarse como severa.

### **4.2.2.- Inflamación**

Se encontraron hallazgos de inflamación linfocitaria, tanto periventricular como intraparenquimatoso.

### **4.2.3.- Gliosis**

Al igual que ocurre con la infiltración inflamatoria, también se observó la presencia de gliosis en la muestra anatomopatológica, sobretodo en la periferia de la corteza cerebral.

## RESULTADOS

### **4.2.4.- Hemorragia**

No se encontró la presencia de hemorragia intracraneal.

### **4.2.5.- Edema**

Tampoco se hallaron datos de edema cerebral.

## **4.3.- GRUPO CONTROL HVVC + DROGAS VASOACTIVAS**

Se analizaron los hallazgos anatomopatológicos de 1 de los 4 conejos que integran este grupo.

### **4.3.1.- Isquemia**

Al igual que ocurre con el conejo del GRUPO CONTROL HVVC, sí se observaron áreas de isquemia en las muestras anatomopatológicas de éste. Éstas eran pequeñas áreas aisladas, pero localizadas de forma difusa por distintas zonas del cerebro.

### **4.3.2.- Inflamación**

De igual forma, también aparecieron signos de infiltración linfocitaria, tanto periventricular como intraparenquimatosa, en las muestras anatomopatológicas de este conejo que no fue sometido a un TCE.

### **4.3.3.- Gliosis**

No se encontró la presencia de datos de reacción de las células de la glia.

### **4.3.4.- Hemorragia**

Tampoco se encontraron datos de hemorragia cerebral.

### **4.3.5.- Edema**

Por contra, sí que se vieron hallazgos de edema, tanto perivascular como perineuronal.

## **4.4.- GRUPO EXPERIMENTAL**

Al igual que ocurrió con el resto de los conejos del estudio, en los animales de este grupo, tanto los del subgrupo TCE + HVVC como los del subgrupo HVVC + TCE, no se observó un patrón anatomopatológico común y similar en todos ellos, ni tampoco diferencial con respecto a los conejos de los otros grupos.

## RESULTADOS

Se analizaron las muestras anatomopatológicas de 9 de los 13 conejos que conformaban este grupo.

### **4.4.1.- Isquemia**

En 4 de los 8 conejos estudiados con una evolución desfavorable se encontraron datos de isquemia severa. En 3 de ellos se hallaron muchas de estas áreas de isquemia, de los cuales en 2 éstas se localizaban de forma difusa y en 1 de forma localizada en la zona del golpe; y en el otro conejo estas zonas de isquemia aparecían de forma aislada pero dispersas por el parénquima cerebral. De estos cuatro, dos se pudieron extubar pero murieron antes de las 24 horas de evolución, otro no murió pero no se pudo extubar a las 24 horas, y otro ni se pudo extubar ni sobrevivió tras estas 24 horas.

En los otros 4 conejos con una evolución desfavorable de este grupo, por contra, se hallaron signos de isquemia leve. En todos ellos estas áreas de isquemia aparecían de forma aislada, pero en 2 de ellos se distribuían de forma difusa por el parénquima cerebral, mientras que en los otros 2 se concentraban fundamentalmente en la zona del golpe. De éstos, dos ni se pudieron extubar ni sobrevivieron a las 24 horas de evolución, y los otros dos no murieron, pero no se pudieron extubar al cabo de las 24 horas.

En el conejo con una evolución favorable cuyo cerebro se estudió se pudo ver que predominaban las pequeñas áreas de isquemia leve localizadas predominantemente en la zona del golpe.

### **4.4.2.- Inflamación**

En 5 de estos 9 conejos se encontraron signos de infiltración inflamatoria periventricular, incluyendo a aquel con una evolución favorable. En otros 2, que no se pudieron extubar, pero que continuaban con vida a las 24 horas de evolución, se encontraron datos de infiltración intraparenquimatosa además de periventricular. Y en los 2 restantes, uno que no murió a las 24 horas pero que no se pudo extubar y otro que ni sobrevivió ni se pudo extubar a las 24 horas de evolución, no se vio signo alguno de infiltración inflamatoria.

### **4.4.3.- Gliosis**

En 3 de los conejos se encontraron hallazgos de proliferación de la glia a nivel periférico. De estos tres, uno fue el que presentó una evolución favorable, mientras que los otros dos murieron antes de las 24 horas de evolución. Otros 2, con una evolución desfavorable, presentaron datos de gliosis tanto a nivel de la corteza como

## RESULTADOS

intraparenquimatoso. Y en los otros 4, también con una evolución desfavorable, no se vieron signos de proliferación de las células de la glia.

### **4.4.4.- Hemorragia**

En 8 de los 9 los conejos se encontró la presencia de hemorragia intracraneal, y tan sólo en uno no. Pero de nuevo, en 3 de ellos ésta era predominantemente una hemorragia subaracnoidea, incluyendo al conejo con una evolución favorable, mientras que en los otros 5, todos ellos con una evolución desfavorable, había tanto hemorragia subaracnoidea otras como intraventricular e intraparenquimatosa.

### **4.4.5.- Edema**

En 3 de los 9 conejos no se hallaron datos de edema cerebral, de los cuales uno fue el que presentó una evolución favorable, y los otros dos tuvieron una evolución desfavorable. Y de los otros 5 con evolución desfavorable, en 5 se vieron signos de edema tanto perivascular como perineuronal y en 1 tan sólo edema perivascular.

**Tabla 3.** Resumen resultados Anatomía Patológica

	GRADO ISQUEMIA		LOCALIZACIÓN ISQUEMIA			INFLAMACIÓN			GLOSIS			HEMORRAGIA			EDEMA			
	Severa	Leve	Aislada	Muchas	Focal	Difusa	No	PV	PV + IP	No	Periférica	Periférica + IP	NO	HSA	HIV + HIP	NO	Pvsc	Pvsc + Pnrl
CONTROL TCE	4/5	1/5	2/5	3/5	2/5	3/5	1/5	4/5	0/5	3/5	1/5	1/5	4/5	1/5	2/5	4/5	0/5	1/5
	2/3	1/3	3/3	0/3	0/3	3/3	0/3	2/3	1/3	2/3	1/3	0/3	3/3	1/3	2/3	3/3	0/3	0/3
CONTROL HVVC	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1
HVVC + DVA	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1
EXPERIMENTAL	3/6	3/6	3/6	3/6	4/6	2/6	1/6	4/6	1/6	3/6	3/6	0/6	0/6	3/6	3/6	2/6	1/6	3/6
	1/3	2/3	3/3	0/3	0/3	3/3	1/3	1/3	1/3	1/3	0/3	2/3	1/3	0/3	2/3	1/3	0/3	2/3

**PV:** Periventricular; **IP:** Intraparenquimatosa; **HIV:** Hemorragia intraventricular; **HIP:** Hemorragia intraparenquimatosa; **Pvsc:** Perivascular; **Pnrl:** Perinervonal



# DISCUSIÓN

---





## DISCUSIÓN

### 1.- IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Ya se ha hecho énfasis en que el TCE representa un serio problema de salud pública<sup>51,54</sup>. Es una importante causa de mortalidad e incapacidades en todo el mundo y la causa más común de muerte por traumatismo cerrado. Además, la edad de máximo riesgo se sitúa entre los 15 y los 30 años, y supone la primera causa absoluta de muerte en los individuos menores de 45 años. Todo esto conlleva unas enormes pérdidas en años potenciales de vida y supone unos costes económicos y sociales enormes, además de un devastador impacto emocional, tanto en el paciente como en sus familias<sup>55-60,420</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TCE superará a muchas enfermedades como la mayor causa de muerte y discapacidad para el año 2020<sup>421</sup>.

Así pues, no es de extrañar que los esfuerzos por conocer cada vez mejor esta patología en todos sus aspectos, así como por buscar terapias con potencial capacidad para mejorar este pronóstico sean todavía hoy una constante y un desafío entre la comunidad científica y médica.

En las últimas tres décadas hemos asistido a importantes avances en los conocimientos fisiopatológicos del TCE, así como en nuestra capacidad para monitorizar en el laboratorio y a la cabecera del paciente múltiples variables fisiológicas. Sin embargo, en este tiempo se han producido escasos avances terapéuticos, y se admite que la disminución de la mortalidad es más una respuesta a la mejora en los cuidados críticos, las indicaciones quirúrgicas y la adherencia a las guías internacionales o locales que a la existencia de nuevas terapias<sup>55,420</sup>. Y aún hoy, con nuestras mejores terapias, el pronóstico sigue siendo pobre y la mitad de los pacientes con TCE severo son incapaces de vivir de forma independiente<sup>245,422</sup>.

Este aumento en el conocimiento de los cambios celulares y moleculares que ocurren tras un TCE ha propiciado que se hayan identificado nuevas dianas potencialmente terapéuticas que podrían prevenir la aparición o reducir la extensión de las lesiones cerebrales secundarias, así como contribuir a la reparación del SNC. Es lo que se conoce como neuroprotección<sup>215</sup> (*figura 7*), y se han ensayado múltiples fármacos en este campo<sup>245</sup>: aminoesteroides (mesilato de tirilazad), antagonistas de los receptores NMDA (selfotel, traxoprodil, D-CPP-ene (EAA 494), sulfato de magnesio), cannabinoides sintéticos (HU-211 (dexanabinol)), sustancias monoaminérgicas (metilfenidato), ciclosporina A, antagonistas de los canales del calcio, moduladores del sistema Kinina/

## DISCUSIÓN

Kallicreína (bradycor (CP-0127), anitibant (LF16-0687Ms)), progesterona, eritropoyetina humana recombinante, inhibidores de caspasas y calpaínas (z-VAD-fmk, MDL-28170).

No obstante, y desafortunadamente, la mayoría de estas estrategias terapéuticas demostraron unos resultados esperanzadores en ensayos clínicos de fase I y II, pero posteriormente han fallado a la hora de trasladarlas a la clínica y se puede decir que no existe un neuroprotector eficaz en el momento actual<sup>55,245</sup>.

Esto nos muestra como la mayoría de los intentos por encontrar agentes farmacológicos coadyuvantes en el tratamiento de los pacientes con TCE se han visto frustrados por los resultados obtenidos hasta el momento. Pero también que esto no ha sido motivo suficiente para que cesaran los estudios en la misma línea de investigación. De manera que un estudio que intente buscar una nueva terapia con potencial capacidad para disminuir los devastadores efectos de esta patología tiene mucho sentido y un gran interés.

Respecto a la terapia propuesta en el presente trabajo, aunque a priori pueda parecer poco comprensible la idea de una TCRR como tratamiento primario para el TCE, ésta se apoya en argumentos contrastados: el potencial efecto inmunomodulador que los estudios atribuyen a la HVVC y el papel cada vez más protagonista que se le da a la neuroinflamación en el desarrollo de la lesión secundaria del TCE.

Además, aparte del sustento teórico expuesto, existe otro hecho que apoya también nuestra hipótesis de trabajo. Y es que todos los estudios que se esfuerzan por demostrar un posible efecto beneficioso de las TDER en el pronóstico de los pacientes sépticos tiene una hipótesis similar a la nuestra, basada en la teoría de la molécula mediana y la eliminación de mediadores inflamatorios<sup>348,387,374-399</sup>.

## 2.- EL MODELO DE HVVC

Son muchos los estudios que se han realizado y se realizan todavía hoy en los que están implicadas de alguna forma las TCRR, bien como objeto principal del estudio o bien como técnica terapéutica buscando algún tipo de beneficio en diferentes situaciones clínicas. Como ejemplo, basta ver que una búsqueda sencilla en pubmed con el término “continuous renal replacement therapy” tiene como resultado más de 14.000 artículos<sup>423-425</sup>. Esto se debe fundamentalmente al crecimiento exponencial que viene produciéndose desde hace unos años en el uso de estas técnicas, sobre todo en el ámbito del paciente crítico; y a su vez refleja el gran interés y el afán por resolver las numerosas incógnitas que persisten en relación a éstas y a su potencial terapéutico.

## DISCUSIÓN

Muchos de éstos son estudios clínicos, pero también, otros tantos son estudios experimentales desarrollados sobre modelos animales. Así, de igual forma, una búsqueda bibliográfica combinando los términos “animal models AND continuous renal replacement therapy” ofrece más de 110 artículos, y si buscamos de forma más específica “animal models AND haemofiltration” encontramos más de 100 resultados<sup>426-428</sup>. Los estudios experimentales desarrollados sobre modelos animales proporcionan algunas ventajas respecto a las limitaciones de los estudios sobre las poblaciones de pacientes críticos, como por ejemplo:

1.- Proporcionan un mayor control del factor de estudio.

2.- Mayor control de las posibles alteraciones en los resultados del estudio. El empleo de animales de iguales características disminuye las variables de confusión relativas al individuo y los sesgos, y la aleatorización que se realiza en los estudios de experimentación difumina aún más éstos. Se asume que los grupos que se comparan son similares para todas las características pronósticas que pueden influir sobre la respuesta, excepto para la intervención que se está evaluando.

3.- Este empleo de individuos a estudio con las mismas características permite que los estudios sean más fácilmente reproducibles y comparables.

4.- Los estudios experimentales proporcionan la evidencia más sólida de una relación causa efecto.

De los estudios llevados a cabo con animales, el mayor porcentaje de ellos se ha realizado en cerdos<sup>427-429</sup>. Otros animales que se han empleado también son ovejas<sup>430</sup>, corderos<sup>431</sup> o perros<sup>426,432,433</sup>.

Pero encontramos también, aunque no muy numerosos, estudios desarrollados sobre modelos de TCRR con conejos<sup>434-437</sup>. De forma general, las ventajas que ofrece un modelo experimental en conejos frente a otros en especies animales de mayor tamaño son diversas. Entre ellas resulta especialmente interesante el hecho de que el conejo es más barato y fácil de criar y mantener y, así mismo, su manejo es más sencillo lo que da lugar a modelos fiables y fácilmente reproducibles.

Si nos fijamos en los resultados obtenidos en nuestro estudio, vemos como aproximadamente dos tercios (64% - 7 de los 11) de todos los conejos sometidos a HVVC sin la influencia previa del TCE fueron tratados sin complicaciones y con un desarrollo adecuado de la terapia. Además, hemos de reseñar que 3 de los 4 conejos en los que aparecieron complicaciones durante la terapia de HVVC pertenecen al grupo HVVC + DROGAS VASOACTIVAS y se les administraron dichas drogas por la misma vía por la

## DISCUSIÓN

que se les devolvía la sangre depurada procedente del monitor de HVVC, con el consiguiente posible efecto local de vasoconstricción que dificultaría el tratamiento. Debido a estos resultados y complicaciones, tras estos tres animales pasamos a administrar las drogas vasoactivas por una vía periférica, alejada de la vía empleada para la HVVC, sin complicaciones locales y con mejoría de los resultados de la técnica.

Así pues, teniendo en cuenta los resultados, y sobretodo si nos fijamos en los 2 conejos del GRUPO CONTROL HVVC, podemos concluir que nuestro modelo de HVVC es válido y con características adecuadas para nuestro fin, puesto que, aún habiendo utilizado un tamaño de muestra aparentemente pequeño, un porcentaje significativo de los animales sometidos únicamente al proceso de HVVC presentaron un curso clínico similar, con buena tolerancia, sin efectos secundarios ni repercusiones, y todos ellos sobrevivieron tras el tratamiento. Ciertamente es que incluso en aquellos conejos tratados con HVVC y que no sufrieron un TCE se observaron lesiones cerebrales en el estudio anatomopatológico. No obstante, éste no es un efecto secundario que se haya documentado ni que se haya atribuido a las TCRR, de manera que podría ser debido a los procesos de anestesia y/o sacrificio de los animales, y no a la terapia en sí.

Nuestro modelo de HVVC en conejos tiene además la característica de que el proceso de canalización de la vía venosa, imprescindible para poder llevar a cabo el proceso de HVVC, es un abordaje femoral sencillo y de fácil aprendizaje para cualquier investigador con un mínimo entrenamiento.

Otro valor añadido a un modelo de TCRR con conejos es que el tamaño y el peso de los animales hace que la experiencia y los resultados obtenidos puedan servir de base para una futura extrapolación de los mismos a la población pediátrica. Y de hecho, la mayoría de los modelos de TCRR en conejos que se encuentran en la literatura tienen éste como uno de los objetivos principales<sup>434,437-442</sup>. El FRA se presenta en un 2-10% de los pacientes que se admiten en una UCI pediátrica o neonatal, con una proporción significativa de estos niños que requieren una terapia de sustitución renal<sup>443</sup>. Aún hoy, el empleo de estas técnicas en los pacientes pediátricos supone un reto debido a la ausencia de una tecnología específica ampliamente disponible<sup>444</sup>, y como ocurre con los adultos son muchas las cuestiones que todavía se desconocen y, por tanto, muchos los estudios que abordan estas TCRR en la población pediátrica. Muchos de éstos concluyen que son necesarios más estudios para definir mejores prácticas con estas técnicas<sup>445,446</sup>, para lo que el modelo descrito en este trabajo podría ser de gran utilidad.

No obstante, no podemos obviar ni dejar de comentar que el modelo del presente estudio presenta también algunas limitaciones, especialmente para nuestro propósito,

## DISCUSIÓN

entre las que cabe destacar la tendencia a la coagulación del sistema con la consiguiente limitación en el tiempo de tratamiento, y la hipotensión:

Al tratarse el presente de un estudio del posible efecto de la HVVC sobre el TCE, estaría contraindicado el empleo de heparina como anticoagulante del sistema de HVVC ya que ésta podría empeorar la posible hemorragia intracraneal post-TCE, y por tanto convertirse en un factor de confusión que podría invalidar los resultados. Ya se sabe que el hecho de no emplear ningún método de anticoagulación para las TCRR aumenta considerablemente las posibilidades de que se coagule el sistema, y es por esto que el tiempo de tratamiento en nuestro estudio se limitó a 90 minutos, puesto que en las experiencias preliminares se comprobó que un tiempo superior no aseguraba la devolución de la sangre al animal al final del tratamiento por riesgo de coagulación, con el consiguiente peligro de muerte.

Aún así, y por todo esto, se intentó hacer un grupo en el que el tratamiento con HVVC se aplicara antes del TCE a modo de preconditionamiento, para poder administrar heparina durante la terapia y tratar así de aumentar la continuidad y la eficacia de la técnica. Pero si nos fijamos en el efecto de la heparina sobre el tratamiento, vemos como el porcentaje de los conejos que se hemofiltraron sin complicaciones en el grupo con heparina y sin heparina fue similar (67% vs. 63%) y no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. De manera que, los resultados no muestran en nuestro modelo una mejoría en el correcto funcionamiento de la técnica con el uso del anticoagulante.

Como se puede comprobar en el apartado de “Resultados”, la hipotensión fue una constante en aquellos conejos a los que se les sometió al proceso de HVVC. El 73% de ellos (8 de los 11) sufrieron una hipotensión persistente durante la terapia. Este porcentaje es aún mayor si nos fijamos sólo en los conejos a los que no se les administraron drogas vasoactivas, del 100%. Pero incluso de los conejos a los que se les administraron drogas vasoactivas, el 50% presentó una hipotensión, y sólo el otro 50% consiguió mantener una PAM objetivo pero a expensas de dosis muy altas de estos fármacos, sin poder encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Éste, que es un efecto secundario conocido de estas terapias, es mucho más acusado en individuos de tan bajo peso. Hemos de tener en cuenta que el volumen sanguíneo circulante de los animales empleados era de unos 300-330 ml de media (60 ml/kg)<sup>447</sup>, y que el volumen de sangre que circula por las líneas del sistema de HVVC utilizado era de 96 ml (64 ml en las líneas y 32 ml en el filtro), un 29-32% de la volemia. De hecho, en los pacientes pediátricos una técnica muy frecuentemente indicada para tratar de minimizar esta

hipotensión es purgar los sistemas de HVVC con sangre<sup>446,448</sup>, maniobra que sería discutible en un estudio con animales; o, en otras ocasiones, con coloides, medida ésta la del empleo de coloides que está ya desaconsejada en los pacientes con TCE puesto que hay estudios que relatan resultados negativos con el empleo de estos fluidos en los pacientes neurocríticos<sup>449,450</sup>. Esta hipotensión, además de suponer una limitación para la técnica por la dificultad que supone para los monitores de las TCRR extraer la sangre en pacientes hipovolémicos e hipotensos, constituye un posible factor limitante y de confusión para el propósito de nuestro estudio, el tratamiento del TCE.

### 3.- EL MODELO DE TCE

Ya se ha hecho alusión al hecho de que durante las últimas décadas los investigadores han intentado establecer y caracterizar modelos de laboratorio de TCE clínicamente relevantes. Para ello se han empleado diferentes modelos animales de lesión para intentar reproducir las principales características observadas en humanos, incluyendo lesiones focales y/o difusas<sup>51</sup>.

Los modelos experimentales que han demostrado reproducir una lesión cerebral focal incluyen el modelo de TCE cerrado por caída de un peso<sup>276,277</sup>, el modelo de fluido-percusión (FP) en la línea media, que se desarrolló inicialmente para su uso en gatos y conejos<sup>294-297</sup>, y el modelo de impacto cortical controlado (CCI)<sup>280,281</sup>.

Y los modelos experimentales que reproducen lesiones difusas incluyen la aceleración inercial<sup>51</sup>, el modelo de lesión por estiramiento del nervio óptico<sup>305</sup>, el modelo de lesión difusa<sup>51</sup>, y en menor medida, el modelo de impacto-aceleración<sup>307-309</sup>.

Existe otro modelo mixto que produce tanto una lesión cerebral focal como una lesión difusa. Es el modelo de lesión por FP lateral de McIntosh<sup>318</sup>, y es todavía hoy uno de los modelos de TCE más comúnmente empleados y mejor caracterizados, que produce lesiones tanto focales como difusas, y uno de los más relevantes clínicamente con datos sobre el pronóstico a largo plazo en comportamiento, fisiología e histología muy bien caracterizados<sup>319-325</sup>.

Es por esto que, dado que según la literatura disponible el modelo de TCE por FP lateral es el más ampliamente empleado, el mejor caracterizado y el que mejor reproduce el TCE clínico en humanos<sup>51,318</sup>, fue éste el que decidimos emplear y adaptar para nuestro estudio.

Cualquier modelo experimental diseñado para reproducir de forma fiable y válida las secuelas clínicas del TCE debería cumplir una serie de criterios. Éstos deberían incluir la posibilidad de variar la gravedad de la lesión de forma precisa, una respuesta

## DISCUSIÓN

cuantificable y reproducible entre los diferentes investigadores y laboratorios<sup>451,452</sup>, y la capacidad para reproducir los diferentes tipos de lesiones y grados de severidad observados en humanos. De forma ideal, el daño producido debería formar parte de un continuo, aumentando en gravedad según se aumentan las fuerzas mecánicas aplicadas<sup>51,280,452,453</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran como un 84% de todos los conejos sometidos a un TCE presentaron una respuesta positiva al traumatismo. Y además, el 16% con un TCE negativo posiblemente fue por problemas técnicos en el momento del golpe, con reflujo de suero salino y pérdida de PIC.

Se puede observar también como en la evolución de los conejos del GRUPO CONTROL TCE, aquellos sometidos únicamente al TCE sin la influencia de la HVVC, el 83% de ellos sobrevivieron tras el TCE pudiendo ser evaluados. Y aún más, un porcentaje alto (78% - 7 de 9) de los conejos con un TCE positivo, es decir, con un TCE clínicamente relevante, sobrevivieron, sin existir diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia y mortalidad con respecto a los conejos con un TCE negativo.

Vemos pues como nuestro modelo de traumatismo ocasiona un TCE con repercusión clínica evidente y relevante, y a su vez no compromete la vida de los animales de forma precoz, lo que, por tanto, permite llevar a cabo un estudio de dicho TCE.

Ahora bien, una cosa que tampoco podemos dejar de comentar y que haría necesario tener que caracterizar un poco mejor el modelo es que, aunque el estudio anatomopatológico reveló la presencia de alteraciones en el cerebro de aquellos conejos con un TCE, como ya se ha comentado, lesiones similares aparecieron también en conejos sin TCE, por lo que no se podría asegurar que éstas fueran causadas sólo por el traumatismo, o bien pudieran ser en parte secundarias a los procesos de anestesia y/o sacrificio y extracción del cerebro.

La novedad introducida en nuestro estudio de emplear un inyector de contraste intravenoso como elemento generador del traumatismo permite controlar fácilmente por el investigador tanto la velocidad como el volumen de infusión del suero salino fisiológico y, por tanto, controlar la gravedad de la lesión y poder generar un amplio rango de severidad de la misma.

Algunos de los dispositivos de traumatismo diseñados para producir un TCE, aunque no todos, emplean hoy día, de forma adicional, la medida automática computerizada de las cargas aplicadas que permite a los investigadores hacer ajustes



precisos para conseguir un grado controlado de la severidad de la lesión<sup>51</sup>. En nuestro caso esto podría ser un hecho criticable al modelo ya que, aunque nos planteamos realizar las mediciones de la PIC en el momento del TCE, no pudimos conseguir ningún dispositivo que nos permitiera determinar este parámetro. No obstante, consideramos que el tener este dato sería más bien un valor añadido al modelo que permitiría ajustar aún mejor la severidad de la lesión y no un factor limitante, ya que hasta el empleo de estos dispositivos de medida todos los modelos de TCE empleaban las características físicas y mecánicas de los dispositivos de lesión para ajustar la severidad de la misma, igual que hicimos en el presente estudio.

### **3.1.- EL MODELO DE VALORACIÓN NEUROLÓGICA**

Para el análisis y la discusión del modelo de valoración neurológica, como es evidente, hemos de fijarnos en aquella clínica neurológica no influida por la HVVC: clínica neurológica inmediata tras el TCE de los conejos del GRUPO TCE, y clínica neurológica a las 24h del GRUPO CONTROL TCE.

En relación a los resultados relativos a la Escala de Valoración Neurológica, vemos cómo el 72% de los animales desarrolló alteraciones inmediatamente tras el golpe, y el 56% todavía presentaba clínica a las 24h. Y si comparamos los grupos TCE positivo y TCE negativo, el 100% de los conejos con respuesta positiva presentaba alteraciones inmediatamente tras el TCE (de los cuales un 50% tenían un TCE severo y un 50% un TCE moderado), y el 83% a las 24h (todos ellos con un TCE moderado); mientras que el 100% de los animales con respuesta negativa mantuvo una valoración neurológica similar a la previa al golpe, tanto inmediatamente después como a las 24 horas de evolución, comprobándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,001$ ).

Queda de esta manera patente cómo la Escala de Valoración Neurológica desarrollada y adaptada por nuestro equipo investigador, con los ítems que en ella se recogen, permite evidenciar y cuantificar una clínica neurológica secundaria al TCE, así como también distinguir diferentes grados de severidad de la misma.

Respecto a los resultados relativos a la clínica neurológica acompañante a la Escala de Valoración Neurológica se puede ver como los datos referentes a las alteraciones motoras de las extremidades no permiten extraer conclusiones, ya que si bien tan sólo en un 18% se observó claramente la ausencia de estas alteraciones, también sólo en un 45% se observó claramente su presencia. Y en el Grupo TCE positivo, sólo en algo más de la mitad de los conejos (56%) se pudo determinar de forma evidente

## DISCUSIÓN

la presencia de estas alteraciones, mientras que en el 44% restante no. Probablemente esto se deba a la mayor dificultad y subjetividad de valoración de este ítem.

Por contra vemos como el 67% de los conejos del GRUPO CONTROL TCE no consumió agua y perdió peso a las 24 horas de evolución del traumatismo. Y que de los conejos con un TCE positivo el 100% no consumió agua y perdió peso a las 24h, mientras que el 100% de los conejos con un TCE negativo consumió agua y no perdió peso a las 24h. Así pues, estos dos datos clínicos, fáciles de determinar y cuantificar, sí que reflejan una alteración del estado neurológico y permiten complementar la valoración de este modelo de TCE.

Una cosa más que podemos afirmar a tenor de los resultados, es que los cambios hemodinámicos inmediatos tras el TCE son un ítem válido para definir la respuesta positiva o negativa al TCE, es decir, que son un indicador indirecto fiable de que el animal va a desarrollar, o no, alteraciones neurológicas secundarias al TCE. Se puede ver como de todos los conejos del GRUPO TCE, el 80% tuvo cambios en la TA y el 72% en la FC. Y comparando los grupos TCE positivo y TCE negativo queda reflejado como la respuesta en ambos grupos es diferente y con significación estadística : 95% frente al 0% que presentaron cambios en la TA ( $p=0,0004$ ), y 86% frente al 0% que presentaron cambios en la FC ( $p=0,003$ ).

Y exactamente lo mismo se puede afirmar del parámetro reacción clínica positiva tras el TCE. De todos los conejos del GRUPO TCE, el 84% tuvieron una reacción clínica positiva, mientras que el 16% no. Y comparando ambos subgrupos, el 100% de los conejos con un TCE positivo presentaron reacción clínica tras el golpe, y el 100% de los conejos con un TCE negativo no.

Concluimos pues afirmando que, el grupo investigador considera que este modelo de valoración neurológica desarrollado y empleado para el estudio es válido, fiable, y útil para la evaluación del TCE en conejos.

Precisamente un factor que podría considerarse más limitante en el modelo de TCE desarrollado, es el uso de conejos como animales de experimentación. Cabe comentar que la mayoría de los estudios de FP hasta el descrito por McIntosh et al. se habían desarrollado en gatos y conejos<sup>318,454</sup>. Y ya se han comentado anteriormente los motivos por los que se decidió emplear el conejo como animal de experimentación para nuestro estudio, entre ellos la imposibilidad técnica de aplicar TDER en roedores. Pero los modelos en roedores todavía son los de elección para la mayoría de estudios del TCE por sus numerosas ventajas: pequeño tamaño, coste moderado, y sobretodo una gran cantidad de datos disponibles. No se puede negar que los roedores son animales más

## DISCUSIÓN

activos y más fáciles de estudiar desde el punto de vista neurológico que los conejos. No obstante, como podemos ver por los datos expuestos, el modelo de valoración neurológica empleado permite hacer una valoración objetiva y cuantificable del TCE en conejos.

Según todo esto, aparte de emplear un modelo de TCE bien caracterizado y que ha demostrado ampliamente producir un TCE relevante, podemos afirmar que nuestro modelo de TCE es válido ya que proporciona una respuesta objetivable y cuantificable, ofrece la posibilidad de variar la gravedad de la lesión de forma precisa, debería facilitar la reproducibilidad entre los diferentes investigadores y laboratorios ya que se ciñe a un protocolo experimental relativamente sencillo y preciso, y tiene la capacidad para reproducir los diferentes grados de severidad observados en humanos. Aunque también es verdad que, como ya se ha dicho antes, un pero que se le puede poner es que no se han conseguido caracterizar bien las lesiones histológicas que provoca.

## 4.- HVVC Y TCE

La base teórica que justifica nuestra hipótesis y el trabajo desarrollado es la asociación de los hallazgos cada vez más frecuentes de la importancia de la respuesta inflamatoria en el TCE, apoyados por la teoría de la respuesta inflamatoria unificada, que defiende que la respuesta al estrés es innata, inespecífica y estereotipada, junto con el potencial inmunomodulador de la HVVC.

Una hipótesis de trabajo similar, aunque aplicada a otra patología, es la que propugna que la HVVC podría tener un efecto beneficioso en la evolución y el pronóstico de los pacientes con sepsis, que no es sino un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) secundario a un proceso infeccioso, gracias a su capacidad de modulación de las CK y otras moléculas inflamatorias que tienen un papel tan determinante en dicho síndrome. Ésta es una hipótesis que se viene trabajando ya durante mucho tiempo por diversos grupos de investigación y que, desde nuestro punto de vista, proporciona mayor solidez a la base teórica de la nuestra.

Se han realizado muchos estudios experimentales en animales<sup>374-382</sup> sobre las TCDE y la sepsis, así como también numerosos estudios clínicos en humanos<sup>348,383-385,387-389,391-393</sup>, cuyos resultados y conclusiones ya se han comentado en la "Introducción".

Si observamos los resultados arrojados por nuestro estudio, podemos ver que de los conejos sometidos a HVVC como tratamiento para el TCE, ya fuera tras el

## DISCUSIÓN

traumatismo o previo a él, el 46% sobrevivió y el 54% no. Y además, que sólo un 15% presentó una evolución “favorable”, pudiendo ser extubados y con una ligera mejoría de la clínica neurológica a las 24 horas de evolución, mientras que el 85% presentó una evolución “desfavorable”. Incluso si comparamos los conejos con un TCE positivo (clínicamente significativo) del GRUPO CONTROL con los conejos del GRUPO EXPERIMENTAL, vemos que existió un mayor número de animales con evolución “desfavorable” en el grupo experimental, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ).

Además, y por desgracia, el estudio anatomopatológico, por la presencia de lesiones histológicas cerebrales similares en los cerebros de conejos con TCE y sin TCE, así como por la heterogeneidad de las lesiones encontradas tanto en los conejos del grupo control y el grupo experimental, como entre los conejos de un mismo grupo, no permite extraer conclusiones sobre el efecto de la HVVC sobre el TCE.

Así pues, es evidente que nuestro estudio no permite concluir que la HVVC tenga un efecto beneficioso sobre la mortalidad o el pronóstico neurológico en nuestro modelo experimental de TCE sin FRA en conejos. Estos hallazgos sobre la mortalidad son congruentes con los hallazgos más recientes en relación a la sepsis, tanto con el estudio DO-RE-MI<sup>397</sup>, como con otros estudios y ensayos clínicos<sup>455-457</sup>.

Ahora bien, al igual que ocurre en los estudios sobre la sepsis (*ver Introducción*), en nuestro estudio se pueden encontrar factores que habrían podido influir en los resultados finales del estudio y que se podrían discutir:

Por un lado, y viendo los estudios más actuales en relación a la sepsis, se podría discutir la dosis pautada. En nuestro estudio se empleó una dosis de 45 ml/kg/h, dosis condicionada por las posibilidades técnicas disponibles, pero siempre basada en la dosis considerada como corte para hablar de altos flujos en el momento del inicio del mismo, que era la de 35 ml/kg/h. Actualmente, y aunque todavía no se ha podido demostrar estadísticamente la superioridad de dosis mayores en pacientes con sepsis, la mayoría de los autores aboga porque éstos se beneficiarían de dosis más altas. Y, por tanto, siguiendo con el paralelismo de ambas hipótesis de trabajo, es posible que la dosis empleada en el presente proyecto fuera insuficiente para el efecto deseado.

Por otro lado, también se ha comentado el papel limitante de la anticoagulación. El hecho de no poder emplear anticoagulantes durante el tratamiento limitó el tiempo del mismo, de manera que cabría la posibilidad de que éste también fuera insuficiente.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la ausencia de anticoagulación condiciona también interrupciones frecuentes durante el tratamiento, lo que a su vez provoca que la

## DISCUSIÓN

dosis real administrada difiera de la dosis pautaada. De hecho, de los conejos del grupo experimental, en un 38% sí que se pudo llevar a cabo un tratamiento con HVVC fluido y sin apenas interrupciones, mientras que en un 62% no se consiguió aplicar la terapia de la forma deseada.

Para tratar de evitar esto se decidió desarrollar un pequeño grupo de conejos en el que la terapia con HVVC se realizó previo al TCE, buscando un efecto de preconditionamiento, lo que nos permitía la administración de heparina (ver "*Material y Métodos*"). Del total de los animales del grupo experimental, diez se hemofiltraron sin heparina, de los cuales en un 70% tuvimos dificultades con el desarrollo de la terapia de HVVC, y en un 30% no. Y en 3 de ellos se utilizó heparina, de los cuales 2 (67%) se pudieron hemofiltrar sin la aparición de complicaciones, y 1 (33%) no.

Pero si miramos los resultados del pronóstico vemos que en los conejos en los que se consiguió una terapia sin complicaciones la supervivencia fue del 40% y la evolución favorable del 20%, y que de los conejos en los que no se consiguió una terapia adecuada el 50% sobrevivió y el 13% presentó una evolución favorable, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la evolución entre los conejos que se trataron de forma efectiva y los que no. De manera que los datos de nuestro estudio no muestran diferencias en cuanto al pronóstico independientemente del desarrollo de la terapia. No obstante, si se tienen en cuenta y se asumen los posibles factores influyentes de la dosis y el tiempo de tratamiento empleados en el estudio, insuficientes para una inmunomodulación significativa, estos resultados serían esperables.

Por último, un factor que, desde el punto de vista del grupo investigador, también ha podido ser influyente en los resultados y limitante para el estudio es la hipotensión que experimentaron la mayoría de los animales sometidos al proceso de HVVC. En los animales del grupo experimental sólo en un 38% se consiguió alcanzar y mantener la PAM objetivo durante la HVVC, mientras que el 62% restante sufrió una hipotensión persistente durante la misma.

Por una parte la hipotensión supone un factor limitante para el correcto desarrollo de las TCRR, por la dificultad de los monitores para extraer la sangre en los pacientes que presentan esta característica. Esto entorpece el tratamiento y tendría un efecto similar al de la coagulación del sistema de HVVC, con interrupciones frecuentes de la terapia y una disminución del tiempo efectivo y la dosis real administrada.

Y por otra parte, esta hipotensión es un factor negativo que empeora el pronóstico de los pacientes con TCE al disminuir la PPC y el FSC.

## DISCUSIÓN

De entre las medidas disponibles para tratar de minimizar esta hipotensión, y después de consultar la bibliografía (*ver DISCUSIÓN/2.- EL MODELO DE HVVC*), la medida que se decidió emplear para tratar de controlarla fue administrar drogas vasoactivas, adrenalina y noradrenalina, por vía intravenosa a los conejos<sup>416-418</sup>. A pesar de ser una medida eficaz según la bibliografía, en algunos de estos animales con perfusión de drogas vasoactivas persistió una hipotensión durante la HVVC. En otros sí que se consiguió mantener una PAM objetivo, aunque también a expensas de dosis muy altas de estos fármacos en varios de ellos. Una explicación a este fenómeno podría ser la hipovolemia y/o la disminución de la viscosidad del volumen circulante que experimentaban los conejos que impediría el aumento de la TA de forma eficaz a pesar de la contracción de las paredes vasculares.

En este punto, la comparación estadística no muestra diferencias significativas en la evolución entre los conejos en los que se consiguió una PAM objetivo y los que no. No obstante, si nos fijamos en los valores porcentuales de cada grupo, independientemente del empleo de drogas vasoactivas, los resultados sí muestran una tendencia hacia una mejor evolución en los conejos con PAM mantenida durante la terapia que en los conejos con hipotensión: 80% de supervivencia frente al 25%, y 40% frente al 0% de evolución "favorable". Estos datos no harían más que corroborar el más que conocido efecto deletéreo de la hipotensión en el TCE. E igualmente ponen de manifiesto que la hipotensión podría ser un factor de confusión en nuestro trabajo.

Otra opción posible para tratar de evitar la hipotensión en los animales a estudio podría haber sido la de emplear unas líneas de hemofiltración y un hemofiltro con un volumen de purgado menor. Si nos fijamos en los estudios llevados a cabo con conejos y en los artículos publicados sobre la población pediátrica, aunque en la mayoría no se especifica el volumen total de purgado del monitor de reemplazo renal, sí que cabe destacar que en todos ellos se emplean filtros con un volumen de purgado menor, o mucho menor, que el empleado en nuestro proyecto: Hemofiltro Gambro FH22 - 11 ml, Minifiltro Amicon - 7,6 ml, Miniflow 10 Hospal - 3,5 ml, Minifilter Plus Amicon - 15 ml, Prismaflex HF20 - 17 ml<sup>438-444,458,459</sup>. Esto podría suponer una opción para tratar de mejorar y perfeccionar el modelo experimental, y poder así continuar con el estudio en busca de nuevos resultados.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, otra cuestión que se también se podría discutir y replantear para futuros estudios es si la PAM establecida como objetivo es suficiente o todavía sería insuficiente para mantener una adecuada PPC.

## DISCUSIÓN

Por último, se podría discutir si los resultados obtenidos permitirían afirmar que la HVVC tiene efectos deletéreos en el TCE. No obstante, teniendo en cuenta que esto no es uno de los objetivos para los que se diseñó el estudio, y teniendo también en cuenta los factores limitantes, en especial la hipotensión, no se pueden sacar conclusiones al respecto.

# CONCLUSIONES

---





## CONCLUSIONES

- 1.-Atendiendo a los resultados obtenidos en este estudio no se puede afirmar que la hemofiltración venovenosa continua mejore el pronóstico en el traumatismo craneoencefálico sin insuficiencia renal, y por ello no debería aconsejarse en clínica humana sin más experimentos previos.
- 2.-Atendiendo a los posibles factores de confusión que han podido influir en el estudio no podemos afirmar de forma categórica un efecto negativo de la hemofiltración venovenosa continua per se en el traumatismo craneoencefálico sin insuficiencia renal.
- 3.-Nuestro modelo experimental de traumatismo craneoencefálico en conejos es fiable y fácilmente reproducible, por lo que podría ser útil para futuros estudios relacionados con esta patología.
- 4.-Nuestro modelo experimental de hemofiltración venovenosa continua en conejos es fiable y fácilmente reproducible, por lo que podría ser útil para futuros estudios relacionados con la hemofiltración venovenosa continua y otras técnicas continuas de reemplazo renal.
- 5.-Nuestro modelo de valoración neurológica en conejos es válido, fiable y útil para la evaluación del traumatismo craneoencefálico, por lo que podría ser útil para futuros estudios relacionados con esta patología.



# BIBLIOGRAFÍA

---



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Chrousos GP. **Stress and disorders of the stress system.** Nat Rev Endocrinol 2009;5:374-381.
- 2.-Chrousos GP, Loriaux DL, Gold PW (eds). **Mechanisms of Physical and Emotional Stress.** (Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 245) (Plenum Press, New York, 1988).
- 3.-Chrousos GP, et al. (eds). **Stress: Basic Mechanisms and Clinical Implications.** (Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 771)(New York Academy of Sciences, New York, 1996).
- 4.-Chrousos GP, Gold PW. **The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis.** JAMA 1992;267:1242-52.
- 5.-Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP. **Neuroendocrinology of stress.** Ann Rev Physiol 2005;67:259-84.
- 6.-Manoli I, Alesci S, Blackman MR, Su YA, Rennert OM, Chrousos GP. **Mitochondria as key components of the stress response.** TRENDS in Endocrinology and Metabolism 2007;18(5):190-8.
- 7.-Chrousos GP. **The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation.** N Engl J Med 1995;332:1351-62.
- 8.-Chrousos GP. **1997 Hans Selye memorial lecture: stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptative response.** Ann NY Acad Sci 1998;851:311-35.
- 9.-Chrousos GP. **The stress response and immune function: clinical implications; the 1999 Novera H. Spector lecture.** Ann Ny Acad Sci 2000;917:38-67.
- 10.-Karalis C, et al. **Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin releasing hormone in vivo.** Science 1991;254:421-3.
- 11.-Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. **The pathophysiologic roles of interleukin-6 in humans.** Ann Intern Med 1998;128:127-37.
- 12.-McEwen BS. **Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain.** Physiol Rev 2007;87:873-904.
- 13.-Chrousos GP, Kino T. **Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders.** Stress 2007;10:213-9.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 14.-Elenkov IJ, Chrousos GP. **Stress hormones, T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2-patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease.** Trends Endocrinol Metab 1999;10:359-68.
- 15.-Theoharides TC, et al. **Stress-induced intracranial mast cell degranulation. A corticotropin-releasing hormone-mediated effect.** Endocrinology 1995;136:5745-50.
- 16.-Eleknov IJ, et al. **Low versus high baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine profiles: presence of Lewis- and Fischer-like neurohormonal-immune phenotypes in humans.** J Immunol 2008;181:1737-45.
- 17.-Theoharides TC, et al. **Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects.** Endocrinology 1998;139:403-13.
- 18.-Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos GP. **Glucocorticoids and inflammation revisited. NIH Clinical Staff Conference.** Neuroimmunomodulation 2003;10:247-60.
- 19.-Chrousos GP, Kino T. **Intracellular glucocorticoid signaling: a formerly simple system turns stochastic.** Sci STKE 2005;304:pe48.
- 20.-Scheffler IE. Mitochondria. Wiley-Liss.
- 21.-Goldenthal MJ, Marin-Garcia J. **Mitochondrial signaling pathways: a receiver/integrator organelle.** Mol Cell Biochem 2004;262:1-16.
- 22.-Demonacos C, et al. **The mitochondrion as a primary site of action of glucocorticoids: the interaction of the glucocorticoid receptor with mitochondrial DNA sequences showing partial similarity to the nuclear glucocorticoid responsive elements.** J Steroid Biochem Mol Biol 1995;55:43-55.
- 23.-Alesci S, et al. **Development of a human mitochondria-focused cDNA microarray (hMitChip) and validation in skeletal muscle cells: implications for pharmaco- and mitogenomics.** Pharmacogenomics J 2006;6:333-42.
- 24.-Manoli I, et al. **Monoamine oxidase-A is a major target gene for glucocorticoids in human skeletal muscle cells.** FASEB J 2005;19:1359-61.
- 25.-Duclos M, et al. **Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats.** Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;286:E159-E167.
- 26.-Orzechowski A, et al. **Dexamethasone-mediated regulation of death and differentiation of muscle cells. Is hydrogen peroxide involved in the process?** Reprod Nutr Dev 2002;42:197-216.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 27.-Weber K, et al. **Glucocorticoid hormone stimulates mitochondrial biogenesis specifically in skeletal muscle.** *Endocrinology* 2002;143:177-84.
- 28.-Mitsui T, et al. **Mitochondrial damage in patients with long-term corticosteroid therapy: development of osculoskeletal symptoms similar to mitochondrial disease.** *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;104:260-6.
- 29.-McEwen BS. **Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain.** *Metabolism* 2005;54:20-3.
- 30.-Iuchi T, et al. **Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction.** *Circ Res* 2003;92:81-7.
- 31.-Oshima Y, et al. **Oxidative stress-associated mitochondrial dysfunction in corticosteroid-treated muscle cells.** *Muscle Nerve* 2004;30:49-54.
- 32.-Wu Z, et al. **Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 $\alpha$  transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14379-84.
- 33.-Krauss S, et al. **The mitochondrial uncoupling-protein homologues.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:248-61.
- 34.-Brand MD, Esteves TC. **Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3.** *Cell Metab* 2005;2:85-93.
- 35.-Nadtochiy SM, et al. **Different mechanisms of mitochondrial proton leak in ischaemia/reperfusion injury and preconditioning: implications for pathology and cardioprotection.** *Biochem J* 2006;395:611-8.
- 36.-Chan CB, et al. **Uncoupling protein 2 and islet function.** *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S136-S142.
- 37.-Michael LF, et al. **Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3820-25.
- 38.-Beere HM. **Death versus survival: functional interaction between the apoptotic and stress-inducible heat shock protein pathways.** *J Clin Invest* 2005;115:2633-39.
- 39.-Brealey D, et al. **Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock.** *Lancet* 2002;360:219-23.
- 40.-Tsigos C, Chrousos GP. **Stress, obesity, and metabolic syndrome.** *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:xi-xiii.



BIBLIOGRAFÍA

- 41.-Russell LK, et al. **Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner.** *Circ Res* 2004;94:525-33.
- 42.-Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. **Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders.** *Mitochondrion* 2004;4:441-452.
- 43.-Duncan JG, et al. **Insulin-resistant heart exhibits a mitochondrial biogenic response driven by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/PGC-1alpha gene regulatory pathway.** *Circulation* 2007;115:909-17.
- 44.-Lowell BB, Shulman GI. **Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes.** *Science* 2005;307:384-7.
- 45.-Morino K, et al. **Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents.** *J Clin Invest* 2005;115:3587-93.
- 46.-Patti ME, et al. **Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8466-71.
- 47.-Guillausseau PJ, et al. **Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study.** *Ann Intern Med* 2001;134:721-8.
- 48.-Krempler F, et al. **A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans.** *Diabetes* 2002;51:3331-5.
- 49.-Wilson FH, et al. **A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA.** *Science* 2004;306:1190-4.
- 50.-Kraus JF, Black MA, Hessol N, Ley P, Rokaw W, Sullivan C, Bowers S, Knowlton S, Marshall L. **The incidence of acute brain injury and serious impairment in a defined population.** *Am J Epidemiol* 1984;119:186-201
- 51.-Morales DM, Marklund N; Lebold D, Thompson HJ, Pitkanen A, Maxwell WL, Longhi L, Laurer H, Maegele M, Neugebauer E, Graham DI, Stocchetti N, McIntosh TK. **Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap?** *Neuroscience* 2005;136:971-89.
- 52.-Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. **The impact of traumatic brain injuries: a global perspective.** *NeuroRehabilitation* 2007;22:341-53.

## BIBLIOGRAFÍA

- 53.-Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. **A systematic review of brain injury epidemiology in Europe.** Acta Neurochir (Wien) 2006;148:255-68.
- 54.-Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinova A, Rusnak M. **Epidemiology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status.** European Journal of Public Health 2008;18(6):575-80.
- 55.-Alted E, Bermejo S, Chico M. **Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave.** Med Intensiva 2009;33(1):16-30.
- 56.-Rusticali B, Villani R, et al. **Treatment of minor and severe traumatic brain injury. National reference guidelines.** Minerva Anesthesiol 2008;74:583-616.
- 57.-Ostabal MI, Sanz C. **Epidemiología, complicaciones y secuelas en el TCE.** Rev Esp Neurol 1995;10:20-25.
- 58.-Masson F, Thicoipe M, Aye P, et al. **Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study.** J Trauma 2001;51:481-9.
- 59.-Hyam JA, Welch CA, Harrison DA, Menon DK. **Case mix, outcomes and comparison of risk prediction models for admissions to adult, general and specialist critical care units for head injury: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database.** Crit Care 2006;10(Suppl. 2):S2.
- 60.-Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. **Traumatic brain injury: intensive care management.** Br J Anaesth 2007;99:32-42.
- 61.-Marshall L, Gautille R, Klauber M. et al. **The outcome of severe closed head injury.** J. Neurosurg 1991;75(S):528.
- 62.-Werner C, Engelhard K. **Pathophysiology of traumatic brain injury.** Br J Anaesth 2007;99(1):4-9.
- 63.-Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. **Closed head injury - an inflammatory disease?** Brain Research Reviews 2005;48:388-99.
- 64.-Suleiman GH. **Neurotrauma y Neurointensivismo 1ed. Capítulo 4: Fisiopatología del trauma craneoencefálico.** Bogotá, Distribuna Editorial, 2007: 33-60.
- 65.-Budd SL, Nicholls DG. **Mitochondria, calcium regulation, and acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells.** J Neurochem 1996;67:2282-91.
- 66.-SiesjöBK. **Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I. Pathophysiology.** J Neurosurg 1992;77:169-84.

BIBLIOGRAFÍA

- 67.-Siesjö BK. **Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II. Mechanism of damage and treatment.** J Neurosurg 1992;77:337-54.
- 68.-Pringle AK. **In, out, shake it all about: elevation of  $[Ca^{2+}]_i$  during acute cerebral ischaemia.** Cell Calcium 2004;36:235-45.
- 69.-Tauskela JS, Morley P. **On the role of  $Ca^{2+}$  in cerebral ischemic preconditioning.** Cell Calcium 2004;36:313-22.
- 70.-Yao H, Haddad GG. **Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia.** Cell Calcium 2004;36:247-55.
- 71.-Toescu EC. **Hypoxia sensing and pathways of cytosolic  $Ca^{2+}$  increases.** Cell Calcium 2004;36:187-99.
- 72.-Silver IA, Erecinska M. **Intracellular and extracellular changes of  $[Ca^{2+}]$  in hypoxia and ischemia in rat brain in vivo.** J Gen Physiol 1990;95:837-66.
- 73.-Guyton-Hall. **Tratado de fisiología médica 10ed. Capítulo 5: Potenciales de membrana y potenciales de acción.** México D.F., MacGraw-Hill Interamericana Editores 2001:61-77.
- 74.-Van Landeghem FK, Weiss T, Oehmichen M, Von Deimling A. **Decreased expression of glutamate transporters in astrocytes after human traumatic brain injury.** J Neurotrauma 2006;23:1518-28.
- 75.-Dubinsky JM. **Intracellular calcium levels during the period of delayed excitotoxicity.** J Neuroscience 1993;13:623-31.
- 76.-Zipfel GJ, Babcock DJ, Lee JM, et al. **Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium.** J Neurotrauma 2000;17:857-69.
- 77.-Segura T, Galindo MF, Rallo-Gutierrez B, et al. **Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas.** Rev Neurol 2003;36:1047-57.
- 78.-Katayama Y, Becker D, Tamura T, Hovda D. **Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury.** J Neurosurg 1990;73:889-900.
- 79.-Reinert M, Khaldi A, Zauner A, et al. **High level of extracellular potassium and its correlates after severe head injury: relationship to high intracranial pressure.** J Neurosurg 2000;93:800-7.
- 80.-Verkhatsky A. **Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons.** Physiol Rev 2005;85:201-79.
- 81.-Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. **The Glutamate Receptor Ion Channels.** Pharmacol Rev 1999;51:8-61.

## BIBLIOGRAFÍA

- 82.-Menon Dk, Wheeler DW. **Neuronal injury and neuroprotection.** *Anaest Int Care Med* 2005;6:184-8.
- 83.-Bouma G, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. **Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia.** *J Neurosurg* 1991;75:812-6.
- 84.-Dewitt DS, Prough DS, Taylor CL, Whiley JM. **Reduced cerebral blood flow, oxygen delivery, and electroencephalographic activity after traumatic brain injury and mild hemorrhage in cats.** *J Neurosurg* 1992;76:812-6.
- 85.-Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protech J, Rodriguez A. **Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion.** *J Trauma* 2003;54:312-9.
- 86.-Sánchez JI, Flores JM, Rincón M, et al. **Brain death after severe traumatic brain injury: the role of systemic secondary brain insults.** *Transpl Proc* 2005;37:1990-2.
- 87.-Marmarou A, Maset AL, Ward JD, et al. **Contribution of cerebrospinal fluid and vascular factors to elevation of intracranial pressure in severely head-injured patients.** *J Neurosurg* 1987;66:883-90.
- 88.-Guyton-Hall. **Tratado de fisiología médica 10ed. Capítulo 61: Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral.** McGraw-Hill 2000;855-62.
- 89.-Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. **Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy.** *Neurosurgery* 1993;32:737-42.
- 90.-Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. **Effect of CO<sub>2</sub> on dynamic cerebral autoregulation measurement.** *Physiol Meas* 1999;20:265-75.
- 91.-Ursino M, Minassian A, Lodi C, Beydon L. **Cerebral hemodynamics during arterial and CO<sub>2</sub> pressure changes: in vivo prediction by a mathematical model.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2439-55.
- 92.-Hlatky R, Furuya Y, Valadka A, et al. **Dynamic autoregulatory response after severe head injury.** *J Neurosurg* 2002;97:1054-61.
- 93.-Grant GA, Abbott NJ, Janigro D. **Understanding the Physiology of the Blood-Brain Barrier: In Vitro Models.** *News Physiol Sci* 1998;13:287-93.
- 94.-Michel C, Curry F. **Microvascular permeability.** *Physiol Rev* 1999;79:704-69.
- 95.-Fenstermacher J. **Volume Regulation of the CNS.** In Staub N, Taylor A (eds): *Edema.* New York, Raven Press, 1984, pp 383-404.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 96.-Klatzo I. **Evolution of brain edema concepts.** Acta Neurochir Suppl 1994;60:3-6.
- 97.-Kimelberg HK. **Astrocytic edema in CNS trauma.** J Neurosci 1992;9:S71-81.
- 98.-Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. **Diffusion limited oxygen delivery following head injury.** Crit Care Med 2004;32:1384-90.
- 99.-Schröder M, Muizelaar P, Bullock R, et al. **Focal ischemia due to traumatic contusions documented by stable xenon-CT and ultrastructural studies.** J Neurosurg 1995;82:966-71.
- 100.-Kimelberg HK. **Current concepts of brain edema.** J Neurosci 1995;83:1051-9.
- 101.-Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. **Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood brain barrier permeability in rats.** J Neurosurg 1994;81:93-102.
- 102.-Ito J, Marmarou A, Barzó P, et al. **Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury.** J Neurosurg 1996;84:97-103.
- 103.-Marmarou A, Fatouros PP, Barzó P, et al. **Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients.** J Neurosurg 2000;93:183-93.
- 104.-Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, et al. **Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries.** J Neurosurg 2006;104:720-30.
- 105.-Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al. **Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine.** Physiol Rev 2002;82:205-44.
- 106.-Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al. **Oedematous human brain tumours have increased aquaporin-4 expression.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:262-5.
- 107.-Vizuet ML, Venero JL, Vargas C, et al. **Differential upregulation of aquaporin-4 mRNA expression in reactive astrocytes after brain injury: potential role in brain edema.** Neurobiol Dis 1999;6:245-58.
- 108.-Ke C, Poon WS, Ng HK, et al. **Heterogeneous responses of aquaporin-4 in edema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats.** Neurosci Lett 2001;301:21-4.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 109.-Hiippala S, Myllyla G, Vahtera E. **Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates.** *Anesth Analg* 1995;81:360-5.
- 110.-Watts D, Trask A, Soeken K, et al. **Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity.** *J Trauma* 1998;44(5):846-54.
- 111.-Eddy V, Morris Jr J, Cullinane D. **Hypothermia, coagulopathy, and acidosis.** *Surg Clin North Am* 2000;80:845-54.
- 112.-DeLoughery T. **Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy.** *Crit Care Clin* 2004;20:13-24.
- 113.-Gentilello L, Pierson D. **Trauma Critical Care.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:604-7.
- 114.-Owings J, Bagley M, Gosselin R, et al. **Effect of critical injury on plasma antithrombin activity: low antithrombin levels are associated with thromboembolic complications.** *J Trauma* 1996;41:396-406.
- 115.-Hulka F, Mullins R, Frank E. **Blunt brain injury activates the coagulation process.** *Arch Surg* 1996;131:923-8.
- 116.-Stein SC, Smith DH. **Coagulopathy in traumatic brain injury.** *Neurosurg Crit Care* 2004;1:479-88.
- 117.-Lafuente JV, Cervos-Navarro J. **Craniocerebral trauma induces hemorheological disturbances.** *J Neurotrauma* 1999;16:425-30.
- 118.-Maeda T, Katayama Y, Kawamata T, et al. **Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor.** *Acta Neurochir Suppl* 1997;70:102-5.
- 119.-Holmin S, Soderlund J, Biberfeld P, Mathiesen T. **Intracerebral inflammation after human brain contusion.** *Neurosurgery* 1998;42:291-8.
- 120.-Kalabalikis P, Papazoglou K, Gouriotis D, et al. **Correlation between serum IL-6 and CRP levels and severity of head injury in children.** *Intensive Care Med* 1999;25:288-92.
- 121.-Malham GM, Souter MJ. **Systemic inflammatory response syndrome and acute neurological disease.** *Br J Neurosurg* 2001;15:381-7.
- 122.-MacLeod J, Lynn M, Mckenney M, et al. **Early coagulopathy predicts mortality in trauma.** *J Trauma* 2003;55:39-44.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 123.-Satoshi G, Satoshi N, Osamu K. **Coagulofibrinolytic changes after isolated head injury are not different from those in trauma patients without head injury.** J Trauma 1999;46:1070-6.
- 124.-Miller CH, Quattrocchi KB, Frank EH, et al. **Humoral and cellular immunity following severe head trauma: review and current investigations.** Neurol Res 1991;13:117-24.
- 125.-Meert KL, Long M, Kaplan J, et al. **Alterations in immune function following head injury in children.** Crit Care Med 1995;23:822-8.
- 126.-Hendrix S, Nitsch R. **The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration.** J Neuroimmunol 2007;184:100-12.
- 127.-Bellander BM, Singhrao SK, Ohlsson M, et al. **Complement activation in the human brain after traumatic head injury.** J Neurotrauma 2001;18:1295-311.
- 128.-Barone FC, Kilgore KS. **Role of inflammation and cellular stress in brain injury and central nervous system diseases.** Clin Neurosci Res 2006;6:329-56.
- 129.-Quattrocchi KB, Frank EH, Miller CH, et al. **Impairment of helper T-cell function and lymphokine-activated killer cytotoxicity following severe head injury.** J Neurosurg 1991;75:766-73.
- 130.-Quattrocchi KB, Miller CH, Wagner FC Jr, et al. **Cell-mediated immunity in severely head-injured patients: the role of suppressor lymphocytes and serum factors.** J Neurosurg 1992;77:694-9.
- 131.-Wolach B, Sazbon L, Gavrieli R, et al. **Early immunological defects in comatose patients after acute brain injury.** J Neurosurg 2001;94:706-11.
- 132.-Mazzeo AT, Kunene NK, Gilman C, et al. **Severe human traumatic brain injury, but not cyclosporin A treatment, depresses activated T lymphocytes early after injury.** J Neurotrauma 2006;23:962-75.
- 133.-Venkatesan C, Chrzaszcz M, Choi N, Wainwright MS. **Chronic upregulation of activated microglia immunoreactive for galectin-3/Mac-2 and nerve growth factor following diffuse axonal injury.** Journal of Neuroinflammation 2010;7:32-42.
- 134.-Dressler J, Hanisch U, Kuhlisch E, Geiger KD. **Neuronal and glial apoptosis in human traumatic brain injury.** Int J Legal Med 2007;121(5):365-75.
- 135.-Wilson M, Montgomery H. **Impact of genetic factors on outcome from brain injury.** Br J Anaesth 2007;99:43-8.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 136.-Lu KT, Wang YW, Yang JT, et al. **Effect of interleukin-1 on traumatic brain injury-induced damage to hippocampal neurons.** J Neurotrauma 2005;22:885-95.
- 137.-Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Tewari M, et al. **FADD, a novel death domain-containing protein interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis.** Cell 1995;81:505-12.
- 138.-Keane RW, Kraydieh S, Lotocki G, et al. **Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms after traumatic brain injury.** J Cereb Blood Flow Metab 2001;21:1189-98.
- 139.-Cernak I, O'connor C, Vink R. **Activation of ciclo-oxygenase-2 contributes to motor and cognitive dysfunction following diffuse traumatic brain injury in rats.** Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:922-5.
- 140.-Law MM, Cryer HG, Abraham E. **Elevated levels of soluble ICAM-I correlate with the development of multiple organ failure in severely injured trauma patients.** J Trauma 1994;37:100-10.
- 141.-Whalen MJ, Carlos TM, Kochanek PM, et al. **Blood-brain barrier permeability, neutrophil accumulation and vascular adhesion molecule expression after controlled cortical impact in rats: a preliminary study.** Acta Neurochir Suppl 1998;71:212-4.
- 142.-Potts MB, Koh SE, Whetstone WD, et al. **Traumatic injury to the immature brain: inflammation, oxidative injury, and iron-mediated damage as potential therapeutic targets.** NeuroRx 2006;3:143-53.
- 143.-Babapulle CJ, Jayasundera NPK. **Cellular changes and time since death.** Med Sci Law 1993;33(3):213-20.
- 144.-Craig BT. **Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease.** Science 1995;267(10):1456-62.
- 145.-Martín SJ. **Apoptosis: suicide, execution or murder?** Trends in cell biology 1993;3:141-4.
- 146.-Chen J, Jin K, Chen M, et al. **Early detection of DNA strand breaks in the brain after transient focal ischemia: implications for the role of DNA damage in apoptosis and neuronal cell death.** J Neurochem 1997;69:232-45.
- 147.-Duckett CS, Li F, Wang Y, et al. **Human iap-like protein regulates programmed cell death downstream of bcl-xl and cytochrome c.** Mol Cell Biol 1998;18:608-15.
- 148.-Hengartner MO. **The biochemistry of apoptosis.** Nature 2000;407:770-6.



#### BIBLIOGRAFÍA

- 149.-Woo M, Hakem R, Mak TW. **Executionary pathway for apoptosis: lessons from mutant mice.** Cell Research 2000;10:267-78.
- 150.-Cernak I, Chapman SM, Hamlin GP, et al. **Temporal characterisation of pro- and anti-apoptotic mechanisms following diffuse traumatic brain injury in rats.** J Clin Neurosci 2002;9:565-72.
- 151.-Coppola S, Ghibelli L. **GSH extrusion and the mitochondrial pathway of apoptotic signalling.** Biochem Soc Trans 2000;28:56-61.
- 152.-Wang X. **The expanding role of mitochondria in apoptosis.** Genes Dev 2001;15:2922-33.
- 153.-Remillard CB, Yuan JXJ. **Activation of K-channels: an essential pathway in programmed cell death.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;286:L49-67.
- 154.-Mayer B, Oberbauer R. **Mitochondrial regulation of apoptosis.** News Physiol Sci 2003;18:89-94.
- 155.-Uzan M, Erman H, Tanriverdi T, et al. **Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury.** Acta Neurochir 2006;148:1157-64.
- 156.-Monaghan P, Robertson D, Amos TA, et al. **Ultrastructural localization of bcl-2 protein.** J Histochem Cytochem 1992;40:1819-25.
- 157.-Yang J, Liu X, Bhalla K, et al. **Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked.** Science 1997;275:1129-32.
- 158.-Clark RSB, Chen J, Watkins SC, et al. **Apoptotic-suppressor gene bcl-2 expression after traumatic brain injury in rats.** J Neurosci 1997;17:9172-82.
- 159.-Clark RSB, Kochanek PM, Chen M, et al. **Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury.** GASEB J 1999;13:813-21.
- 160.-Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. **BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis.** Genes Dev 1999;13:1899-911.
- 161.-Clark RSB, Kochanek PM, Adelson PD, et al. **Increases in bcl-2 protein in cerebrospinal fluid and evidence for programmed cell death in infants and children after severe traumatic brain injury.** J Pediatr 2000;137:197-204.
- 162.-Deveraux QL, Schendel SL, Reed JC. **Antiapoptotic proteins: the bcl-2 and inhibitor of apoptosis protein families.** Cardiol Clin 2001;19:57-74.
- 163.-Tanaka M, Nakae S, Terry RD, et al. **Cardiomyocyte-specific Bcl-2 overexpression attenuates ischemia-reperfusion injury, immune response**

BIBLIOGRAFÍA

- during acute rejection, and graft coronary artery disease.** Blood 2004;104:3789-96.
- 164.-Newmeyer DD, Green DR. **Surviving the cytochrome seas.** Neuron 1998;21:653-5.
- 165.-Raghavan SC, Swanson PC, Wu X, et al. **A non-B-DNA structure at the Bcl-2 major breakpoint region is cleaved by the RAG complex.** Nature 2004;428:88-93.
- 166.-Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. **Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis.** Cell 1998;94:491-501.
- 167.-Liu X, Kim CN, Yang J, et al. **Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c.** Cell 1996;86:147-57.
- 168.-Han BS, Hong HS, Choi WS, et al. **Caspase-dependent and -independent cell death pathways in primary cultures of mesencephalic dopaminergic neurons after neurotoxin treatment.** J Neuroscience 2003;23:5069-78.
- 169.-An J, Chen Y, Huang Z. **Critical upstream signals of cytochrome C release induced by a novel Bcl-2 inhibitor.** J Biol Chem 2004;279:19133-40.
- 170.-Clark RS, Kochanek PM, Watkins SC, et al. **Caspase-3 mediated neuronal death after traumatic brain injury in rats.** J Neurochem 2000;74:740-53.
- 171.-Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. **Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade.** Cell 1997;91:479-89.
- 172.-Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona, et al. **Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures.** Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:7162-6.
- 173.-Shibata M, Hattori H, Sasaki T, et al. **Subcellular localization of a promoter and an inhibitor of apoptosis (Smac/DIABLO and XIAP) during brain ischemia/reperfusion.** Neuroprotect 2002;13:1985-8.
- 174.-DeRidder MN, Simon MJ, Siman R, et al. **Traumatic mechanical injury to the hippocampus in vitro causes regional caspase-3 and calpain activation that is influenced by NMDA receptor subunit composition.** Neurobiol Dis 2006;22:165-76.
- 175.-Runnerstam M, Bao F, Huang Y, et al. **A new model for diffuse brain injury by rotational acceleration: II. Effect on extracellular glutamate, Intracranial pressure and neuronal apoptosis.** J Neurotrauma 2001;18:259-73.

BIBLIOGRAFIA

- 176.-Budd SL, Tenneti L, Lishnak T, Lipton SA. **Mitochondrial and extramitochondrial apoptotic signaling pathways in cerebrocortical neurons.** Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:6161-6.
- 177.-Kayyali U, Donaldson C, Huang H, et al. **Phosphorilation of xanthine dehydrogenase/oxidase in hypoxia.** J Biol Chem 2001;276:14359-65.
- 178.-Shaked G, Alkan M, Nagauker O, et al. **Superoxide production by neutrophils from trauma patients: regulation of NADPH oxidase activity.** J Trauma 1994;37:22-9.
- 179.-Kim KS, , Takeda K, Sethi R, et al. **Protection from reoxygenation injury by inhibition of rac1.** J Clin Invest 1998;101:1821-6.
- 180.-Al-Mehdi AB, Zhao G, Dodia C, et al. **Endothelial NADPH oxidase as the source of oxidants in lungs exposed to ischemia or high K.** Circ Res 1998;83:730-7.
- 181.-Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, et al. **Rac1 regulates stress-induced, redox-dependent heat shock factor activation.** J Biol Chem 2000;275:35377-83.
- 182.-Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, et al. **Inhibition of the Rac1 GTPase protects against nonlethal ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis in vivo.** FASEB J 2000;14:418-29.
- 183.-Greene EL, Paller MS. **Xanthine oxidase produces O<sub>2</sub> in post hypoxic injury of renal epithelial cells.** Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol 1992;263:F251-5.
- 184.-Li C, Jackson R. **Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury.** Am J Physiol Cell Physiol 2002;282:C227-41.
- 185.-Dröge W. **Free radicals in the physiological control of cell fuction.** Physiol Rev 2002;82:47-95.
- 186.-Deby C, Goutier R. **New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases.** Biochem Pharmacol 1990;39:399-405.
- 187.-Miller AF. **Superoxide dismutases: active sites that save, but a protein that kills.** Curr Op Chem Biol 2004;8:162-8.
- 188.-Tan S, Zhou F, Nielsen VG, et al. **Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal rabbit brain.** J Neuropathol Exp Neurol 1999;58:972-81.
- 189.-Gahm C, Holmin S, Mathiesen T. **Nitric oxide synthase expression after human brain contusion.** Neurosurgery 2002;50:1319-1326.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 190.-Mollace V, Muscoli C, Masini E, et al. **Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors.** Pharmacol Rev 2005;57:217-52.
- 191.-McLeod L, Alayash AI. **Detection of a ferrylhemoglobin intermediate in an endothelial cell model after hypoxia reoxygenation.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999;277:H02-99.
- 192.-Agnillo FD, Wood F, Porras C, et al. **Effects of hypoxia and glutathione depletion on hemoglobin- and myoglobin-mediated oxidative stress toward endothelium.** Biomed Biochim Acta 2000;1495:150-9.
- 193.-Wei Z, Costa K, Al-Mehdi AB, et al. **Simulated ischemia in flow-adapted endothelial cells leads to generation of reactive oxygen species in cell signaling.** Circ Res 1999;85:682-9.
- 194.-Fayad PB, Brass LM. **Single photon emission computed tomography in cerebrovascular disease.** Stroke 1991;22:950-4.
- 195.-Ginsberg MD, Pulsinelli WA. **The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke.** Ann Neurol 1994;36(4):557-65.
- 196.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Introduction.** J Neurotrauma 2007;24(1):S1-S2.
- 197.-Degos V, Lescot T, Abdennour L, Boch AL, Puybasset L. **Surveillance et réanimation des traumatisés crâniens graves.** EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 2007; 36-910-B-10.
- 198.-Bruder N, Gouvitsos F, Pellissier D, Stordeur JM. **Réanimation encéphalique.** EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 2006; 36-613-C-10.
- 199.-Jennet B, Bond M. **Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale.** Lancet 1975;1:480.
- 200.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Blood Pressure and Oxygenation.** J Neurotrauma 2007;24(1):S7-S13.
- 201.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on

## BIBLIOGRAFÍA

Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Cerebral Perfusion Thresholds.** J Neurotrauma 2007;24(1):S59-S64.

202.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Brain Oxygen Monitoring and Thresholds.** J Neurotrauma 2007;24(1):S65-S70.

203.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Indications for Intracranial Pressure Monitoring.** J Neurotrauma 2007;24(1):S37-S44.

204.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Intracranial Pressure Monitoring Technology.** J Neurotrauma 2007;24(1):S45-S54.

205.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Intracranial Pressure Thresholds.** J Neurotrauma 2007;24(1):S55-S58.

206.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Hyperosmolar Therapy.** J Neurotrauma 2007;24(1):S14-S20.

207.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Hyperventilation.** J Neurotrauma 2007;24(1):S87-S90.

208.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on

## BIBLIOGRAFIA

Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Prophylactic Hypothermia.** J Neurotrauma 2007;24(1):S21-S25.

209.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Anesthetics, Analgesics, and Sedatives.** J Neurotrauma 2007;24(1):S71-S76.

210.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Infection Prophylaxis.** J Neurotrauma 2007;24(1):S26-S31.

211.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Deep Vein Thrombosis Prophylaxis.** J Neurotrauma 2007;24(1):S32-S63.

212.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Nutrition.** J Neurotrauma 2007;24(1):S77-S82.

213.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Antiseizure Prophylaxis.** J Neurotrauma 2007;24(1):S83-S86.

214.-Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeon (AANS). Congress of Neurological Surgeons (CNS). AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3rd Edition: Steroids.** J Neurotrauma 2007;24(1):S91-S95.

215.-Schouten JW. **Neuroprotection in traumatic brain injury: A complex struggle against the biology of nature.** Curr Opin Crit Care 2007;13:134-42.

BIBLIOGRAFÍA

- 216.-Hall ED, Yonkers PA, McCall JM, Braughler JM. **Effects of the 21-aminosteroid U74006F on experimental head injury in mice.** J Neurosurg 1998;68:456-61.
- 217.-Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, et al. **A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury.** J Neurosurg 1998;89(4): 519-25.
- 218.-Roberts I. **Aminosteroids for acute traumatic brain injury.** Cochrane Database Syst. Rev: CD001527.
- 219.-Bullock R, et al. **Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury.** J Neurosurg 1998;89:507-18.
- 220.-Palmer AM, Marion DW, Botscheller ML, Swedlow PE, Styren SD, DeKosky ST. **Traumatic brain injury-induced excitotoxicity assessed in a controlled cortical impact model.** J Neurochem 1993;61:2015-24.
- 221.-Morris GF, Bullock R, Marshall SB, Marmarou A, Maas A, Marshall LF. **Failure of the competitive N-Methyl-D-aspartate antagonist Selfotel (CGS 19755) in the treatment of severe head injury: results of two phase III clinical trials. The Selfotel Investigators.** J Neurosurg 1999;91:737-43.
- 222.-Chenard BL, et al. **(1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-1-propanol: a potent new neuroprotectant which blocks N-methyl-D-aspartate responses.** J Med Chem 1995;38:3138-45.
- 223.-Merchant RE, et al. **A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP-101.606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury.** Ann N Y Acad Sci 1999;890:42-50.
- 224.-Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. **The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury.** J Neurotrauma 2005;22:1428-23.
- 225.-Narayan RK, et al. **Clinical trials in head injury.** J Neurotrauma 2002;19:503-57.
- 226.-Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. **Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium.** Clin Chem Lab Med 1999;37:1011-33.
- 227.-Kahraman S, Ozgurtas T, Kayali H, Atabey C, Kutluay T, Timurkaynak E. **Monitoring of serum ionized magnesium in neurosurgical intensive care unit: preliminary results.** Clin Chim Acta 2003;334:211-15.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 228.-Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, Girbes AR. **Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury.** Crit Care Med 2000;28:2022-5.
- 229.-Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, Weiner MW, Faden AI. **Decline in intracellular free Mg<sup>2+</sup> is associated with irreversible tissue injury after brain trauma.** J Biol Chem 1988;263:757-61.
- 230.-Arango MF, Mejia-Mantilla JH. **Magnesium for acute traumatic brain injury.** Cochrane Database Syst Rev CD005400.
- 231.-Temkin NR, et al. **Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial.** Lancet Neurol 2007;6:29-38.
- 232.-Mechoulam R, Spatz M, Shohami E. **Endocannabinoids and neuroprotection.** Sci STKE 2002;RE5.
- 233.-Ullrich O, Merker K, Timm J, Tauber S. **Immune control by endocannabinoids - new mechanisms of neuroprotection?** J Neuroimmunol 2007;184:127-35.
- 234.-Feigenbaum JJ, et al. **Nonpsychotropic cannabinoid acts as a functional N-methyl-D-aspartate receptor blocker.** Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1989;86:9584-7.
- 235.-Mechoulam R, et al. **Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity.** Experientia 1988;44:762-4.
- 236.-Eshhar N, Striem S, Kohen R, Tirosh O, Biegon A. **Neuroprotective and antioxidant activities of HU-211, a novel NMDA receptor antagonist.** Eur J Pharmacol 1995;283:19-29.
- 237.-Gallily R, et al. **Protection against septic shock and suppression of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production by dexanabinol (HU-211), a nonpsychotropic cannabinoid.** J Pharmacol Exp Ther 1997;283:918-24.
- 238.-Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. **Cytokine production in the brain following closed head injury: dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant.** J Neuroimmunol 1997;72:169-77.
- 239.-Brewster ME, et al. **Clinical pharmacokinetics of escalating i.v. doses of dexanabinol (HU-211), a neuroprotectant agent, in normal volunteers.** Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35:361-5.



## BIBLIOGRAFIA

- 240.-Knoller N, et al. **Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial.** Crit Care Med 2002;30:548-54.
- 241.-Maas AI, et al. **Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial.** Lancet Neurol 2006;5:38-45.
- 242.-Forsyth RJ, Jayamoni B, Paine TC. **Monoaminergic agonists for acute traumatic brain injury.** Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003984.
- 243.-Siddall OM. **Use of methylphenidate in traumatic brain injury.** Ann Pharmacother 2005;39:1309-13.
- 244.-Husson I, Mesples B, Medja F, Leroux P, Kosofsky B, Gressens P. **Methylphenidate and MK-801, an M-methyl-D-aspartate receptor antagonist: shared biological properties.** Neuroscience 2004;125:163-70.
- 245.-Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E, Stahel PF. **Pharmacology of traumatic brain injury: where is the “golden bullet”?** Mol Med 2008;14(11-12): 731-40.
- 246.-Sullivan PG, Thompson MB, Scheff SW. **Cyclosporin A attenuates acute mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury.** Exp Neurol 1999;160:226-34.
- 247.-Alessandri B, Rice AC, Levasseur J, Deford M, Hamm RJ, Bullock MR. **Cyclosporin A improves brain tissue oxygen consumption and learning/memory performance after lateral fluid percussion injury in rats.** J Neurotrauma 2002;19:829-41.
- 248.-Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. **Postinjury cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury.** J Neurotrauma 1999;16:511-21.
- 249.-Okonkwo DO, Buki A, Siman R, Povlishock JT. **Cyclosporin A limits calcium-induced axonal damage following traumatic brain injury.** Neuroreport 1999;10:353-8.
- 250.-Okonkwo DO, Povlishock JT. **An intrathecal bolus of cyclosporin A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury.** J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:443-51.
- 251.-Lulic D, Burns J, Bae EC, van Loveren H, Borlongan CV. **A Review of Laboratory and Clinical Data Supporting the Safety and Efficacy of Cyclosporin A in Traumatic Brain Injury.** Neurosurgery 2011;68:1172-86.

## BIBLIOGRAFÍA

- 252.-The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. **A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury.** J Neurosurg 1994;80:797-804.
- 253.-Bailey I, et al. **A trial of the effect of nimodipine on outcome after head injury.** Acta Neurochir (Wien) 1991;110:97-105.
- 254.-Murray GD, Teasdale GM, Schmitz H. **Nimodipine in traumatic subarachnoid haemorrhage: a re-analysis of the HIT I and HIT II trials.** Acta Neurochir (Wien) 1996;138:1163-7.
- 255.-Teasdale G, et al. **A randomized trial of nimodipine in severe head injury: HIT I. British/Finnish Co-operative Head Injury Trial Group.** J Neurotrauma 1992;9(2):S545-50.
- 256.-Teasdale G, et al. **The effect of nimodipine on outcome after head injury: a prospective randomised control trial. The British/Finnish Co-operative Head Injury Trial Group.** Acta Neurochir Suppl (Wien) 1990;51:315-6.
- 257.-Langham J, Goldfrad C, Teasdale G, Shaw D, Rowan K. **Calcium channel blockers for acute traumatic brain injury.** Cochrane Database Syst Rev 2003; (4):CD000565.
- 258.-Ray SK, Dixon CE, Banik NL. **Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury.** Histol Histopathol 2002;17:1137-52.
- 259.-Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. **Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases.** Pharmacol Rev 1992;44:1-80.
- 260.-Kaplanski J, et al. **LF16-0687Ms, a bradykinin B2 receptor antagonist, reduces brain edema and improves long-term neurological function recovery after closed head trauma in rats.** J Neurotrauma 2002;19:953-64.
- 261.-Pruneau D, Chorny I, Benkovitz V, Artru A, Roitblat L, Shapira Y. **Effect of LF16-0687Ms, a new nonpeptide bradykinin B2 receptor antagonist, in a rat model of closed head trauma.** J Neurotrauma 1999;16:1057-65.
- 262.-Narotam PK, et al. **Traumatic brain contusions: a clinical role for the kinin antagonist CP-0127.** Acta Neurochir (Wien) 1998;140:793-802.
- 263.-Marmarou A, et al. **Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-0127) in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial.** American Brain Injury Consortium Study Group. J Neurotrauma 1999;16:431-44.
- 264.-Hellal O, et al. **Detrimental role of bradykinin B2 receptor in a murine model of diffuse brain injury.** J Neurotrauma 2003;20:841-51.

BIBLIOGRAFÍA

- 265.-Marmarou A, et al. **A single dose, three-arm, placebo-controlled, phase I study of the bradykinin B2 receptor antagonist Anatibant (LF16-0687Ms) in patients with severe traumatic brain injury.** *J Neurotrauma* 2005;22:1444-55.
- 266.-Behl C. **Oestrogen as a neuroprotective hormone.** *Nat Rev Neurosci* 2002;3:433-42.
- 267.-Roof RL, Hoffman SW, Stein DG. **Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats.** *Mol Chem Neuropathol* 1997;31:1-11.
- 268.-Wright DW, Ritchie JC, Mullins RE, Kellermann AL, Denson DD. **Steady-state serum concentrations of progesterone following continuous intravenous infusion in patients with acute moderate to severe traumatic brain injury.** *J Clin Pharmacol* 2005;45:640-8.
- 269.-Wright DW, et al. **ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury.** *Ann Emerg Med* 2007;49:391-402.
- 270.-Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W, Lu Z. **Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial.** *Crit Care* 2008;12:R61.
- 271.-Zhao J, Li G, Zhang Y, Su X, Hang C. **The potential role of JAK2/STAT3 pathway on the anti-apoptotic effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) after experimental traumatic brain injury of rats.** *Cytokine*. 2011 Aug 13. [Epub ahead of print].
- 272.-Bouzat P, Francony G, Thomas S, Valable S, Mauconduit F, Fevre MC, Barbier EL, Bernaudin M, Lahrech H, Payen JF. **Reduced brain edema and functional deficits after treatment of diffuse traumatic brain injury by carbamylated erythropoietin derivative.** *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2099-105.
- 273.-Knoblach SM, Nikolaeva M, Huang X, Fan L, Krajewski S, Reed JC, Faden AI. **Multiple caspases are activated after traumatic brain injury: evidence for involvement in functional outcome.** *J Neurotrauma*. 2002;19(10):1155-70.
- 274.-Buki A, Farkas O, Doczi T, Povlishock JT. **Preinjury administration of the calpain inhibitor MDL-28170 attenuates traumatically induced axonal injury.** *J Neurotrauma*. 2003 Mar;20(3):261-8.
- 275.-Laurer HL, Meaney DF, Margulies SS, McIntosh TK. **Modeling brain injury/trauma.** In: *Encyclopedia of the human brain* (Ramachandran VS, ed). Academic Press/Elsevier Science, 2002.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 276.-Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. **Responses to cortical injury. I. Methodology and local effects of contusions in the rat.** Brain Res 1981;211:67-77.
- 277.-Dail WG, Feeney DM, Murray HM, Linn RT, Boyeson MG. **Responses to cortical injury. II. Widespread depression of the activity of an enzyme in cortex remote from a focal injury.** Brain Res 1981;211:29-89.
- 278.-Chen Y, Constantini S, Trembovler V, Weinstock M, Shohami E. **An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits.** J Neurotrauma 1996;13:557-568.
- 279.-Tang YP, Noda Y, Hasegawa T, Nabeshima T. **A concussive-like brain injury model in mice (II): selective neuronal loss in the cortex and hippocampus.** J Neurotrauma 1997;14:863-873.
- 280.-Lighthall JW. **Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model.** J Neurotrauma 1988;5:1-15.
- 281.-Chen S, Pickard JD, Harris NG. **Time course of cellular pathology after controlled cortical impact injury.** Exp Neurol 2003;182:87-102.
- 282.-Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghmai A, Hayes RL. **A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat.** J Neurosci Methods 1991;39:253-262.
- 283.-Fox GB, Fan L, Levasseur RA, Faden AI. **Sustained sensory/motor and cognitive deficits with neuronal apoptosis following controlled cortical impact brain injury in the mouse.** J Neurotrauma 1998;15:599-614.
- 284.-Fox GB, Levasseur RA, Faden AI. **Behavioral responses of C57BL/6, FVB/N, and 129/SvEMS mouse strains to traumatic brain injury: implications for gene targeting approaches to neurotrauma.** J Neurotrauma 1999;16:377-389.
- 285.-Raghupathi R, Fernandez SC, Murai H, Trusko SP, Scott RW, Nishioka WK, McIntosh TK. **BCL-2 overexpression attenuates cortical cell loss after traumatic brain injury in transgenic mice.** J Cereb Blood Flow Metab 1998;18:1259-1269.
- 286.-Nakamura M, Saatman KE, Galvin JE, Scherbel U, Raghupathi R, Trojanowski JQ, McIntosh TK. **Increased vulnerability of NFH-LacZ transgenic mouse to traumatic brain injury-induced behavioral deficits and cell loss.** J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:762-770.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 287.-Hannay HJ, Feldman Z, Phan P, Keyani A, Panwar N, Goodman JC, Robertson CS. **Validation of a controlled cortical impact model of head injury in mice.** J Neurotrauma 1999;16:1103-1114.
- 288.-Shear DA, Tate MC, Archer DR, Hoffman SW, Hulce VD, LaPlaca MC, Stein DG. **Neural progenitor cell transplants promote long-term functional recovery after traumatic brain injury.** Brain Res 2004;1026:11-22.
- 289.-Scheff SW, Baldwin SA, Brawn RW, Kraemer PJ. **Morris water maze deficits in rats following traumatic brain injury: lateral controlled cortical impact.** J Neurotrauma 1997;14:615-627.
- 290.-Piot-Grosjean O, Whal F, Gobbo O, Stutzmann JM. **Assessment of sensorimotor and cognitive deficits induced by a moderate traumatic injury in the right parietal cortex of the rat.** Neurobiol Dis 2001;8:1082-1093.
- 291.-Varma MR, Dixon CE, Jackson EK, Peters GW, Melick JA, Griffith RP, Vagni VA, Clark RSB, Jenkins LW, Kochanek PM. **Administration of adenosine receptor agonists or antagonists after controlled cortical impact in mice: effects on function and histopathology.** Brain Res 2002;951:191-201.
- 292.-Lindner MD, Plone MA, Cain CK, Frydel B, Francis JM, Emerich DF, Sutton RL. **Dissociable long-term cognitive deficits after frontal versus sensorimotor cortical contusions.** J Neurotrauma 1998;15:199-216.
- 293.-Dixon CE, Kochanek PM, Yan HQ, Schiding JK, Griffith RG, Baum E, Marion DW, DeKosky ST. **One-year study of spatial memory performance, brain morphology and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats.** J Neurotrauma 1999;16:109-122.
- 294.-Hayes RL, Stalhammar D, Povlishock JT, Allen AM, Galinat BJ, Becker DP, Stonnington HH. **A new model of concussive brain injury in the cat produced by extradural fluid volume loading: II. Physiological and neurophysiological observations.** Brain Inj 1987;1:93-112.
- 295.-Stalhammar DA, Galinat BJ, Allen AM, Becker DP, Stonnington HH, Hayes RL. **A new model of concussive brain injury in the cat produced by extradural fluid volume loading: I. Biomechanical properties.** Brain Inj 1987;1:79-91.
- 296.-Thibault LE, Meaney DF, Anderson BJ, Marmarou A. **Biomechanical aspects of a fluid percussion model of brain injury.** J Neurotrauma 1992;9:311-322.
- 297.-Hartl R, Medary M, Ruge M, Arfors KE, Ghajar J. **Blood-brain barrier breakdown occurs early after traumatic brain injury and is not related to white blood cell adherence.** Acta Neurochir (Suppl) 1997;70:240-242.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 298.-Sullivan HG, Martínez J, Becker DP, Miller JD, Griffin R, Wist AO. **Fluid percussion model of mechanical brain injury in the cat.** J Neurosurg 1976;45:520-534.
- 299.-Dixon CE, Lyeth BG, Povlishock JT, Finding R, Hamm R, Marmarou A, Young HF, Hayes RL. **A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat: Neurological, physiological, and histopathological characteristics.** J Neurosurg 1987;67:110-119.
- 300.-Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Dixon CE, Phillips LL, Clifton GL, Young HG, Hayes RL. **Prolonged memory impairment in the absence of hippocampal cell death following traumatic brain injury in the rat.** Brain Res 1990;526:249-258.
- 301.-Hilton DL Jr, Einhaus SL, Meric AL III, White RP, Schweitzer JB, Park MR, Robertson JT. **Early assessment of neurologic deficits in the fluid percussion model of brain injury.** J Neurotrauma 1993;10:121-133.
- 302.-Hamm RJ, Pike BR, O'Dell DM, Lyeth BG, Jenkins LW. **The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury.** J Neurotrauma 1994;11:187-196.
- 303.-Yamaki T, Murakami N, Iwamoto Y, Sakakibara T, Kobori N, Ueda S, Uwahodo Y, Kikuchi T. **Cognitive dysfunction and histological findings in rats with chronic-stage contusion and diffuse axonal injury.** Brain Res Protoc 1998;3:100-106.
- 304.-Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McClellan DR. **Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis, and grading.** Histopathology 1989;15:49-59.
- 305.-Gennarelli TA, Thibault LE, Tipperman R, Gennarelli LM, Duhaime AC, Boock R, Greenberg J. **Axonal injury in the optic nerve: a model that simulates diffuse axonal injury in the brain.** J Neurosurg 1989;71:244-253.
- 306.-Christman CW, Grady MS, Walker SA, Holloway KL, Povlishock JT. **Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans.** J Neurotrauma 1994;11:173-186.
- 307.-Marmarou A, Foda MAA-E, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. **A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics.** J Neurosurg 1994;80:291-300.

BIBLIOGRAFÍA

- 308.-Sawauchi S, Marmarou A, Beaumont A, Signoretti S, Fukui S. **Acute subdural hematoma associated with diffuse brain injury and hypoxemia in the rat: effect of surgical evacuation of the hematoma.** J Neurotrauma 2004;21:563-573.
- 309.-Sawauchi S, Marmarou A, Beaumont A, Tomita Y, Fukui S. **A new rat model of diffuse brain injury associated with acute subdural hematoma: assessment of varying hematoma volume, insult severity, and the presence of hypoxemia.** J Neurotrauma 2003;20:613-622.
- 310.-Foda MAA-E, Marmarou A. **A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization.** J Neurosurg 1994;80:301-313.
- 311.-Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO. **Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression.** Acta Neurochir 1999;73:15-20.
- 312.-Okonkwo DO, Buki A, Siman R, Povlishock JT. **Cyclosporin A limits calcium-induced axonal damage following traumatic brain injury.** Neuroreport 1999;10:353-358.
- 313.-Buki A, Siman R, Trojanowski JQ, Povlishock JT. **The role of calpain-mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury.** J Neuropathol Exp Neurol 1999;58:365-375.
- 314.-Stone JR, Walker SA, Povlishock JT. **The visualization of a new class of traumatically-injured axons through the use of a modified method of microwave antigen retrieval.** Acta Neuropathol 1999;97:335-345.
- 315.-Stone JR, Singleton RH, Povlishock JT. **Antibodies to the C-terminus of the beta-amyloid precursor protein (APP): a site specific marker for the detection of traumatic axonal injury.** Brain Res 2000;871:288-302.
- 316.-Stone JR, Okonkwo DO, Dialo AO, Rubin DG, Mutlu LK, Povlishock JT, Helm GA. **Impaired axonal transport and altered axolemmal permeability occur in distinct populations of damaged axons following traumatic brain injury.** Exp Neurol 2004;190:59-69.
- 317.-Beaumont A, Marmarou A, Czigner A, Yamamoto M, Demetriadou K, Shirotani T, Marmarou C, Dunbar J. **The impact-acceleration model of head injury: injury severity predicts motor and cognitive performance after trauma.** Neurol Res 1999;21:742-754.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 318.-McIntosh TK, Vink R, Noble L, et al. **Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model.** Neuroscience 1989;28(1): 233-44.
- 319.-Cortez SC, McIntosh TK, Noble L. **Experimental fluid percussion brain injury: Vascular disruption and neuronal and glial alterations.** Brain Res 1989;482:271-282.
- 320.-Yaghamai A, Povlishock JT. **Traumatically induced reactive change as visualized through the use of monoclonal antibodies targeted to neurofilament subunits.** J Neuropathol Exp Neurol 1992;51:158-176.
- 321.-Hicks RR, Soares HD, Smith DH, McIntosh TK. **Temporal and spatial characterization of neuronal injury following lateral fluid-percussion brain injury in the rat.** Acta Neuropathol 1996;91:236-246.
- 322.-Graham DI, Raghupathi R, Saatman KE, Meaney DF, McIntosh TK. **Tissue tears in the white matter after lateral fluid percussion brain injury in the rat: relevance to human brain injury.** Acta Neuropathol 2000b;99:117-124.
- 323.-Natale JE, Ahmed F, Cernak I, Stoica B, Faden AI. **Gene expression profile changes are commonly modulated across models and species after traumatic brain injury.** J Neurotrauma 2003;20:907-927.
- 324.-Hurley RA, McGowan JC, Arfanakis K, Taber KH. **Traumatic axonal injury: novel insights into evolution and identification.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2004;16:1-7.
- 325.-Thompson HJ, Lifshitz J, Marklund N, Grady MS, Graham DI, Hovda DA, McIntosh TK. **Lateral fluid percussion brain injury: a 15-year review and evaluation.** J Neurotrauma 2005;22:42-75.
- 326.-Saatman KE, Graham DI, McIntosh TK. **The neuronal cytoskeleton is at risk after mild and moderate brain injury.** J Neurotrauma 1998;15:1047-1058.
- 327.-Carbonell WS, Maris DO, McCall T, Grady MS. **Adaptation of the fluid percussion injury model to the mouse.** J Neurotrauma 1998;15:217-229.
- 328.-Carbonell WS, Grady MS. **Regional and temporal characterization of neuronal, glial and axonal response after traumatic brain injury in the mouse.** Acta Neuropathol 1999;98:396-406.
- 329.-Daga D, Herrera M, et al. **Terapias continuas de sustitución renal en la Unidad de Cuidados Intensivos.** Med Intensiva 1999;23:13-22.
- 330.-Ronco C, D'Intini V, Bordoni V, Bellomo R. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 17: Hemofiltración venovenosa continua y**



- tratamientos mixtos para la sepsis.** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 213-26.
- 331.-Forni LG, Hilton PJ. **Continuous Hemofiltration in the Treatment of Acute Renal Failure.** N Engl J Med 1997;336(18):1303-9.
- 332.-Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaer D, Scheler F. **Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics.** Klin Wochenschr 1977;55:1121-2.
- 333.-Lauer A, Saccaggi A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP. **Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. Clinical use and operational characteristics.** Ann Intern Med 1983;99(4):455-60.
- 334.-Daga D, Herrera M, Soler A. **Fundamentos y variantes de las técnicas continuas de reemplazo renal.** En Maynar J y Sánchez-Izquierdo JA, directores. Fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea. Barcelona: EDIKA MED. 2001. 77-86.
- 335.-Kaplan AA. **Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) in the Intensive Care Unit.** J Intensive Care Med 1998;13:85-105.
- 336.-Herrera ME, Seller G, Delgado M. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 2: Métodos de depuración extrarrenal.** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 7-24.
- 337.-Andrés E. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 10: Fisiopatología de la depuración extrarrenal en el fracaso renal agudo del paciente crítico.** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 113-30.
- 338.-Van Bommel EFH, Ponsse HH. **Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: Where do we stand?** Am J Kidney Dis 1997;30:S72-S79.
- 339.-Sánchez-Izquierdo Riera JA, Lozano Quintana MJ, Ambros Checa A, et al. **Hemofiltración venovenosa continua en pacientes críticos.** Medicina Intensiva 1995;19:171-176.
- 340.-Varios autores. **Proceedings of the First International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy.** Am J Kidney Dis 1996;28:S1-S129.
- 341.-López Ferré J, Raurich Puigdevall JM, Jordá Marcos R, et al. **Hemofiltración continua. Experiencia en 66 pacientes.** Medicina Intensiva 1991;15:367-9.
- 342.-Silvester W. **Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care.** Kidney Int 1998;53:S138-S141.
- 343.-Varios autores. **Proceedings of the Second International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy.** Am J Kidney Dis 1997;28:S1-S116.

BIBLIOGRAFÍA

- 344.-Bellomo R, Ronco C. **Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit.** Int Care Med 1999;25:781-9.
- 345.-Metha RL. **Indications for dialysis in the ICU: renal replacement vs. renal support.** Blood Purif 2001;19:227-32.
- 346.-Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben Zeev I. **Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients.** Crit Care Med 1989;17:634-7.
- 347.-Coraim F, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM. **Acute respiratory failure after cardiac surgery: clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration.** Crit Care Med 1986;14:714-8.
- 348.-Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, et al. **Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: Preliminary report.** Crit Care Med 1984;12:997-1000.
- 349.-Cosentino F, Paganini E, Lockrem J, Stoller J, Wiedemann H. **Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. A randomized trial.** Contrib Nephrol 1991;93:94-7.
- 350.-Mariano F, Benzi L, Cecchetti P, et al. **Efficacy of continuous venovenous haemofiltration (CVVH) in the treatment of severe phenformin-induced lactic acidosis.** Nephrol Dial Transplant 1998;13:1012-15.
- 351.-Kohn OF, Kaplan AA. **High bicarbonate solutions in the treatment of lactic acidosis with continuous renal replacement therapy (CVVH and CVVHD).** J Am Soc Nephrol 1995;6:95.
- 352.-Barton IK, Streather CP, Hilton PJ, et al. **Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid.** Nephrol Dial Transplant 1991;6:667-8.
- 353.-Boulain T, Delpech M, Legras A, et al. **Continuous venovenous haemodiafiltration in acute renal failure associated with multiple organ failure: influence on outcome.** Clin Invest 1996;7:4-10.
- 354.-Lauer A, Alvis R, Avram M. **Hemodynamic consequences of continuous arteriovenous hemofiltration.** Am J Kidney Dis 1988;12:110-5.
- 355.-Susini G, Zucchetti M, Bortone F, et al. **Isolated ultrafiltration in cardiogenic pulmonary edema.** Crit Care Med 1990;18:14-7.
- 356.-Davenport A, Will EJ, Davidson AM. **Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure.** Crit Care Med 1993;21:328-38.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 357.-Matsubara S, Kemji O, Kiyosaki O, et al. **Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure.** Crit Care Med 1990;18:1331-8.
- 358.-Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, et al. **Treatment of life threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemodiafiltration.** Crit Care Med 1991;19:836-7.
- 359.-Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P. **Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodyafiltration.** Ann Intern med 1987;106:550-2.
- 360.-Ronco C, D'Intini V, Bordoni V, Bellomo R. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 17: Hemofiltración venovenosa continua y tratamientos mixtos para la sepsis.** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 213-26.
- 361.-Schetz M. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 18: Hemofiltración de alto volumen: ¿tiene alguna utilidad?** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 227-36.
- 362.-Rogiers P, Zhang H, Smail N, et al. **Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock.** Crit Care Med 1999;27:1848-55.
- 363.-Kline JA, Gordon BE, Williams C, et al. **Large-pore hemodialysis in acute endotoxin shock.** Crit Care Med 1999;27:588-96.
- 364.-Mink SN, Li X, Bose D, et al. **Early but not delayed continuous arteriovenous hemofiltration improves cardiovascular function in sepsis in dogs.** Int Care Med 1999;25:733-43.
- 365.-De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. **Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies?** Int Care Med 1999;25:903-10.
- 366.-Sanchez-Izquierdo Riera JA, Pérez Vela JL, Lozano Quintana MJ, et al. **Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient.** Am J Kidney Dis 1997;30:483-8.
- 367.-Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. **Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality.** Chest 1993;103:565-575.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 368.-Thijs LG, Hack CE. **Time course of cytokine levels in sepsis.** Intensive Care Med 1995;21(Suppl)2:S258-S63.
- 369.-Blackwell TS, Christman JW. **Sepsis and cytokines: current status.** Brit J Anaesth 1996;77:110-117.
- 370.-Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, et al. **Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group.** JAMA 1995;274:172-217.
- 371.-Vanderpoll T, Malefyt RD, Coyle SM, Lowry SF. **Anti-inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia - sequential measurements of plasma soluble Interleukin (IL)-1 Receptor Type II, IL-10 and IL-13.** J Infect Dis 1997;175:118-122.
- 372.-Pinsky MR. **Depuración extrarrenal en el paciente grave 1ed. Capítulo 16: Sepsis: un síndrome de desequilibrio pro y antiinflamatorio.** Barcelona (España), Masson S.A., 2004: 201-12.
- 373.-Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. **Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know?** Crit Care Med 2008;36(4):S198-S203.
- 374.-Grootendorst AF, van Bommel EFH, van der Hoven B, van Leengoed LAM, van Osta ALM. **High volume hemofiltration improves right ventricular function of endotoxin-induced shock in the pig.** Int Care Med 1992;18:235-240.
- 375.-Grootendorst AF, van Bommel EFH, van der Hoven B, et al. **High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig.** J Crit Care 1992;7:67-75.
- 376.-Grootendorst AF, van Bommel EFH, van Leengoed LAM, et al. **High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion.** Shock 1994;2:72-78.
- 377.-Grootendorst AF, van Bommel EFH, van Leengoed LAM, et al. **Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs.** J Crit Care 1993;8:161-169.
- 378.-Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, et al. **Attenuation of sepsis related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis.** Crit Care Med 2001;29:1423-30.
- 379.-Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL. **Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms**

BIBLIOGRAFIA

- other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock.*** Crit Care Med 1999;27:1848-1855.
- 380.-Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR, Ondulik B. ***The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia.*** Am J Resp Crit Care Med 2000;161:1429-36.
- 381.-Ullrich R, Roeder G, Lorber C, et al. ***Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs.*** Anesthesiology 2001;95:428-436.
- 382.-Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, et al. ***High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics?*** Intensive Care Med 2009;35:371-380.
- 383.-Braun N, Rosenfeld S, Giolai M, et al. ***Effects of continuous hemodiafiltration on IL-6, TNF-alfa, C3a, and TCC in patients with SIRS/septic shock using two different membranes.*** Contrib nephrol 1995;116:89-98.
- 384.-Lonneman G, Bechstein M, Linneweber S, Burg M, Koch DM. ***Tumor necrosis factor alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure.*** Kidney Int 1999;56:S84-S87.
- 385.-Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C. ***A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis.*** Crit Care Med 2002;30:100-106.
- 386.-Peng Z, Pai P, Hong-Bao L, Rong L, Han-Min W, Chen H. ***The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients.*** Cytokine 2010, doi: 10.1016/j.cyto.2010.02.005.
- 387.-Ronco C, Bellomo R, Hotel P, Brendolan A, Dan M, Piccini P, La Greca G. ***Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial.*** Lancet 2000;355:26-30.
- 388.-Honoré PM, Jamez J, Wauthier M, et al. ***Prospective evaluation of short-term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock.*** Crit Care Med 2000;28(11):3581-3587.
- 389.-Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF. ***Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume***

BIBLIOGRAFIA

- haemofiltration: a prospective cohort analysis.** Intensive Care Med 1999;25:814-821.
- 390.-Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. **High-volume haemofiltration in human septic shock.** Int Care Med 2001;27:978-86.
- 391.-Joannes-Boyau O, Rapaport St, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. **Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock.** ASAIO Journal 2004;50:102-109.
- 392.-Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. **Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival.** Crit Care 2005;9:R294-R302.
- 393.-Piccinni P, Dan M, Barbacini St, et al. **Early isovolemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock.** Int Care Med 2006;32:80-86.
- 394.-Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. **High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock.** Int Care Med 2006;32:713-722.
- 395.-The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. **Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients.** N Engl J Med 2009;361:1627-38.
- 396.-Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. **A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock.** Intensive Care Med 2008; 34:1646-1653.
- 397.-Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. (DO-RE-MI Study Group). **Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury.** Critical Care 2009;13:R57.
- 398.-Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NKJ. **High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis.** Crit Care Med 2010;38:1360-1369.
- 399.-Zhongheng Z, Xiao X, Hongyang Z. **Intensive- vs less-intensive-dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit-related acute kidney injury: A meta-analysis and systematic review.** J Crit Care 2010;25(4): 595-600.
- 400.- Reiter K, Bellomo R, Ronco C. **High volume hemofiltration in sepsis.** En: 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Vincent JL, ed. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2002;p. 129-141.

BIBLIOGRAFÍA

- 401.- Honoré PM, Jacobs R, Boer W, et al. ***New Insights Regarding Rationale, Therapeutic Target and Dose of Hemofiltration and Hybrid Therapies in Septic Acute Kidney Injury.*** Blood Purif 2012;33:44-51.
- 402.- Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. ***High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs.*** Nephrol Dial Transplant 2009;24:421-427.
- 403.- Peng ZY, Wang H, Carter M, DiLeo MV, Kellum JA. ***Hemoadsorption improves longterm survival after sepsis in the rat (abstract).*** Crit Care Med 2008;36:A1.
- 404.- Martínez-Lucas P, Moreno-Cuesta J, García-Olmo DC, et al. ***Relationship between the Arg72Pro Polymorphism of p53 and outcome for patients with traumatic brain injury.*** Intensive Care Med 2005;31:1168-73.
- 405.- Orr HE, Roughan JV, Flecknell PA. ***Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit.*** Vet Anaesth Analg 2005;32(5):271-9.
- 406.- Henke J, Astner S, Brill T, Eissner B, Busch R, Erhardt W. ***Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits.*** Vet Anaesth Analg 2005;32(5):261-70.
- 407.- Meredith A; Redrobe S. ***BSAVA manual of exotic pets. 4th edition.*** BSAVA manuals series. British Small Animal Veterinary Association. Quedgeley. 2002.
- 408.- Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW. ***Laboratory Animal Medicine. 2nd edition.*** Academic Press. San Diego. 2002.
- 409.- Seldinger SL. ***Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography, a new technique.*** Acta radiol 1953;39(5):368-76.
- 410.- Luo H, Chang Y, Cai H, Zou W, Wang D, Guo Q. ***The effect of hypercapnic acidosis preconditioning on rabbit myocardium.*** J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008;28(6):706-10.
- 411.- Argaud L, Loufouat J, Gateau-Roesch O, Gomez L, Robert D, Ovize M. ***Persistent inhibition of mitochondrial permeability transition by preconditioning during the first hours of reperfusion.*** Shock 2008;30(5):552-6.
- 412.- Diquélou A, Barbaste C, Gabaig AM, et al. ***Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a therapeutic dose of unfractionated heparin (200 U/kg) administered subcutaneously or intravenously to healthy dogs.*** Vet Clin Pathol 2005;34(3):237-42.

BIBLIOGRAFIA

- 413.- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. ***Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)***. Chest 2008;133(6):S141-S159.
- 414.- Royse CF, Royse AG, Rohrlach R, Wright CE, Angus JA. ***The cardiovascular effects of adrenaline, dobutamine and milrinone in rabbits using pressure-volume loops and guinea pig isolated atrial tissue***. Anaesth Intensive Care 2007;35(2):180-8.
- 415.- Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, Beloucif S, Teisseire B, Payen D. ***Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading***. Intensive Care Med 1998;24(9):959-66.
- 416.- Chen MH, Xie L, Liu TW, Song FQ, He T, Zeng ZY, Mo SR. ***Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest***. Am J Emerg Med. 2007;25(5):509-14.
- 417.- Zhong QL, Liu FR, Xiong J, Liu HB, Hu CL, Yin L. ***Hemodynamic variation in bolus doses or continuous infusion of adrenaline (epinephrine) during experimental cardiopulmonary resuscitation in rabbits with ventricular fibrillation***. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2007;19(4):242-3.
- 418.- Royse CF, Royse AG, Rohrlach R, Wright CE, Angus JA. ***The cardiovascular effects of adrenaline, dobutamine and milrinone in rabbits using pressure-volume loops and guinea pig isolated atrial tissue***. Anaesth Intensive Care. 2007;35(2):180-8.
- 419.- Arcusa-Mon MJ. ***Tesis Doctoral: Estudio de toxicidad aguda S(+)-Ketamina y RS-Ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con Lidocaína***. Servei de Publicacions Universitat de Valencia 2005.
- 420.- Centers for Disease Control and Prevention. ***Surveillance for Traumatic Brain Injury-Related Deaths - United States, 1997-2007***. MMWR 2001;60(5): 1-10.
- 421.- Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. ***The impact of traumatic brain injuries: A global perspective***. NeuroRehabilitation 2007;22(5):341-53.
- 422.- Nichol AD, Cooper DJ; POLAR Study Investigators on behalf of the ANZICS-Clinical Trials Group; EPO Study Investigators on behalf of the ANZICS-Clinical



BIBLIOGRAFÍA

- Trials Group. ***Can we improve neurological outcomes in severe traumatic brain injury? Something old (early prophylactic hypothermia) and something new (erythropoietin).*** Injury 2009;40:471-8.
- 423.- Masurkar VA, Edstein MD, Gorton CJ, Anstey CM. **Acute dapsone overdose: the effects of continuous veno-venous haemofiltration on the elimination of dapsone.** Anaesth Intensive Care 2011;39(6):1131-5.
- 424.- Choi GY, Joynt GM, Gomersall CD, So HY. **Utilisation and outcome of renal replacement therapy in Asian tertiary intensive care unit.** Hong Kong Med J 2011;17(6):446-52.
- 425.- Carcelero E, Soy D. **Antibiotic dose adjustment in the treatment of MRSA infections in patients with acute renal failure undergoing continuous renal replacement therapies.** Enferm Infecc Microbiol Clin 2011 Nov 28. [Epub ahead of print] Spanish.
- 426.- Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Quesada García G, Granados MM, Domínguez JM, Gámez-Villamandos RJ. **Development of a septic shock experimental model oriented at training. Application in the training of deputation techniques in the management of severe sepsis.** Med Intensiva 2011;35(2):84-91.
- 427.- Russ M, Esche V, Ott S, Bedarf J, Unger JK. **Stable mixed acidemia in anesthetized pigs--a model for research on biocompatibility of hemofilters under a deteriorated acid-base balance.** Artif Organs 2011;35(2):192-6.
- 428.- Krouzecky A, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Karvunidis T, Novak I, Hanzlikova J, Bultasova L, Ruzicka J, Petrankova Z, Matejovic M. **The safety and efficacy of a new anticoagulation strategy using selective in-circuit blood cooling during haemofiltration--an experimental study.** Nephrol Dial Transplant 2011;26(5):1622-7.
- 429.- Wang H, Zhang M, Wang X, Mao H, Ying X, Zhu W, Sun C, Jiang C. **Improvement of cytokine reponse and survival time by bioartificial kidney therapy in acute uremic pigs with multi-organ dysfunction.** Int J Artif Organs 2010;33:526-34.
- 430.- Hu ZJ, Liu LX, Sun LX, Li Y. **Effects of continuous veno-venous hemofiltration on the hemodynamics of sheep with endotoxic shock.** Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2005;17(4):234-7.
- 431.- Werner HA, Herbertson MJ, Seear MD. **Functional characteristics of pediatric veno-venous hemofiltration.** Crit Care Med 1994;22(2):320-5.

BIBLIOGRAFÍA

- 432.- Zeng ZG, Zhang JG, Jiang R, Xia L, Qian KJ, Wang CT. **Effect of high volume hemofiltration on expression of Toll-like receptor 4 in myocardium in endotoxin induced shock in dogs.** Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2010;22(5):299-301.
- 433.- Zhou FH, Yue H, Ji J, Song Q. **Experimental study of early blood purification in the treatment of post traumatic pulmonary fat embolism.** Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2009;21(11):675-5.
- 434.- Gastiasoro Cuesta E, Álvarez Díaz FJ, Arnaiz Renedo A, Palmero Sánchez A, Alfonso Sánchez L, Valls i Soler A. **Continuous hemofiltration. Development of an experimental model.** An Esp Pediatr 1996;45(5):514-8.
- 435.- Yang L, Cheng Y, Yan WR, Yu YT. **Extracorporeal whole blood immunoadsorption of autoimmune myasthenia gravis by cellulose tryptophan adsorbent.** Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 2004;32(4):519-28.
- 436.- Tetta C, Bellomo R, Inguaggiato P, Wratten ML, Ronco C. **Endotoxin and cytokine removal in sepsis.** Ther Apher 2002;6(2):109-15.
- 437.- Jouvret P, Colomer S, Jugie M, Meftali Y, Vassault A, Man NK. **Continuous venovenous hemodialysis in a neonate model: a two-pump system.** Crit Care Med 1998;26(1):115-9.
- 438.- Gouyon JB, Françoise M, Semama DS, Prévot A, d'Athis P, Lallemand C. **Urea removal by neonatal hemo(dia)filters in hyperazotemic rabbits.** Intensive Care Med 1997;23(6):677-83.
- 439.- Gouyon JB, Semama D, Prévot A, Desgres J. **Removal of branched-chain amino acids and alpha-ketoisocaproate by haemofiltration and haemodiafiltration.** J Inher Metab Dis 1996;19(5):610-20.
- 440.- Semama DS, Huet F, Gouyon JB, Lallemand C, Desgres J. **Use of peritoneal dialysis, continuous arteriovenous hemofiltration and continuous arteriovenous hemodiafiltration for removal of ammonium chloride and glutamine in rabbits.** J Pediatr 1995;126(5 Pt 1):742-6.
- 441.- Gouyon JB, Desgres J, Mousson C. **Removal of branched-chain amino acids by peritoneal dialysis, continuous arteriovenous hemofiltration, and continuous arteriovenous hemodialysis in rabbits: implications for maple syrup urine disease treatment.** Pediatr Res 1994;35(3):357-61.
- 442.- Gouyon JB, Petion AM, Huet F, Lallemand C. **Urea removal by hemofiltration and hemodiafiltration.** Biol Neonate 1994;65(1):36-40.

BIBLIOGRAFÍA

- 443.- Rupérez M, López-Herce J, Sánchez C, García C, García E, Del Cañizo JF. **Comparison of a Tubular Pulsatile Pump and a Volumetric Pump for Continuous Venovenous Renal Replacement Therapy in Pediatric Animal Model.** ASAIO J. 2005;51(4):372-5.
- 444.- Roedl S, Marschitz I, Mache CJ, Koestenberger M, Madler G, Zobel G. **Continuous renal replacement therapy with Prismaflex HF20 disposable set in children from 4 to 15 kg.** ASAIO J 2011;57(5):451-5.
- 445.- Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Buncman TE, Benfield MR, et al. **Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry.** Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(4):732-8.
- 446.- Goldstein SL, Hackbarth R, Bunchman TE, Blowey D, Brophy PD; **Prospective Pediatric CRRT Registry Group Houston. Evaluation of the PRISMA M10 circuit in critically ill infants with acute kidney injury: A report from the Prospective Pediatric CRRT Registry Group.** Int J Artif Organs 2006;29(12):1105-8.
- 447.- Fox JG, Anderson LC, Loew FM, Quimby FW. **Laboratory Animal Medicine. 2nd edition.** Academic Press. San Diego 2002.
- 448.- Eding DM, Jelsma LR, Metz CJ, Steen VS, Wincek JM. **Innovative techniques to decrease blood exposure and minimize interruptions in pediatric continuous renal replacement therapy.** Crit Care Nurse 2011;31(1): 64-71.
- 449.- Sekhon MS, Dhingra VK, Sekhon IS, Henderson WR, McLean N, Griesdale DE. **The safety of synthetic colloid in critically ill patients with severe traumatic brain injuries.** J Crit Care 2011;26(4):357-62.
- 450.- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. **Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. SAFE Study Investigators.** Engl J Med 2007; 357(9): 874-884.
- 451.- Teasdale GM, Maas A, Iannotti F, Ohman J, Unterberg A. **Challenges in translating the efficacy of neuroprotective agents in experimental models into knowledge of clinical benefits in head injured patients.** Acta Neurochir Suppl 1999;73:111-116.
- 452.- Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, Nicoll JA. **Recent advances in neurotrauma.** J Neuropathol Exp Neurol 2000a;59:641-651.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 453.- Laurer HL, McIntosh TK. **Experimental models of brain trauma.** Curr Opin Neurol 1999;12:715-721.
- 454.- Lindgren S, Rinder L. **Production and distribution of intracranial and intraspinal pressure changes at sudden extradural fluid volume input in rabbits.** Acta physiol scand 1969;76:340-351.
- 455.- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. **Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators.** Intensive Care Med 2007; 33:1563-1570.
- 456.- Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. **Standard versus high-dose CVHDF for ICU-related acute renal failure.** J Am Soc Nephrol 2008;19:1233-1238.
- 457.- VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Cherlow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. **Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury.** N Engl J Med 2008;359:7-20.
- 458.- Santiago MJ, López-Herce J. **Prismaflex HF20 for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Children.** Artif Organs 2011;35(12):1994.
- 459.- Roedel S, Marschitz I, Mache CJ, Koestenberger M, Madler G, Rehak T, Zobel G. **One-year safe use of the Prismaflex HF20 disposable set in infants in 220 renal replacement treatment sessions.** Intensive Care Med 2011;37(5):884-5.



# ANEXOS

---



## ANEXO I. TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

GRUPO CONTROL TCE	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESIÓN	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
1	9	hTA	NO								4	SÍ	6	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
2	10	HTA	TQ								4	SÍ	9	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
3	10	HTA	TQ								1	SÍ	5	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
4	9	HTA	TQ								1	SÍ	6	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
5	10	HTA	BD								1	SÍ	6	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
6	10	HTA	BD								5	SÍ	5	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
7	10	HTA	TQ									R.C. +					NO	NO
8	10	HTA	TQ									R.C. +					NO	SÍ
9	10	hTA	NO									R.C. +					NO	SÍ
10	9	NO	NO								8	LEVE	9	SÍ	NO	COMPLT	SÍ	NO
11	9	NO	NO								9	NO	10	SÍ	NO	COMPLT	SÍ	NO
12	9	NO	NO								9	NO	9	SÍ	NO	COMPLT	SÍ	NO
GRUPO CONTROL HVVC	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESIÓN	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
13	10			NO	NO	hTA	BD	NO	105'	90'	10	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO
14	9			NO	NO	hTA	BD	NO	95'	90'	10	NO	9	SÍ	NO		SÍ	NO
PERFUS DROGAS VA	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESIÓN	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
15	10				SÍ	RESP OK	BD				10	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO

**TCE:** Traumatismo Craneoencefálico; **NRL:** Neurológica; **TA:** Tensión Arterial; **FC:** Frecuencia Cardiaca; **VA:** Vasoactivas; **HVVC:** Hemofiltración Veno-Venosa Continua  
**HTA:** Hipertensión arterial; **hTA:** Hipotensión arterial; **PAM obj:** Tensión Arterial Media objetivo; **TQ:** Taquicardia; **BD:** Bradicardia; **R.C. +:** Reacción clínica positiva tras el TCE



HVVC + DROGAS VA	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESION	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
16	10			NO	SÍ	hTA	BD	SÍ	60'	25'	9	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO
17	9			NO	SÍ	hTA	BD	SÍ	35'	15'	8	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO
18	10			NO	SÍ	PAM obj	BD	SÍ	50'	35'	10	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO
19	10			NO	SÍ	hTA	BD	NO	100'	90'	9	NO	10	SÍ	NO		SÍ	NO
<b>TCE</b> <b>+</b> <b>HVVC</b>	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESION	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
20	10	HTA	TQ	NO	NO	hTA	FC normal	SÍ	240'	90'		R.C. +					NO	SÍ
21	10	HTA	TQ	NO	NO	hTA	BD	SÍ	60'	40'	2	R.C. +					SÍ	SÍ
22	9	NO	NO	NO	NO	PAM obj	BD	SÍ	30'	25'	5	SÍ	7	NO	SÍ	LEVE	SÍ	NO
23	8	hTA	BD	NO	NO	hTA	BD	SÍ	120'	90'		R.C. +					NO	SÍ
24	10	HTA	TQ	NO	SÍ	hTA	BD	SÍ	30'	15'		R.C. +					NO	SÍ
25	10	HTA	TQ	NO	NO	hTA	BD	SÍ	130'	90'		R.C. +					NO	NO
26	10	HTA	TQ	NO	SÍ	PAM obj	BD	SÍ	140'	90'		SÍ					NO	NO
27	10	HTA	TQ	NO	SÍ	PAM obj	BD	NO	105'	90'		R.C. +					NO	NO
<b>HVVC</b> <b>+</b> <b>TCE</b>	ESCALA NRL PRE	TA TCE	FC TCE	HBPM	DROGAS VA	TA HVVC	FC HVVC	DIFICULT HVVC	TIEMPO SESION	TIEMPO HVVC	ESCALA NRL POST	CLÍNICA NRL	ESCALA NRL 24H	AGUA 24H	PESO 24H	MEJORÍA NRL 24H	EXTUBAC	EXITUS
28	9	HTA	TQ	SÍ	NO	hTA	BD	NO	100'	90'	4	SÍ					SÍ	SÍ
29	10	HTA	TQ	SÍ	NO	hTA	FC normal	NO	105'	90'		R.C. +					NO	SÍ
30	9	HTA	TQ	SÍ	NO	hTA	BD	SÍ	110'	75'		R.C. +					NO	NO
31	10	NO	NO	NO	SÍ	PAM obj	FC normal	NO	100'	90'	8	NO	8	SÍ	NO	COMPLT	SÍ	NO
32	10	HTA	TQ	NO	SÍ	PAM obj	FC normal	NO	95'	90'	1	SÍ					SÍ	SÍ

**TCE:** Traumatismo Craneoencefálico; **NRL:** Neurológica; **TA:** Tensión Arterial; **FC:** Frecuencia Cardíaca; **VA:** Vasoactivas; **HVVC:** Hemofiltración Veno-Venosa Continua  
**HTA:** Hipertensión arterial; **hTA:** Hipotensión arterial; **PAM obj:** Tensión Arterial Media objetivo; **TQ:** Taquicardia; **BD:** Bradicardia; **R.C. +:** Reacción clínica positiva tras el TCE

## ANEXO II. ABREVIATURAS

- 5-HT - 5-hidroxitriptamina
- ADNmt - ADN mitocondrial
- AQP - Aquaporinas
- AT III - Antitrombina III
- ATP - Adenosín Trifosfato
- AVP - Hormona Arginina-Vasopresina
- BHE - Barrera Hematoencefálica
- BTF - Brain Trauma Foundation
- Ca<sup>2+</sup> - Calcio
- CCI - Controlled Cortical Impact
- CID - Coagulación intravascular diseminada
- CK - Citoquinas
- Cl<sup>-</sup> - Cloro
- CO<sub>2</sub> - Dióxido de carbono
- CPFA - Plasmafiltración con Adsorción
- CRH - Hormona Corticotropa
- C<sub>UF</sub> - Coeficiente de Ultrafiltración
- DLP - Dislipemia
- DM - Diabetes Mellitus
- DVE - Drenaje Ventricular Externo
- EEG - Electroencefalograma
- EPT - Epilepsia Postraumática
- EtCO<sub>2</sub> - Gas carbónico al final de la espiración
- FC - Frecuencia Cardíaca
- Fe<sup>2+</sup> - Hierro
- FP - Fluído-Percusión
- FR - Frecuencia Respiratoria
- FRA - Fracaso Renal Agudo
- FSC - Flujo Sanguíneo Cerebral
- GC - Glucocorticoides
- GCS - Glasgow Coma Scale
- GI - Gastrointestinal
- GH - Hormona del crecimiento
- GOS - Glasgow Outcome Scale
- H<sup>+</sup> - Hidrogeniones
- HBPM - Heparina de Bajo Peso Molecular
- HIC - Hipertensión Intracraneal
- HTA - Hipertensión arterial
- HSP - Heat Shock Proteins
- HVVC - Hemofiltración Venovenosa Continua
- HFHV - Hemofiltración de Alto Volumen
- ICE - Enzimas Convertidoras de las IL
- IL - Interleukinas
- IOT - Intubación Oro-Traqueal
- K<sup>+</sup> - Potasio
- LAD - Lesión Axonal Difusa
- LCR - Líquido Cefalorraquídeo
- LT - Linfocitos T
- Mg<sup>2+</sup> - Magnesio
- MgSO<sub>4</sub> - Sulfato de Magnesio

- MPM - Metaloproteinasas de Matriz
- Na<sup>+</sup> - Sodio
- NADP - Nicotinamida Adenin Dinucleótido Fosfato
- NE - Nutrición Enteral
- NF-κB - Factor Nuclear κB
- NMDA - N-Metil-D-Aspartato
- NO - Óxido Nítrico
- NPT - Nutrición Parenteral
- O<sub>2</sub> - Oxígeno
- ONs - Óxido Nítrico Sintetasa
- OXPHOS - Fosforilación oxidativa
- PAI-1 - Inhibidor del Activador Tisular del Plasminógeno
- PAM - Presión Arterial Media
- pCO<sub>2</sub> - Presión Parcial de CO<sub>2</sub>
- PIC - Presión IntraCraneal
- PMF - Plasmaféresis
- pO<sub>2</sub> - Presión Parcial de O<sub>2</sub>
- PPC - Presión de Perfusión Cerebral
- Ppico - Presión máxima en vía aérea
- PtiO<sub>2</sub> - Presión tisular de O<sub>2</sub>
- PTM - Presión Transmembrana
- RMN - Resonancia Magnética Nuclear
- ROS - Radicales libres de O<sub>2</sub>
- SatO<sub>2</sub> - Saturación de O<sub>2</sub>
- SDMO - Síndrome de Disfunción Multiorgánica
- SDRA - Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
- SH - Salino Hipertónico
- SIADH - Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH
- SjO<sub>2</sub> - Saturación del golfo de la yugular
- SN - Sistema Nervioso
- SNC - Sistema Nervioso Central
- SNS - Sistema Nervioso Simpático
- SRIS - Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- TA - Tensión Arterial
- TAC - Tomografía Axial Computerizada
- TAS - Tensión Arterial Sistólica
- TCDE - Técnicas continuas de Depuración Extrarrenal
- TCE - Traumatismo Craneoencefálico
- TCRR - Técnicas Continuas de Reemplazo Renal
- TDER - Técnicas de Depuración Extrarrenal
- TEP - Tromboembolismo pulmonar
- TG - Triglicéridos
- Th2 - T helper 2
- TNFα - Factor de Necrosis Tumoral α
- t-PA - Activador Tisular del Plasminógeno
- TVP - Trombosis Venosa Profunda
- UCI - Unidad de Cuidados Intensivos
- UCP - Proteína de "desacoplamiento" específicas
- UE - Unión Europea
- VM - Ventilación Mecánica
- Vol<sub>I</sub> - Volumen corriente
- XIAP - Proteína ligada a X inhibidora de la apoptosis

## ANEXO III. FIGURAS Y TABLAS

### FIGURAS

**Fig. 1** Funciones centrales y periféricas de la respuesta de estrés

**Fig. 2** Curva dosis-respuesta del Sistema de Estrés

**Fig. 3** Interacción factores estresantes-Sistema de Estrés

**Fig. 4** Funciones de la mitocondria

**Fig. 5** Respuesta de la mitocondria al estrés

**Fig. 6** Áreas de infarto. Área central con lesión estructural. **a)** En peligro de necrosarse por extensión. **b)** Daño funcional que evolucionará a normalidad

**Fig. 7** Mecanismos fisiopatológicos de lesión cerebral secundaria y puntos selectivos de acción de compuestos farmacológicos

**Fig. 8** Modelo de lesión por caída de un peso

**Fig. 9** Modelo de lesión CCI

**Fig. 10** Modelo de impacto-aceleración

**Fig. 11** Modelo de lesión por FP lateral

**Fig. 12** Respuesta al TCE Grupo Control TCE

**Fig. 13** Cambios en la TA Grupo Control TCE

**Fig. 14** Cambios en la FC Grupo Control TCE

**Fig. 15** Escala de Valoración Neurológica Grupo Control TCE

**Fig. 16** Clínica Neurológica Grupo Control TCE

**Fig. 17** Respuesta al TCE Grupo Experimental

**Fig. 18** Cambios en la TA Grupo Experimental

**Fig. 19** Cambios en la FC Grupo Experimental

**Fig. 20** Escala de Valoración Neurológica Grupo Experimental

**Fig. 21** Clínica Neurológica Grupo Experimental

**Fig. 22** Respuesta al TCE Grupo TCE

**Fig. 23** Pronóstico TCE Grupo TCE

**Fig. 24** Cambios en la TA Grupo TCE

**Fig. 25** Cambios en la FC Grupo TCE

**Fig. 26** Escala de Valoración Neurológica Grupo TCE

**Fig. 27** Clínica Neurológica Grupo TCE

**Fig. 28** Cambios hemodinámicos Grupo Control HVVC

**Fig. 29** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos) Grupo Control HVVC

**Fig. 30** Alteraciones neurológicas Grupo Control HVVC

- Fig. 31** Cambios hemodinámicos Grupo Control Perfusión de Drogas Vasoactivas
- Fig. 32** Alteraciones neurológicas Grupo Control Perfusión de Drogas Vasoactivas
- Fig. 33** Cambios hemodinámicos Grupo HVVC + Drogas Vasoactivas
- Fig. 34** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos) Grupo HVVC + Drogas Vasoactivas
- Fig. 35** Alteraciones neurológicas Grupo HVVC + Drogas Vasoactivas
- Fig. 36** Cambios hemodinámicos Grupo Experimental
- Fig. 37** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos) Grupo Experimental
- Fig. 38** Cambios hemodinámicos Grupo HVVC
- Fig. 39** Dificultades con la terapia Grupo HVVC
- Fig. 40** Alteraciones neurológicas Grupo HVVC
- Fig. 41** Cambios hemodinámicos durante HVVC Grupo TCE + HVVC
- Fig. 42** Tiempo HVVC vs. Tiempo efectivo (minutos) Grupo TCE + HVVC
- Fig. 43** Alteraciones neurológicas Grupo TCE + HVVC
- Fig. 44** Alteraciones neurológicas Grupo HVVC + TCE
- Fig. 45** Cambios hemodinámicos Grupo Experimental
- Fig. 46** Complicaciones durante la HVVC Grupo Experimental
- Fig. 47** Pronóstico tras TCE y HVVC Grupo Experimental
- Fig. 48** Pronóstico según TA Grupo Experimental
- Fig. 49** Pronóstico según HVVC Grupo Experimental
- Fig. 50** Escala de Valoración Neurológica inmediatamente tras TCE
- Fig. 51** Evolución neurológica Grupo Control vs. Grupo Experimental
- Fig. 52** Evolución neurológica Grupo Control vs. Grupo Experimental por subgrupos

## **TABLAS**

**Tabla 1.** Escala de Glasgow

**Tabla 2.** Reflejos del tronco del encéfalo

**Tabla 3.** Resumen resultados Anatomía Patológica