



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.**

**TITULO DEL TRABAJO:
CITICOLINA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE
TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO SEVERO EN UCI.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION:
CLÍNICA.**

**PRESENTADO POR:
DR. DAVID LEAL CRUZ.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.**

**DIRECTOR DE TESIS.
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por dejarme estar con vida, y por dejar a mi lado a personas con las cuales puedo contar, y por darme las fuerzas necesarias para poder terminar con éste sueño maravilloso.

A mis padres por infundir en mí el amor a lo que uno quiere, por enseñarme que el trabajo es la mejor carta de recomendación de uno mismo, por enseñarme el valor de la vida, y por enseñarme que cuando alguien tropieza el principal apoyo para poder levantarse son ellos. Los amo!

A mis hermanos (as) y a sus respectivas parejas a todos ellos por la ayuda incondicional, por el amor que me tienen, por la paciencia hacia mí. Mil gracias a ellos de los cuales siempre tuve palabras de aliento son una parte fundamental en mi formación como persona y como médico. Los quiero!

A mi querida Esther por enseñarme que el amor a Dios es lo mas hermoso que uno puede tener, gracias por tu apoyo, por tu comprensión, por tu infinito amor y por lo tanto que me has enseñado. Gracias por todo. Te amo y te respeto.

A los médicos adscritos a las diferentes Unidades de Cuidados Intensivos al Dr. Martín Mendoza Rodríguez, a la Dra. María de Jesús Campos Morales, al Dr. Alfonso López González, al Dr. René Martín Huerta Valerio, al Dr. Roberto Sánchez Domínguez, al Dr. Julio Cesar Delgadillo Mejía, al Dr. José Luis Cadenas Salazar, al Dr. José T. Rivera Marchena, a la Dra. Minerva Roldán, a la Dra. Sofía Jiménez Lomas al Dr. Jorge Fortuna Custodio al Dr. Lauro Fierro Flores. Gracias por sus enseñanzas y por sus consejos que nunca los olvidaré.

A mis compañeros por enseñarme que el compañerismo y la amistad son dos cosas completamente diferentes.

A Julio, a Julius y a Leonardo porque gracias a ellos llegué a los lugares a donde tenía que llegar. Mil gracias por su apoyo incondicional.

INDICE

RESUMEN

1.-INTRODUCCIÓN	1
2.-MARCO TEÓRICO	3
3.-JUSTIFICACIÓN	31
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	32
5.-HIPÓTESIS	32
6.- MATERIAL Y METODOS	32
7.- RESULTADOS.	34
8.-DISCUSIÓN	35
9.- CONCLUSIÓN	44
10.- PROPUESTA.	48
11.- REFERENCIAS	49

INTRODUCCION.

El trauma craneoencefálico (TCE) se define como la ocurrencia de una lesión en la cabeza con la presencia de al menos uno de los siguientes elementos:

Alteración de la consciencia y/o amnesia debido al trauma; cambios neurológicos o neurofisiológicos, o diagnóstico de fractura de cráneo o lesiones intracraneanas atribuibles al trauma; o la ocurrencia de muerte resultante del trauma que incluya los diagnósticos de lesión de la cabeza y /o injuria cerebral traumática entre las causas que produjeron la muerte.

Es la principal causa de muerte en los pacientes menores de 40 años. Los accidentes de tránsito constituyen la causa más frecuente de trauma, y tienen una alta tasa de mortalidad que en Ibero-América oscila entre 11 a 16 por 100.000 habitantes por año, y constituyen la principal causa de TEC severo (figura 1). En Ibero-América la incidencia de TEC es de 200 a 400 por cada 100.000 habitantes por año, y es más frecuente en el sexo masculino, con una relación 2:1 a 3:1, afectando a la población joven, económicamente activa. Esto genera un costo social y en la atención hospitalaria e incide en la economía y progreso de la sociedad. La mortalidad ronda el 30% en los centros especializados en trauma.

La citicolina es un medicamento con acción neuroprotectora demostrada en los pacientes con TCE, ictus y otros estados postraumáticos, cuyo mecanismo de acción se encuentra relacionado con su capacidad para incrementar los niveles de fosfatidilcolina, compuesto importante en la membrana celular, facilita además la síntesis de acetilcolina, presenta acción antioxidante además de reducir la cantidad de ácidos grasos libres en el tejido dañado. Hasta el momento en los ensayos clínicos realizados se ha demostrado una mejoría en el funcionamiento cerebral general además de reducir la mortalidad en el grupo donde fue usado respecto al placebo.

La citicolina o citidín-5' difosfato de colina (citicolina). Es un precursor de los fosfolípidos de origen biológico activador del metabolismo lipídico superior. Se encuentra en el interior del organismo y participa en la biosíntesis de los fosfátidos lípidos superiores que forman parte de la fracción lipídica de los tejidos especialmente de la membrana de la neurona.

La citicolina como agente neuroprotector ha mostrado resultados positivos en los estudios randomizados doble ciego y ha mostrado eficacia en los metaanálisis. En contraste con muchas otras drogas en el tratamiento de evento vascular cerebral y de traumatismo craneoencefálico la administración de la citicolina dentro de las primeras 6 a 24 horas ofrece eficacia, El tratamiento con citicolina oral o vía intravenosa dentro de las primeras 24 horas después de presentar la lesión moderada o severa incrementa la probabilidad de recuperar la funcionalidad neuronal en 3 meses.

Se ha demostrado que la CDP- Colina (Citicolina) inhibe la activación de la fosfolipasa A2 enzima responsable de la ruptura de la membrana. En la isquemia cerebral transitoria de CDP-Colina

incrementa los niveles de Glutathion, atenúa la relación de Acido Araquidonico y minimiza la pérdida de Fosfatidilcolina, cardiolipina y esfingomielina, con esto se ha demostrado que se restaura la actividad de la membrana mitocondrial. La citicolina incrementa los niveles de Glutathion, Noradrenalina, Acetilcolina y Dopamina en el Sistema Nervioso Central Incrementando también el metabolismo cerebral.

Debido a éstas características se postula que posee propiedades neuroprotectoras, por lo que se ha evaluado en enfermedades cerebrovasculares y en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, las discinecias y los traumatismos craneoencefálicos. En Europa y Japón es un fármaco ampliamente utilizado desde hace años en pacientes con ictus o traumatismos craneoencefálicos. Actualmente en estados Unidos se considera un fármaco en investigación, pues se están utilizando allí nuevos estudios con amplias poblaciones de pacientes para evaluar los efectos neurológicos de la citicolina.

A nivel clínico se han realizado al menos seis ensayos clínicos correctamente diseñados en pacientes con accidentes cerebrovasculares y con traumatismos craneoencefálicos en los que se demuestra que la citicolina produce una mejoría de los trastornos de consciencia y del déficit motor que es evidente, aunque el tratamiento se inicie en las primeras 24-48 horas o en los primeros 14 días.

RESUMEN.

Objetivo: Demostrar que la citicolina como coadyuvante en el Tratamiento del Traumatismo Craneoencefálico Severo disminuye la mortalidad durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Material y Métodos: El presente material es un estudio clínico controlado en el cual se aceptaron a los pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo en las unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. En un periodo comprendido del 01/05/07 al 31/12/07 Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron: 1.- Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo, 2.- Pacientes con edades comprendidas de 18 a 35 años, 3.- Ambos sexos, 4.- Sin criterios neuroquirúrgicos, 5.- Sin enfermedades concomitantes o enfermedades cronicodegenerativas, 6.- Con escala de Glasgow igual a 8 puntos previa intubación, 7.- Estabilidad Hemodinámica. Así mismo durante el presente estudio se administro a los pacientes Citicolina (Somazina) 1 gramo intravenoso cada 12 horas por 6 días.

Resultados: Se obtuvieron 42 pacientes de los cuales un grupo de 22 pacientes tratados con citicolina y otro grupo de 22 pacientes tratados sin citicolina haciendo un estudio comparativo en cuanto a los parámetros hemodinámicas y parámetros tomográficos se observo que los pacientes tratados con citicolina presentaron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la Tension arterial y PAM asi como en Glasgow y Marshall, sin embargo en el grupo que no fue tratado con citicolina no hubo diferencia estadística en cuanto a Glasgow y Marshall.

Conclusiones: En pacientes que se utilizó la citicolina como tratamiento coadyuvante presentaron mejoría en cuanto a la escala de Coma de Glasgow y Marshall así como en la Tensión Arterial y PAM, además se observó que la estabilización de las variables hemodinámicas estuvieron en los pacientes tratados con citicolina.

Palabras clave: Citicolina, coadyuvante, Traumatismo Craneoencefálico severo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La citicolina disminuye la mortalidad y complicaciones posteriores en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo?

MARCO TEORICO

Concepto y Epidemiología.

El trauma craneoencefálico (TCE) se define como la ocurrencia de una lesión en la cabeza con la presencia de al menos uno de los siguientes elementos:

Alteración de la consciencia y/o amnesia debido al trauma; cambios neurológicos o neurofisiológicos, o diagnóstico de fractura de cráneo o lesiones intracraneanas atribuibles al trauma; o la ocurrencia de muerte resultante del trauma que incluya los diagnósticos de lesión de la cabeza y /o injuria cerebral traumática entre las causas que produjeron la muerte. El TCE severo se define por la presencia de 8 o menos puntos en la escala de coma de Glasgow. Es la principal causa de muerte en los pacientes menores de 40 años. Los accidentes de tránsito constituyen la causa más frecuente de trauma, y tienen una alta tasa de mortalidad que en Ibero-América oscila entre 11 a 16 por 100.000 habitantes por año, y constituyen la principal causa de TEC severo (figura 1). En Ibero-América la incidencia de TEC es de 200 a 400 por cada 100.000 habitantes por año, y es más frecuente en el sexo masculino, con una relación 2:1 a 3:1, afectando a la población joven, económicamente activa. Esto genera un costo social y en la atención hospitalaria e incide en la economía y progreso de la sociedad. La mortalidad ronda el 30% en los centros especializados en trauma. ^{(11).}

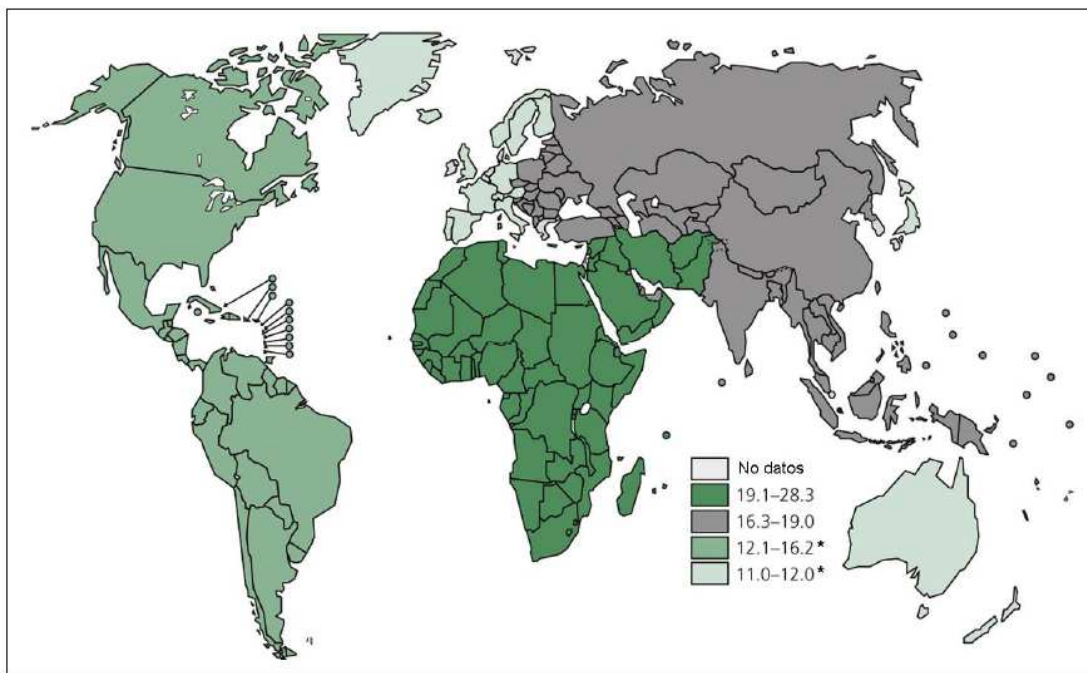


Figura 1. Mortalidad anual por accidentes de tránsito, por 100.000 habitantes. * En estas áreas, la incidencia de TEC es de 200 a 400 por 100.000 habitantes por año. Tomado de: Peden M, et al: *World Report on road traffic injury prevention: summary. World Health Organization 2004; 1-53 (3)*

Fisiopatología y Clasificación.

En base al mecanismo, el TCE se clasifica en abierto y cerrado. El trauma abierto se define por la penetración de la duramadre, causada comúnmente por proyectiles y esquirlas. El trauma abierto se asocia a una mayor mortalidad comparado con el TCE cerrado (88 vs 32%). Existen diferencias entre

las propiedades balísticas de las armas militares y las de uso civil, que determinan la diferencia en la magnitud de la lesión. Los proyectiles de armas militares son de alta energía y pueden alcanzar entre 600 y 1500 mts-/seg, mientras que los de armas civiles son de baja energía y generalmente no sobrepasan los 180 mts/seg. Las esquirlas de explosivos alcanzan cerca de los 900 mts/seg. Uno de los factores determinantes de la penetración del proyectil de baja energía al cráneo, es la distancia a la cual es disparado. Cuando el proyectil de baja energía, es disparado a corta distancia, puede penetrar y salir del cráneo. Dentro de la bóveda craneana, el recorrido puede ser irregular y sufrir desviaciones de su trayectoria, produciendo lesión de múltiples estructuras. Parte de la energía del proyectil es absorbida con el impacto al hueso y la energía restante determina el grado de lesión cerebral. El choque con el tejido cerebral genera una onda expansiva que frecuentemente produce lesión lejos del trayecto del proyectil. Además se forma una cavidad transitoria de diámetro superior al de la bala, que perdura por milisegundos y se produce sangrado a lo largo del trayecto recorrido por el proyectil. Aparte de las lesiones descritas se generan áreas de contusión, edema cerebral, hemorragia subaracnoidea, y hematomas. La muerte sobreviene por la elevación brusca y significativa de la presión intracraneana (PIC).

La causa más frecuente de TCE cerrado son los accidentes de vehículo automotor. Otras menos frecuentes son caídas y trauma directo con objeto contundente. La generación de fuerzas de aceleración-desaceleración producen fuerzas tangenciales en el cerebro, generadoras de lesión axonal difusa que se caracterizan por la pérdida de la conciencia. Además de la lesión axonal difusa, la fuerza de aceleración y desaceleración puede producir contusión y laceraciones del tejido cerebral. El mayor grado de lesión axonal generalmente se produce en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. La severidad de la lesión difusa determina la duración y profundidad de la pérdida de la conciencia y de la amnesia post-trauma. El trauma directo puede provocar fractura del cráneo, lesión de las meninges y sus vasos, y generar la formación de hematoma epidural. La fractura puede ser lineal, en forma estrellada, y con o sin hundimiento. La presencia de fractura en la bóveda craneana obliga a descartar la presencia de hematoma intracraneano. Las fracturas de la base del cráneo son producto de impactos de alta energía e indican la exposición a grandes fuerzas. Cuando se produce fractura de la base del cráneo, puede haber afectación de los nervios craneales en su trayecto de salida, de igual manera, la fractura del hueso temporal puede comprometer estructuras auditivas. En el encéfalo se genera la lesión por golpe caracterizada por contusión ó laceración en la superficie cerebral; y la lesión por el contragolpe ubicada lejos del punto de trauma, generada por el movimiento anterior y posterior del cerebro sobre la superficie de las fosas anterior y media, que produce ruptura del parénquima y vasos sanguíneos y provocan la formación de hematoma subdural e intracerebral. Uno de los factores determinantes de la mayor severidad de la lesión por el contragolpe es el hecho de que el LCR es 4% más denso que el tejido cerebral, y se comporta como un amortiguador. En el

instante del trauma el LCR se desplaza en dirección al golpe, por delante del cerebro. Si la fuerza de desaceleración es suficiente, hará que el encéfalo se desplace en sentido opuesto al golpe y al LCR e impacte contra el cráneo. La lesión por el contragolpe se localiza con mayor frecuencia en los lóbulos frontales, específicamente en la superficie orbito-frontal y en la zona anterior de los lóbulos temporales.

La lesión secundaria es causada por ciertas condiciones intra y extracraneales, que disminuyen la oferta o aumentan el consumo de oxígeno, generando hipoxia cerebral tanto en el periodo inmediato al trauma, como durante el manejo intrahospitalario. El aumento de la presión intracraneana por edema cerebral, hidrocefalia, lesiones ocupan-tes de espacio (hematoma epidural, subdural, hemorragia intracerebral) en presencia de hipo o normotensión, condicionan reducción de la presión de perfusión y del flujo sanguíneo cerebral. La hipoxia puede obedecer a causas extracraneales que reducen la oferta de oxígeno: obstrucción de la vía aérea por aspiración, trauma de tórax, hipotensión sistémica, anemia severa, depresión respiratoria de origen central. Por otro lado, algunas condiciones aumentan el consumo de oxígeno: dolor, fiebre, convulsiones, agitación, esfuerzo ventilatorio. El resultado final es la hipoxia cerebral. La hipotensión es el factor de mayor impacto en la génesis de la lesión secundaria. La lesión secundaria origina la mitad de las muertes por TCE severo, y es potencialmente prevenible, con las medidas terapéuticas apropiadas.

Presión de Perfusión Cerebral y Presión Intracraneala.

La presión de perfusión cerebral (PPC) está determinada por la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana (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 flujo sanguíneo cerebral (FSC). 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 intracraneana 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), líquido cefalorraquídeo (LCR) (10% = 120-140 ml) y volumen sanguíneo (5% = 60-70 ml, de este el 70% venoso, 15% sinusal y 15% arterial). 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. La Ley de Monro-Kelly expresa que la PIC depende de las variaciones del volumen de los elementos in-tracraneanos, y que dentro de este espacio cerrado no distensible la variación de uno de los volúmenes genera cambios en sentido opuesto en los restantes. El aumento del volumen cerebral, producirá reducción del volumen sanguíneo venoso y del LCR, con el fin de mantener la PIC.

Inicialmente se reduce el volumen venoso, pero su capacidad de compliance se agota mucho antes que la del LCR ante el aumento progresivo y sostenido de la PIC, mientras que el volumen arterial es el menos complaciente, e incluso puede generar aumento de la PIC. En estas condiciones, la reducción de la PPC induce vasodilatación arterial que incrementa el FSC y por tanto del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y provocan elevación de la PIC (Figura 2)(12). En consecuencia, al ser la cavidad intracraneana un compartimiento no distensible, pequeños aumentos de volumen, en cualquiera de los elementos mencionados, generarán grandes aumentos de la presión intracraneana al superar los 20 mmHg. El aumento de la PIC somete el tallo encefálico a hipoperfusión e isquemia, lo cual desencadena un aumento paralelo de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático que trata de aumentar el volumen latido y la presión arterial a niveles que superen la presión ejercida sobre el tallo encefálico, en aras de vencer la resistencia vascular al FSC generada por el aumento de la PIC. Esta respuesta fisiológica ante la elevación de la PIC conocida como fenómeno o ley de Cushing se caracteriza clínicamente por hipertensión arterial sistémica y bradicardia.

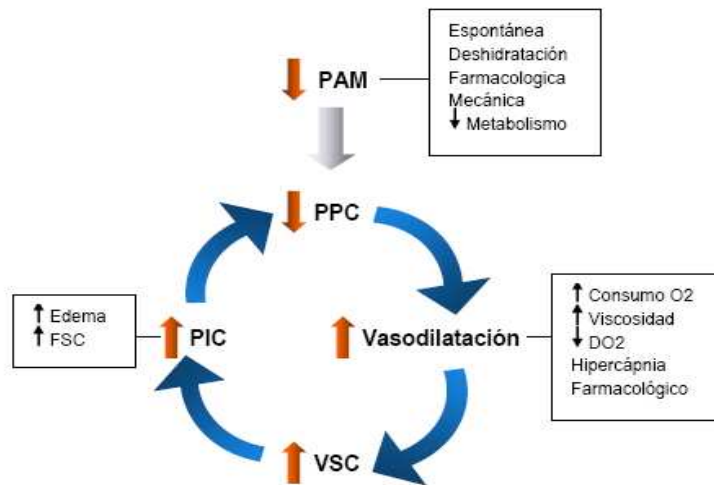


Figura 25. Modelo del complejo de la cascada vasodilatadora. La caída de la PAM provoca la reducción de la PPC y por tanto del FSC. Esto activa el mecanismo autorregulador de vasodilatación con el fin de incrementar el FSC, de modo que aumenta el volumen sanguíneo cerebral (VSC), y se eleva la PIC. Si no se producen modificaciones de la PAM, la PPC disminuirá más, perpetuándose el círculo vicioso, con aumento progresivo de la PIC. DO2: transporte de oxígeno. Tomado de Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949-962 (275).

Figura 2.

Control de la PIC vs PPC.

Está planteada una controversia sobre control de la PIC vs control de la PPC como objetivos en el manejo del TCE severo y se ha tratado de establecer el impacto de ambas estrategias terapéuticas sobre el pronóstico. En un estudio prospectivo aleatorio que involucró 189 pacientes con ECG de 3-4 puntos al ingreso, se implementaron dos estrategias terapéuticas: control de PIC vs control de FSC. En el grupo de control de PIC las medidas terapéuticas fueron dirigidas a mantener una PAM >70

mmHg y PPC >50 mmHg; mientras que en el grupo de control de FSC los objetivos fueron PAM >90 mmHg y PPC >70 mmHg. Los resultados evidenciaron mayor número de episodios de hipotensión e isquemia cerebral en el grupo de control de PIC, pero no hubo diferencias significativas en la recuperación neurológica a los 3 y 6 meses posteriores al trauma. Un estudio evidenció que la reducción de la PPC por debajo de 70 mmHg causada por elevación de la PIC o por disminución de la PAM se asocia a reducción de la velocidad del FSC (medido por Doppler en la arteria cerebral media) y disminución significativa de la saturación venosa yugular de oxígeno. Por otra parte, un estudio realizado sobre 159 pacientes con ECG <7 puntos, de los cuales aproximadamente 30 a 40% tenían 3-4 puntos al ingreso, evidenció que mantener una PPC \geq 70 mm Hg, reducía la PIC por debajo de 25 mmHg. Como parte del protocolo del estudio se trazó la meta de elevar la PPC a 80 y 90 mmHg, siempre que esta elevación se asociara a reducción de la PIC. Cuando la PPC disminuía por debajo de 70 Hg como consecuencia de elevación de la PIC, se implementaron medidas dirigidas a reducir la PIC (uso de osmóticos, drenaje de LCR). Los resultados arrojaron reducción significativa de la mortalidad y mejor evolución neurológica a mediano y largo plazo, comparada con los datos del Traumatic Coma Data Bank. El fundamento fisiológico planteado por los autores se basa en el complejo de las cascadas vasodilatadora y vasoconstrictora. En la cascada vasodilatadora, la reducción de la PPC induce la respuesta autorreguladora de vasodilatación e incrementa el volumen sanguíneo cerebral y por tanto de la PIC. En estas circunstancias, si la PAM permanece constante, la PPC disminuirá progresivamente a menos que se produzca una elevación de la PAM. En presencia de hipertensión endocraneana (PIC >20 mmHg), valores de PPC <77 mmHg conducen a mayor elevación de la PIC. En el complejo de la cascada vasoconstrictora, el mantenimiento de una PPC adecuada induce una respuesta autorreguladora de vasoconstricción. La instauración de medidas como la administración de líquidos (aumento del volumen efectivo circulante) o de manitol (expansión volumétrica y efectos reológicos) mejoran el transporte de oxígeno, provocando vasoconstricción cerebral (figura 3). Pero la aparición de deshidratación y la hipovolemia secundaria a su empleo pueden contrarrestar sus efectos benéficos y producir aumento de la viscosidad e hipotensión con la consecuente reducción de la PPC, y aumento de la PIC (el conocido efecto de rebote del manitol). De manera similar, la administración de pentobarbital reduce el consumo cerebral de oxígeno y origina vasoconstricción. Sin embargo, también puede provocar hipotensión con efectos contraproducentes sobre la PPC y la PIC.

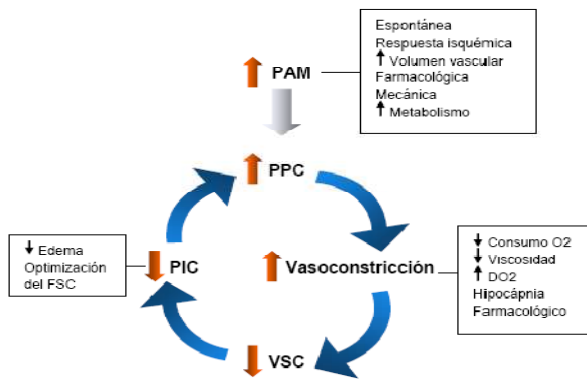


Figura 26. Modelo del complejo de la cascada vasoconstrictora. La elevación de la PAM produce aumento de la PPC, lo cual provoca vasoconstricción autorreguladora. Esto reduce el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y la PIC. Tomado de Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949-962 (275).

Figura 3.

Diagnóstico y Tratamiento.

La evaluación inicial comienza con la atención prehospitalaria y en la sala de emergencias, que consiste en comprobar la permeabilidad de la vía aérea, la ventilación y circulación, e instaurar las medidas de reanimación en el caso de inestabilidad. Seguidamente debe realizarse una rápida evaluación de los diferentes segmentos corporales en búsqueda de otras lesiones, valorar el estado neurológico mediante la Escala de Coma de Glasgow (ECG) (Anexo 1), y la reactividad pupilar en la escena del trauma y al arribar a la sala de emergencias (Figura 4). Algunas condiciones como hipoxia, hipotensión, uso de sedantes y relajantes musculares, hipoglicemia, trastornos hidroelectrolíticos e hipotermia alteran el estado neurológico y restan fiabilidad a la evaluación de la ECG por lo que deben ser corregidas antes de establecer el puntaje real del paciente. La presencia de midriasis sin respuesta al estímulo luminoso indica la inminencia de herniación transtentorial del uncus del hipocampo del lóbulo temporal y constituye indicación inmediata de medidas enérgicas de reducción de la PIC y TAC cerebral con el objeto de localizar colecciones susceptibles de tratamiento neuroquirúrgico urgente.

La hipoxemia y la hipotensión resultan devastadores sobre el pronóstico y la evolución del paciente. Cerca del 50% de los pacientes con TEC severo, presentan algún grado de hipoxemia durante la atención prehospitalaria, por lo que debe instaurarse sin retraso la administración de oxígeno suplementario y la corrección de la hipotensión a fin de prevenir la lesión secundaria. (1).

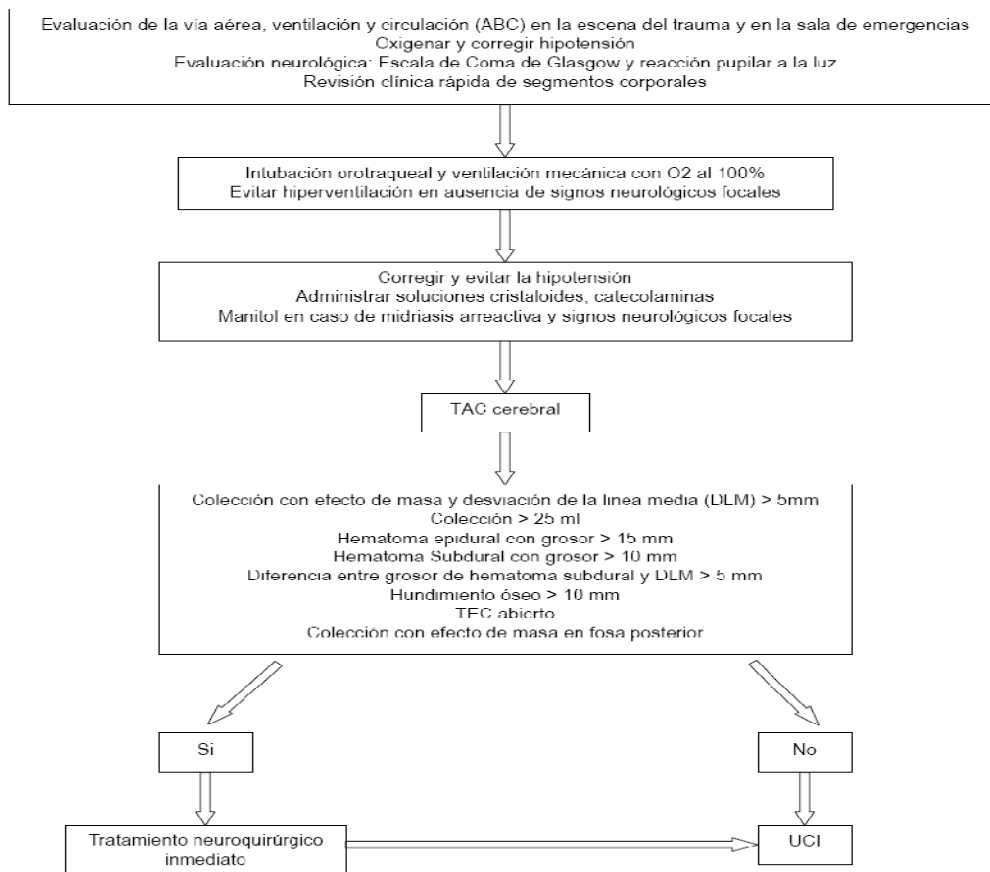


Figura 4.

El tratamiento farmacológico en los estadios iniciales, puede modificar el curso neurológico, sugiriendo que el daño puede ser modificado o evolucionar hacia procesos degenerativos secundarios.

Con el objetivo de prevenir o disminuir el efecto de estos fenómenos, se emplean varios tipos de intervenciones para lograr la PROTECCION CEREBRAL.

ABORDAJE FISIOLÓGICO:

HIPOTERMIA

En 1957 Rossomof demostró que la isquemia focal, causada por la oclusión aguda de la arteria cerebral media en perros podía ser reducida si la temperatura corporal era descendida entre 22-24 grados centígrados, antes de la oclusión. Cuando la hipotermia se inducía 15 min después de la oclusión, el efecto protector todavía era observado. El sugirió que la protección cerebral era resultado del efecto depresor sobre el metabolismo cerebral que ejercía el frío. Este efecto no persistió cuando la hipotermia comenzó a los 30 min después de la oclusión en los primates.

Desde 1938 han sido tratados con hipotermia pacientes con accidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, TCE, entre otros. Este tipo de terapia ha estado basada en evidencias clínicas y en

estudios experimentales, mostrando que la circulación puede ser arrestada inocuamente y que mientras menor es la temperatura, mayor es el efecto protector.

Estudios muy recientes señalan que la hipotermia profunda suprime la demanda energética cerebral entre un 10-25% de lo normal, en pacientes que toleran un arresto circulatorio entre 40-60 min. El método sugerido es la PERFUSION PULSATIL DE BAJO FLUJO (25 ml / kg / min-1) o la PERFUSION DE FLUJO MODERADO (50 ml / kg / min-1) , los cuales evitan la desestabilización de la microcirculación que se puede presentar por otras técnicas, y el desarrollo de un metabolismo anaeróbico de la glucosa con la resultante formación de Acido Láctico, muy deletereo para el cerebro.

Recientemente algunos grupos han demostrado que la hipotermia previene el incremento de las excitotoxinas, normalmente inducidas por la isquemia, además otros han demostrado que algunas de las alteraciones en el metabolismo de las prostaglandinas y los leucotrienos inducidos por la isquemia, son favorablemente modificados por la hipotermia .

HIPERTENSION:

Cuando la autorregulación cerebral se encuentra dañada, como ocurre frecuentemente en la isquemia y en la hipoxia, el flujo sanguíneo cerebral se hace dependiente de la presión arterial. Esto quiere decir, que los ascensos o descensos de la presión arterial, se acompañan por un cambio paralelo en el flujo sanguíneo cerebral(1). La autorregulación cerebral puede ser dañada usualmente por múltiples injurias al cerebro como son el TCE, EVC, HTE, fenómenos de hipoxia global, etc. El vasoespasmo secundario a HSA aneurismática, es una entidad que puede producir los mismos efectos antes señalados.

El tratamiento de la isquemia focal secundaria a vasoespasmo cerebral puede remitir los signos clínicos casi de inmediato, mediante la elevación inducida de la tensión arterial, no obstante el tratamiento de la isquemia global y la hipoxia con hipertensión inducida, no ha sido reportada, probablemente no sea factible, debido al efecto deletéreo del uso de esta modalidad terapéutica en el edema cerebral postisquémico y en la ingurgitación cerebral.

Los riesgos del tratamiento deben ser considerados antes de inducir la hipertensión para revertir la isquemia focal. Si la presión de perfusión es incrementada a través de hemodilución e hipertensión inducida, antes de que las células endoteliales y la barrera hematoencefálica sean dañadas, los efectos terapéuticos pueden ser alcanzados con pocos riesgos de lesión al tejido cerebral, pero si esta alteración ya se ha instalado el efecto de la terapia será adverso.

HEMODILUCION:

La hemodilución como se había tratado anteriormente, es un método muy ligado en la actualidad con la hipertensión inducida, constituyendo esta la denominada terapia triple H, muy usada en el vasoespasmo secundario a las HSA. Esta hemodilución debe ser alcanzada con sustancias coloidales como puede ser la albumina, plasma fresco, sangre o glóbulos en los casos que lo requieran, evitando los dextrans por su posible efecto anticoagulante, con los riesgos de hemorragias asociados o por soluciones cristaloides pero de alto peso molecular como pueden ser las soluciones salinas al 3%, 7.5%, etc . Los parámetros que se buscan fueron plasmados anteriormente y están encaminados a mantener el Hematócrito en 30 y la PVC y PCP entre 8-12 mmhg.

Esta modalidad terapéutica incrementa el flujo sanguíneo cerebral por reducción de la viscosidad sanguínea. Los factores que la determinan son el hematocrito, la agregación eritrocitaria, la flexibilidad eritrocitaria, la agregación plaquetaria y la viscosidad plasmática.

La hemodilución según Hoff puede ser de tres tipos:

1. Isovolemica.
2. Hipovolémica.
3. Hipervolémica.

La combinación de hemodilución hipervolémica hipertensiva es la denominada terapia triple H, a la que nos referíamos anteriormente.

Recientemente Brian Kelly, del departamento de medicina intensiva neurológica del centro médico naval nacional de Bethesda, en norteamérica, planteó que el mecanismo por el cual la hemodilución actúa en el tratamiento de la isquemia, está basado en la ecuación de Hagen Poiseville, que plantea que el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la viscosidad de la sangre, demostrando la veracidad y eficacia de los diferentes métodos de hemodilución según indicaciones.

HIPERVENTILACION:

En 1968 SOLOWAY, se entusiasmó con el uso de la hiperventilación (HPV), para prevenir el infarto cerebral focal. El tratamiento comenzó antes de la oclusión de la arteria cerebral media en perros, reduciéndose el volumen del infarto ostensiblemente. Cuando la HPV comenzó después de la oclusión, el efecto protector no se produjo.

La hipocarbica reduce generalmente el flujo sanguíneo cerebral si la Pco2 cae por debajo de 15-18 mmhg. Más recientemente se ha demostrado que valores de Pco2 inferiores a 25 mmhg, comienzan a facilitar el desarrollo de isquemia y de hipoxia.

Durante una hipocarbica moderada, con la posterior oclusión de la arteria cerebral media, la sangre deberá ser derivada desde el tejido normal hacia la zona isquémica, lo que probablemente previene el infarto cerebral. Este efecto protector denominado de ROBIN HOOD, puede ocurrir en los ataques humanos, pero su demostración ha sido difícil. La hiperventilación también alcaliniza el LCR y presumiblemente el tejido cerebral.

En la actualidad numerosos autores han propuesto la utilización de la determinación de la diferencia arterio-venosa de O₂, para conocer las modalidades hemodinámicas intracraneales existentes en algunos estados de lesión cerebral por diferentes injurias, esta determinación también serviría para elegir la terapia a usar, en dependencia de la existencia de un patrón circulatorio intracerebral isquémico o hiperémico. Este método está basado en la determinación del consumo cerebral de O₂ y la fórmula utilizada es la siguiente: $Da-yO_2 = (aO_2 - yO_2) \times 1.39 \times Hb / 100 \text{mg/dl}$. Los valores normales fluctúan entre 4-9, cuando se encuentran por encima de 9 el patrón circulatorio imperante es el isquémico, en este caso deberíamos tratar de controlar la PIC en caso de estar elevada, a través del uso de manitol al 20% y mediante ajustes en los parámetros ventilatorios, si por el contrario el valor de la determinación se encuentra por debajo de 4, el patrón imperante es el hiperémico (si se encuentra por debajo de 2.5 denominado de lujo), en este caso debemos utilizar la hiperventilación para lograr el control de la PIC, lo cual debe realizarse para lograr valores de Pco₂ entre 30-35 mmhg y en el caso con patrón de lujo y otros estados se puede intentar la hiperventilación optimizada, esto quiere decir valores de Pco₂ entre 25-30 mmhg, siempre cuidando el perfil neurológico del paciente para evitar fenómenos isquémicos que pudieran provocar lesión cerebral.

Con este propósito también se ha empleado la determinación de la saturación yugular de O₂, la que presenta parámetros normales entre 50%-75%, por encima de 75% hiperémico y por debajo de 50% isquémico, con la misma repercusión terapéutica.

HIPERGLICEMIA-HIPOGLICEMIA:

La hiperglicemia agrava el daño cerebral isquémico, probablemente por facilitar la acidosis láctica cerebral a partir de la glucólisis anaeróbica desarrollada en el cerebro isquémico. Por el contrario la hipoglicemia produce un efecto protector en cuanto a la producción de lactato, debido a la reducida concentración de sustrato a la vía de la glucólisis, no obstante la hipoglicemia como una modalidad de tratamiento primario como protección cerebral, no ha sido empleada, debido a que esta en los estados de injuria cerebral causa daño cerebral difuso, coma y muerte.

FARMACOLOGIA EXOGENA

DROGAS DE ELECCION:

Muchos investigadores están de acuerdo en que la protección cerebral, contra la isquemia y la hipoxia es un problema complicado y multifactorial que no será resuelto con el descubrimiento de una panacea farmacológica, al tiempo que muchos reconocen que la injuria por hipoxia-isquemia puede ser modificada favorablemente en numerosas condiciones.

Es de vital importancia señalar que en el manejo terapéutico del ictus existen factores esenciales:

1. La intensidad en la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC).
2. El tiempo a que estuvo sometido el cerebro a la isquemia.

De estos elementos depende el desarrollo de un infarto cerebral. De aquí que el abordaje farmacológico en estos casos intente dirigirse a disminuir al máximo el efecto de estos fenómenos sobre el tejido cerebral.

Tras el evento isquémico inicial existe un período en el que si se restaura la circulación, es posible obtener una recuperación total, el cual se denomina " ventana de reperfusión". A pesar de tomar una postura agresiva en este período y restaurarse el flujo sanguíneo, las consecuencias fisiopatológicas de la isquemia, pueden persistir, desencadenando lesiones que son denominadas "retardadas", las que pueden ser modificadas con el uso de drogas neuroprotectoras. Este intervalo de tiempo durante el cual pueden actuar estas drogas se denomina "ventana de neuroprotección". La llamada "ventana terapéutica", engloba a estas dos ventanas anteriores.

TAMPONES ACIDO-BASE (Buffers).

La protección cerebral de la isquemia y la hipoxia por la administración del Buffer THAM (tris-hidroximetil-aminometano), está basada en sus propiedades alcalinizantes del medio intracelular, su permeabilidad en la barrera hematoencefálica y su potencialidad para revertir los efectos adversos de la acidosis tisular. Su efecto alcalinizante en el tejido es similar que el obtenido por la hipocarbica, pero sin reducir el flujo sanguíneo cerebral como ventaja, lo cual evita la glucólisis anaeróbica, disminuyendo el ácido láctico tisular a través del metabolismo aeróbico. Estudios controles en

animales han mostrado la mejoría en la morbilidad y mortalidad con el uso del THAM. La terapia en humanos con TCE, se ha comenzado a ensayar.

DEPRESORES DEL METABOLISMO CEREBRAL:

- Hipotermia (ya tratada).
- Barbitúricos:

Debido al tiempo de concentración la terapia barbitúrica parece jugar un pequeño rol, para la protección de la isquemia focal en el manejo de ataques trombóticos o embólicos que se desarrollan fuera del hospital. Por otra parte el uso de barbitúricos como un anestésico adjunto durante la cirugía cerebrovascular puede jugar un papel importante ya que la droga puede ser administrada dentro de un período de tiempo terapéuticamente efectivo.

Los barbitúricos han sido extensamente estudiados como agentes neuroprotectores. El mecanismo de acción propuesto es:

1. Reduce el consumo metabólico regional de O₂ (CMRO₂, valor normal de 3 ml / 100 g / min), por reducción de la energía liberada en la transmisión sináptica, lo cual mantiene la energía requerida para las funciones celulares.
2. Logra establecer cambios en el flujo sanguíneo cerebral manteniendo la relación FSC / CMRO₂, en el tejido sano, lo cual permite aumentar el flujo a las zonas isquémicas (efecto Robin Hood).
3. Actúa sobre el metabolismo de los ácidos grasos libres y radicales libres favorablemente.
4. Suprime los ataques convulsivos con lo que reduce el metabolismo cerebral y el consumo energético resultante.
5. Estabiliza la membrana lisosomal.
6. Reduce la liberación de neurotransmisores durante la isquemia.
7. Reduce el Ca⁺ intracelular en el área isquémica.
8. Tiene propiedades anestésicas.
9. Se plantea la capacidad de los barbitúricos para bloquear los canales del Na⁺, lo que ayuda a reducir el CMRO₂.

El entusiasmo inicial con el uso de los barbitúricos, como protectores cerebrales en el arresto circulatorio, la asfixia o ambas, prácticamente ha desaparecido, la injuria hipóxica/isquémica en pacientes con lesiones craneales severas, no ha sido alterada favorablemente por el uso de la terapia barbitúrica.

En el TCE severo, luego del uso del coma barbitúrico durante algunos años, se demostró que los resultados no eran tan favorables como se pensaba, por lo que recibió fuertes críticas, en la actualidad existe tendencia en algunos grupos de trabajo a utilizar la terapéutica barbitúrica a bajas dosis, en específico, en pacientes con TCE severo, con el objetivo de lograr la reducción en la presión intracapilar y de esta manera reducir la PIC, ello como terapia adyuvante con otros abordajes, entre los que se pueden mencionar los trabajos de la escuela de LUND, fuertemente criticada por otros elementos que incluye, pero al respecto ellos explican que el barbitúrico usado a dosis entre 0.5-3 mg/kg/min, logra producir una vasoconstricción venosa y precapilar, con lo que se reduce la entrada líquida al espacio intracapilar y de esta manera se reduce la presión a este nivel con la consecuente reducción en los valores de la PIC.

Por demás, somos del criterio que el coma barbitúrico es una medida en desuso hoy y que solo debe ser indicada en casos de HTE de difícil control, como una medida de control.

La protección cerebral con barbitúricos tiene las siguientes indicaciones:

1. Cirugía cardíaca y de la circulación supraaórtica.
2. En la cirugía cerebrovascular.
3. En la patología intracraneana aguda con riesgos de hipertensión.

Las indicaciones son regidas por tres elementos:

1. El efecto cerebral del barbitúrico.
2. El resultado conseguido en los modelos isquemia/hipoxia.
3. El mecanismo de acción en todas las condiciones.

- NIZOFENONE:

Ya desde los estudios de Hoff, se conocía el efecto protector del nifedipina (imidazol benzofenone), contra el infarto cerebral focal en ratas, ratones y gatos, además que se comenzaba a usar en pacientes con TCE severo, obteniéndose buenos resultados, pero su modo de acción no se había determinado. Mas recientemente se ha demostrado que este medicamento es una potente droga neuroprotectora, empleándose en el manejo de:

1. Infartos cerebrales isquémicos secundarios a HSA.
2. En los fenómenos de isquemia/hipoxia - isquemia/reperfusión.
3. En el infarto cerebral primario.

El mecanismo de acción se atribuye a:

1. Propiedad para reducir la demanda energética cerebral.
2. Reduce el incremento de glutamato inducido por isquemia.
3. Atenúa la liberación de ácidos grasos libres.
4. Limita los radicales libres para inhibir la peroxidación lipídica.

- GAMMA HIDROXIBURATO:

Cuando se administra exógenamente se produce un aumento de la dopamina, acetil colina y el ácido gamma – amino – butírico (GABA), lo que disminuye el metabolismo cerebral de la glucosa. La protección de la isquemia cerebral se atribuye a la disminución de las concentraciones de lactato intracelular al disminuir la glucólisis anaeróbica.

- AGENTES BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL Ca+.

Los bloqueadores de los canales del Ca⁺, pueden ejercer su efecto neuroprotector por alteración en la entrada del Ca⁺ en las células neuronales, en las mitocondrias o por efectos en el flujo sanguíneo cerebral.

La isquemia determina un incremento en la concentración de Ca⁺, no solo en el tejido neuronal sino también en el endotelio de la vasculatura cerebral, lo cual puede mediar la agregación plaquetaria y el vasoespasmo.

La nimodipina ha sido ampliamente estudiada en modelos de animales y en humanos, de isquemia cerebral, mostrando una mejoría ostensible de la hipoperfusión post-isquémica, pero mejoría en los resultados neurológicos se encontró solo en una minoría de los estudios.

El uso de estos medicamentos en pacientes con traumatismo craneal moderado o grave ha sido señalado por algunos autores, debido a la elevada frecuencia con que se presentan fenómenos de tipo isquémico en estos casos, el vasospasmo en estos se ha referido entre un 31-57%, obteniéndose resultados favorables con el nimodipino y el nicardipino.

Una discusión sobre el papel de los bloqueadores de los canales del Ca⁺ como cerebroprotectores, estaría incompleta sin la mención de su uso en la HSA. La disfunción isquémica retardada o el conocido síndrome de isquemia retardada, que se presenta luego de ocurrida la HSA, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes que sobrevivieron al insulto inicial.

El uso de la nimodipina como neuroprotector preventivo de este cuadro ha sido ampliamente estudiado demostrándose una significativa reducción en la mortalidad y déficit neurológico en los pacientes tratados con este medicamento.

- BARREDORES DE RADICALES LIBRES.

Estos compuestos pueden actuar a diferentes niveles de la membrana celular.

1. En la región hidrofóbica de la membrana:

- Vitamina E.
- Aminosteroides.

2. En la porción hidrofílica de la membrana:

- Superoxidodismutasa.
- Cisteína.
- Ceruloplasmina y Ferritina.

1. En el citoplasma:

- Vitamina C .

NEUROTRASMISORES Y RECEPTORES:

Numerosos han sido los medicamentos utilizados para el bloqueo específico o múltiple de receptores y neurotransmisores como son:

- Naloxone: Antagonista competitivo de receptores opioides.
- Reserpina: Ganglioplegico con efecto antiserotoninico y usado junto a la kanamicina durante muchos años como vasodilatador en la HSA.
- Lidocaína: Un inhibidor de la transmisión sináptica e inhibidor del metabolismo ren el tejido normal (160mg/kg en bolo), además se conoce que es un inhibidor de los canales del Na+.

DIURETICOS OSMOTICOS:

- Manitol: Es el medicamento más utilizado en el mundo para el tratamiento del edema cerebral vasogénico, pero además protege contra la isquemia focal por varios mecanismos:
1. Reduce el edema cerebral.
 2. Mejora el FSC.
 3. Mejora la microcirculación cerebral.

El manitol deshidrata las células rojas hemáticas haciendo más pequeño su volumen efectivo, aumentando su capacidad para migrar a través de la microcirculación. Este no mejora la supervivencia neuronal luego de la isquemia global.

En casos de TCE grave con monitoreo de la PIC, si se demuestran cifras elevadas de la PIC, se recomienda el uso de este medicamento en bolos calculados a 0.25g/kg hasta lograr el control de la PIC. El uso prolongado del manitol produce un estado hiperosmolar que puede ocasionar rebote haciendole inefectiva su acción, además de provocar fallo renal agudo. En la actualidad se recomienda la dosis aplicada en horas c/4horas a razón de 0.25g/kg/dosis.

- FUROSEMIDA

Este medicamento ha sido utilizado por numerosos autores de forma aislada, es decir sin combinarlo con otros, aunque la tendencia actual es usarlo en combinación con otros diuréticos, como el manitol. Se reportan estudios donde el uso aislado de la furosemida no obtuvo los resultados esperados para reducir el edema cerebral y la PIC, además de ocasionar sobre todo en los ancianos con TCE, trastornos hidroelectrolíticos severos muy deletéreos al medio intracerebral ya dañado(35,38).

OTROS AGENTES:

- BENZODIAZEPINAS:

Estos medicamentos ejercen una depresión del SNC, estimulando los receptores del ácido gamma amino butírico (GABA). Tal estímulo produce un flujo de iones Cl dentro de la neurona, impidiendo así la despolarización, facilitando la transmisión Gabaérgica. Las benzodiazepinas ejercen un efecto neuroprotector similar a los barbitúricos, con la ventaja de una menor depresión miocárdica. En realidad el diazepam y el midazolam, son menos eficaces que los barbitúricos por no modificar estos últimos la relación FSC/CMRO₂.

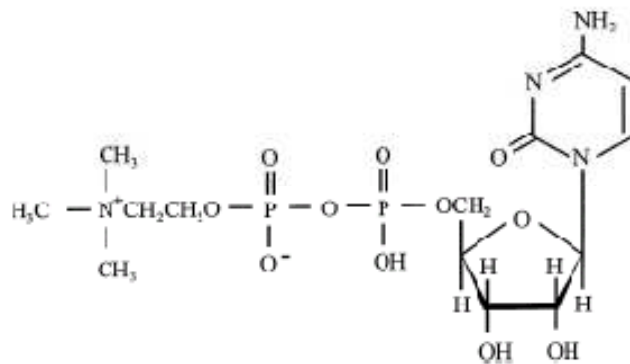
- FENITOINA:

Antiepiléptico más usado en el mundo con estos fines, derivado de la hidantoína, ha sido propuesto como un neurotransmisor porque es capaz de mejorar el flujo a la neurona del ión K⁺ y disminuye el daño derivado de su mal distribución. No reduce el CMRO₂. Su uso en el TCE es muy controvertido, algunos lo utilizan desde el principio como protector del SNC, sobre todo en los pacientes que se encuentran relajados y sedados, por la posibilidad de descargas neuronales y crisis silentes de epilepsia. Por otra parte algunos han planteado que no existen diferencias entre los pacientes tratados con anticonvulsivantes y aquellos que no son medicados. Se plantea que estos medicamentos solo deben ser utilizados en los pacientes con epilepsia postraumática demostrada según criterios. (2)

CITICOLINA:

Un medicamento con acción neuroprotectora demostrada en los pacientes con TCE, ictus y otros estados postraumáticos, cuyo mecanismo de acción se encuentra relacionado con su capacidad para incrementar los niveles de fosfatidilcolina, compuesto importante en la membrana celular, facilita además la síntesis de acetilcolina, presenta acción antioxidante además de reducir la cantidad de ácidos grasos libres en el tejido dañado. Hasta el momento en los ensayos clínicos realizados se ha demostrado una mejoría en el funcionamiento cerebral general además de reducir la mortalidad en el grupo donde fue usado respecto al placebo.

La citicolina o citidín-5' difosfato de colina (citicolina). Es un precursor de los fosfolípidos de origen biológico activador del metabolismo lipídico superior. Se encuentra en el interior del organismo y participa en la biosíntesis de los fosfátidos lípidos superiores que forman parte de la fracción lipídica de los tejidos especialmente de la membrana de la neurona.



(Fig. 5)

La citicolina se compone de dos moléculas esenciales, citidina y colina, ligados por un puente de difosfato (fig. 5). La citicolina exógena se hidroliza y se absorbe como citidina y colina. Después de la absorción, la colina y la citidina son refosforiladas y la citicolina es sintetizada del trifosfato de citidina y del monofosfato de colina por la transferasa de citidil trifosfato-Citidina de fosfocolina (PCCT). En la biosíntesis de PtdCho, se creyó que la administración de citicolina proporcionaría beneficios en condiciones patológicas tales como lesión del SNC donde el daño de la membrana contribuye a la muerte neuronal.

Durante la síntesis de PtdCho, el monofosfato de colina se incorpora en PtdCho y se une la citidina 5-monofosfato (CMP). La CMP se puede utilizar para la síntesis del RNA, o de DNA. La molécula de citicolina puede también acetilarse con el neurotransmisor acetilcolina, o metabolizarse al betaine, que sirve como fuente de grupos metílicos en la síntesis de metionina y del S-adenosil-L-s-adenosil-L-metionina (AdoMet) (fig. 6). AdoMet es el donante metílico en la metilación de proteínas y de

nucleotidos, y la conversión del fosfatidil--etanolamina (PtdEtn) a PtdCho (fig. 6). El S-adenosil-L-s-adenosil-L-homocisteina del producto se puede metabolizar al glutation (GSH).

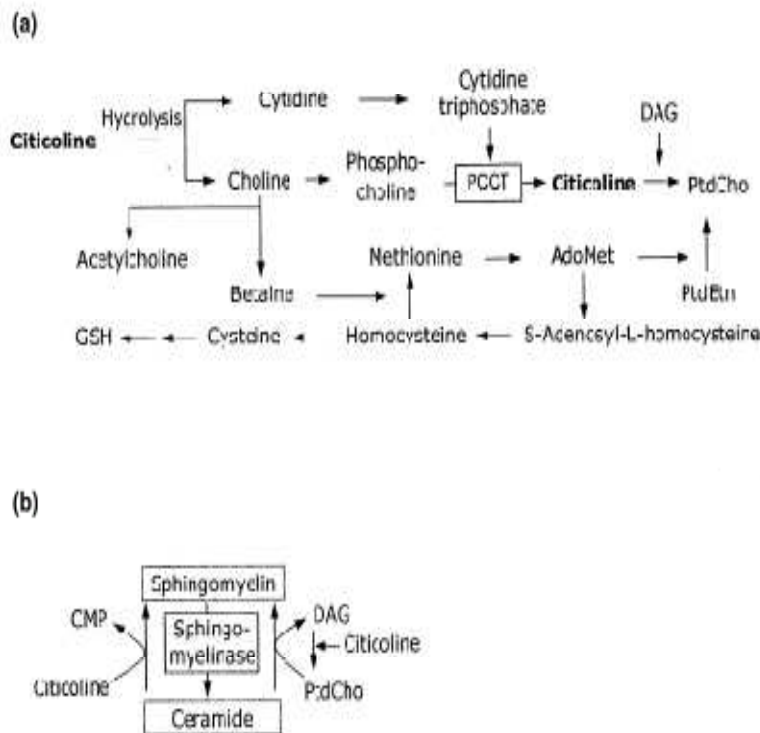


Figura 6.

Cuando existe una alteración de la función cerebral de cualquier etiología hay una disfunción en el metabolismo bioquímico del cerebro y en consecuencia disminuye la formación de lípidos superiores en especial de la fracción lecitínica.

Esta disfunción bioquímica está en relación con el grado de alteración cerebral producida. La citicolina marcada radiactivamente administrada vía oral se difunde total y rápidamente hasta alcanzar una distribución subcelular. Vía oral la citicolina se absorbe lenta pero completamente. La proporción de la biodisponibilidad entre las vías de administración y formas farmacéuticas es prácticamente la unidad.

Después de administrar citicolina marcada vía oral la radiactividad en 62.8% se encuentra principalmente en el cerebro formando pares de fosfolípidos.

Lo anterior ha permitido concluir que la administración oral de citicolina tiene un efecto sobre la síntesis de fosfolípidos cerebrales. Veinticuatro horas después de su administración se localiza en la

neurona apreciándose una distribución de radiactividad a diferentes niveles cerebrales: corteza materia blanca núcleos grises centrales organelas celulares y en hialoplasma libre.

Otros estudios confirmaron que la radiactividad es más elevada en las zonas más mielinizadas y que en la distribución intracelular las células de Purkinje son las de mayor contenido.

En resumen los estudios de Farmacocinética han demostrado que la citicolina administrada vía oral se incorpora en el proceso metabólico cerebral y concretamente en las fracciones fosfolipídicas. Se ha comprobado experimentalmente que la citicolina regenera el metabolismo fosfolipídico mitocondrial regula la formación de ATP disminuye los niveles de ácidos grasos libres y restaura los niveles de ARN de las células dañadas o en estado de disfunción. Aparentemente en estos mecanismos están implicados los receptores dopaminérgicos.

Esta actividad a nivel de la membrana se refleja en un efecto farmacológico en casos de hipoxia cerebral (isquemia). La acción de la citicolina ha sido estudiada con relación a diferentes neurotransmisores cerebrales por lo que se sabe que aumenta el nivel de dopamina en el cuerpo estriado.

Los niveles de noradrenalina se incrementaron en la corteza y no se observaron modificaciones en la síntesis de serotonina en la corteza cerebral-cuerpo estriado. Por otra parte aumenta el nivel de tiroxina y triptófano pero no altera las tasas de hidroxitriptamina. (3).

La citicolina como agente neuroprotector ha mostrado resultados positivos en los estudios randomizados doble ciego y ha mostrado eficacia en los metaanálisis. En contraste con muchas otras drogas en el tratamiento de evento vascular cerebral y de traumatismo craneoencefálico la administración de la citicolina dentro de las primeras 6 a 24 horas ofrece eficacia, El tratamiento con citicolina oral o vía intravenosa dentro de las primeras 24 horas después de presentar la lesión moderada o severa incrementa la probabilidad de recuperar la funcionalidad neuronal en 3 meses. (4).

En un estudio multicentrico doble ciego investigaron la citicolina en los pacientes con eventos vasculares de tipo isquémico. Los pacientes fueron tratados en un periodo de 14 días con citicolina 1000 mgs IV (n = 133), y por 14 días con placebo (n= 139). Este estudio mostró que los pacientes tratados con citicolina tuvieron una mejoría significativa durante los 14 días en los que se administró el medicamento. (5).

La pérdida de fosfolípidos y el incremento en los ácidos grasos libres activa a las fosfolipasas durante 1 día de reperfusión, la citicolina restaura significativamente los niveles de Fosfatidilcolina, esfingomielina y cardiolipina después de un día de reperfusión. La citicolina puede prevenir la

degradación de los fosfolípidos de la membrana independientemente del metabolismo de la colina, así mismo la citicolina no altera la activación de otras fosfolipasas C o D. La neuroprotección con citicolina involucra múltiples caminos incluyendo la atenuación y activación de la fosfolipasa A2, estimulación de la síntesis de fosfolípidos y el aumento de glutatión. (6).

Maldonado llevó a cabo un estudio randomizado simple ciego de CDP-Colina (Citicolina) en 216 pacientes con traumatismo craneoencefálico de moderado a severo. Los pacientes fueron asignados con el tratamiento convencional y otro con la suma de Citicolina al tratamiento convencional, el tratamiento fue variable dependiendo en la progresión de los síntomas de los pacientes. El resultado fue evaluado con la Escala de Coma de Glasgow hasta los 3 meses después del daño. En el grupo de CDP- Colina se obtuvieron resultados con mejoría en la función motora. (7).(14-15).

Se ha demostrado que la CDP- Colina (Citicolina) inhibe la activación de la fosfolipasa A2 enzima responsable de la ruptura de la membrana. En la isquemia cerebral transitoria de CDP-Colina incrementa los niveles de Glutathione, atenúa la relación de Acido Araquidónico y minimiza la pérdida de Fosfatidilcolina, cardiolipina y esfingomielina, con esto se ha demostrado que se restaura la actividad de la membrana mitocondrial. La citicolina incrementa los niveles de Glutathione, Noradrenalina, Acetilcolina y Dopamina en el Sistema Nervioso Central incrementando también el metabolismo cerebral. (8). Debido a estas características se postula que posee propiedades neuroprotectoras, o lo que se ha evaluado en enfermedades cerebrovasculares y en otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, las discinecias y los traumatismos craneoencefálicos. En Europa y Japón es un fármaco ampliamente utilizado desde hace años en pacientes con ictus o traumatismos craneoencefálicos. Actualmente en Estados Unidos se considera un fármaco en investigación, pues se están utilizando allí nuevos estudios con amplias poblaciones de pacientes para evaluar los efectos neurológicos de la citicolina. La evaluación de los datos experimentales indica que la citicolina es un fármaco seguro, con una biodisponibilidad excelente, que acelera la recuperación de la sintomatología en diversas patologías con isquemia cerebral. A nivel clínico se han realizado al menos seis ensayos clínicos correctamente diseñados en pacientes con accidentes cerebrovasculares y con traumatismos craneoencefálicos en los que se demuestra que la citicolina produce una mejoría de los trastornos de consciencia y del déficit motor que es evidente, aunque el tratamiento se inicie en las primeras 24-48 horas o en los primeros 14 días. (9)(10).

OBJETIVOS.

Demostrar que la citicolina como coadyuvante en el tratamiento del Traumatismo Craneoencefálico Severo disminuye la mortalidad durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

HIPOTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA: La citicolina disminuye la mortalidad y aumenta la supervivencia en los pacientes con Traumatismo craneoencefálico severo.

HIPOTESIS NULA: La citicolina no disminuye mortalidad y no aumenta la supervivencia en los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo.

JUSTIFICACIÓN.

El traumatismo craneoencefálico severo representa una de las primeras causas de ingreso en las UCI de los Hospitales de la SSDF (Mortalidad). Existen pocos trabajos y estudios con respecto al uso de la citicolina en éste tipo de patología, sin embargo se ha observado que el uso de éste fármaco en éstos pacientes mejora la supervivencia y disminuye su mortalidad. Por lo que el presente estudio está encaminado a demostrar que el empleo de la citicolina en el tratamiento del TCE produce mejoría clínica a través de la escala de Glasgow y subsecuentemente disminuye la mortalidad.

Existe un elevado porcentaje de ingreso de pacientes con traumatismo craneoencefálico severo en las unidades de cuidados intensivos. Accidentes de tráfico: alrededor del 75%. Caídas: alrededor del 20%. Lesiones deportivas: alrededor del 5% en México. No existe la evidencia de un fármaco que disminuya la mortalidad de pacientes con traumatismo craneoencefálico severo en la UCI

Personas en edad productiva, con Traumatismo Craneoencefálico Severo que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos.

El ingreso de pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo en las unidades de cuidados intensivos con franco deterioro neurológico marcará la pauta para determinar su pronóstico y evolución temprana. La ventaja de realizar un estudio sencillo y práctico es con la finalidad del beneficio en relación a estudios costosos y sofisticados que por la característica de la población es imposible realizarlos.

La investigación se llevó acabo ya que se dispuso de los recursos humanos, materiales, físicos y financieros, así mismo es altamente viable y sin conflicto en relación a problemas éticos que pongan en peligro la vida del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente material es un estudio clínico controlado en el cual se aceptaron a los pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo en las unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron: 1.- Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo, 2.- Pacientes con edades comprendidas de 18 a 35 años, 3.- Ambos sexos, 4.- Sin criterios neuroquirúrgicos, 5.- Sin enfermedades concomitantes o enfermedades cronicodegenerativas, 6.- Con escala de Glasgow igual a 8 puntos previa intubación, 7.- Estabilidad Hemodinámica. Los criterios de exclusión fueron: 1.- Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Leve y Moderado, 2.- Pacientes menores de 18 años de edad y mayores de 35 años de edad, esto debido a que los pacientes menores de 18 años tienen menos riesgo de presentar Traumatismos Craneoencefalicos Severos debido a que en esta edad aun no son económicamente productivos teniendo menor exposición a accidentes, y se excluyó a los mayores de 35 años debido a que éstos pacientes cursan con pueden alterar los resultados del presente estudio.

3.- Pacientes Postoperados de ventriculostomía, 4.- Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea Fisher IV, 5.- Pacientes que requirieron tratamiento neuroquirúrgico en las primeras 24 horas, 6.- Pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los criterios de eliminación fueron : 1.- Fallecimiento de los pacientes previamente aceptados dentrote las primeras 24 horas de estancia en la UCI, 2.- Pacientes cuyos familiares no aceptan entrar al protocolo de estudio, 3.- Pacientes que durante su estancia en la UCI y durante los dias de estudio requieran tratamiento neuroquirúrgico. Así mismo durante el presente estudio se administro a los pacientes Citicolina (Somazina) 1 gramo intavenoso cada 12 horas por 6 días.

Todos los datos de los pacientes se obtuvieron del censo de la UCI, de la hoja de registro diario de enfermería y de la hoja de recolección de datos del paciente. Para el procedimiento de recolección de datos se elaboró hoja de Microsoft Excel para la base de datos, así mismo se elaboró carta de consentimiento informado exclusivo para ésta investigación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Una vez incluido el paciente en el estudio se realizó la carta de consentimiento informado misma que fue firmada por un familiar directo, posteriormente la captura de los datos elaborado por medico residente capturando las cifras de Tensión Arterial, Presión Arterial Media, Frecuencia cardiaca, Presión Venosa Central, APACHE II, Tomografía Axial Computada las cuales se realizaban diario de las cuales se tomaban como valor numérico la Escala de Marshall, y clínica mente la escala de Glasgow.

La monitorización fue continua durante los 6 días de tratamiento y los signos vitales de los pacientes fueron cotejados cada hora en los parámetros previamente comentados a los pacientes que requirieron ventilación mecánica se les asistió con equipo Dragûer Evita 4 en modalidades ventilatorias previamente establecidas con parámetros según demandas de los pacientes.

Recursos Físicos: Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales del Distrito Federal. Hospital General "La Villa", Hospital General "Dr. Rubén Leñero", Hospital General Balbuena y Hospital General Xoco. Personal de Cuidados Intensivos, Médicos Adscritos a dichas áreas, Médicos residentes de la especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

El estudio fue financiado por los laboratorios proveedores de la Citicolina en México donando 800 ampollitas para el estudio.

RESULTADOS.

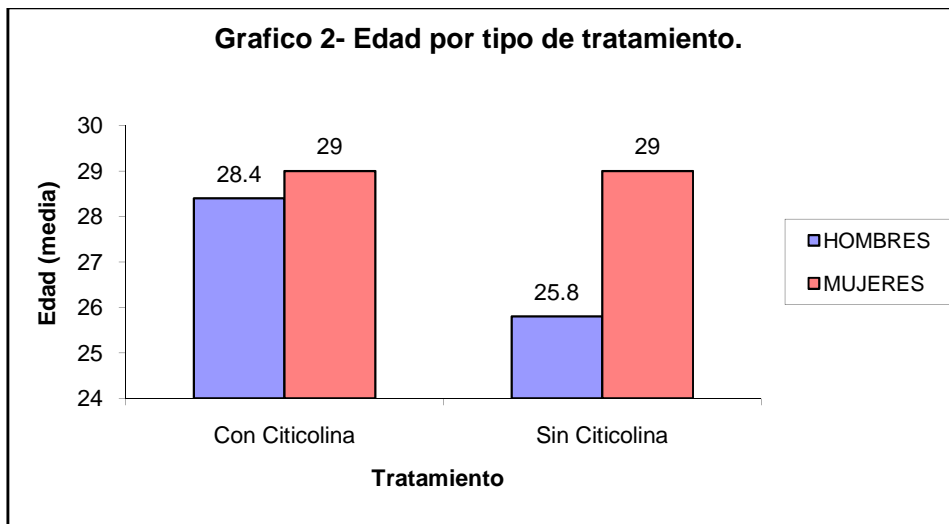
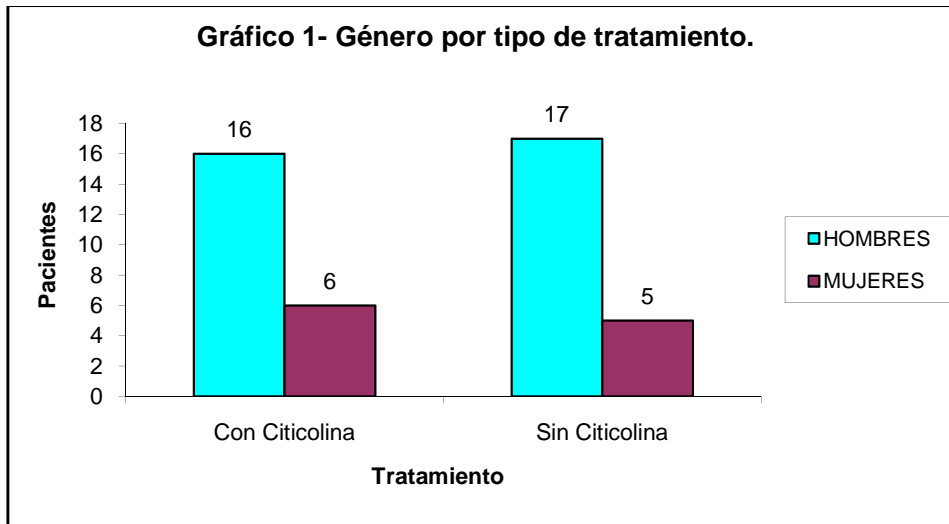
En el Cuadro 1 se muestra la información de las variables generales de los pacientes con TCE severo por tipo de tratamiento que fueron incluidos en el estudio. La edad promedio de los pacientes que se les administró citicolina fue de 28.6 años y su desviación estándar de 4.9 años (ver Gráfico 1). A los que no se les administró citicolina su edad fue de 26.5 y su desviación estándar de 5.2 años. Las edades fueron muy semejantes y no mostraron diferencias significativas. En ambos grupos de tratamiento (con o sin citicolina) la mayoría de los pacientes fueron hombres, en aproximadamente el 66%, sin diferencia significativa por tipo de tratamiento (ver Gráfico 1). El peso de los hombres fue alrededor de 77.5 kg. en ambos grupos de tratamiento (sin diferencia significativa); en el caso de las mujeres se presentó una variación pero no significativa: peso promedio de 70 kg. en el grupo con citicolina y de 78 kg. en el grupo sin citicolina. En cuanto a la talla, tanto en los hombres como en las mujeres no se presentaron diferencias significativas por tipo de tratamiento, aunque para las mujeres la talla fue ligeramente mayor en el grupo sin medicamento. Por otra parte, el IMC prácticamente no

vari Cuadro 1. Indicadores generales en pacientes con TCE severo por tipo de tratamiento.

Indicadores	Tratamiento		p*
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 22)	
Edad	28.6 ± 4.9	26.5 ± 5.2	t = 1.34, p=.18, ns
Masculino	16 (48.5) 28.4 ± 4.6	17 (51.5) 25.8 ± 5.1	Chi = 0.12, p= .73, ns
Femenino	6 (54.5) 29.0 ± 6.1	5 (45.5) 29.0 ± 5.3	t = 1.53, p=.13, ns
p	t = 0.23, p=.81, ns	t = 1.2, p=.24, ns	t = .01, p=.99, ns
Peso			
Masculino	77.9 ± 7.9	77.5 ± 7.6	t = .17, p=.86, ns
Femenino	70.7 ± 9.0	78.0 ± 13.0	t = 1.10, p=.30, ns
Talla			
Masculino	168.1 ± 5.0	168.5 ± 5.4	t = .18, p=.85, ns
Femenino	159.0 ± 5.5	164.0 ± 10.8	t = .99, p=.35, ns
IMC			
Masculino	27.34 ± 2.43	27.24 ± 1.63	t = 1.10, p=.30, ns
Femenino	27.85 ± 2.07	27.86 ± 2.61	t = .71, p=.49, ns

* t-Student (valot t), prueba de diferencia de proporciones (valor Z), Chi – cuadrada, ns = no significativa.

En los cuadros siguientes se presentan las tendencias de las variables clínicas durante los 6 días del estudio por tipo de tratamiento. En el Cuadro 2 se muestran los datos de la presión arterial (sistólica y diastólica). En cuanto a la presión sistólica (ver Gráfico 3) se observa que el grupo con citicolina eleva un punto este indicador, e inmediatamente cae 6 puntos para después equilibrarse en alrededor de 119 unidades. Pese a esta variación (que no presentó cambios significativos) puede comentarse que la presión sistólica para el grupo de citicolina tiende a equilibrarse con un diferencial de inicio-final de alrededor de medio punto.



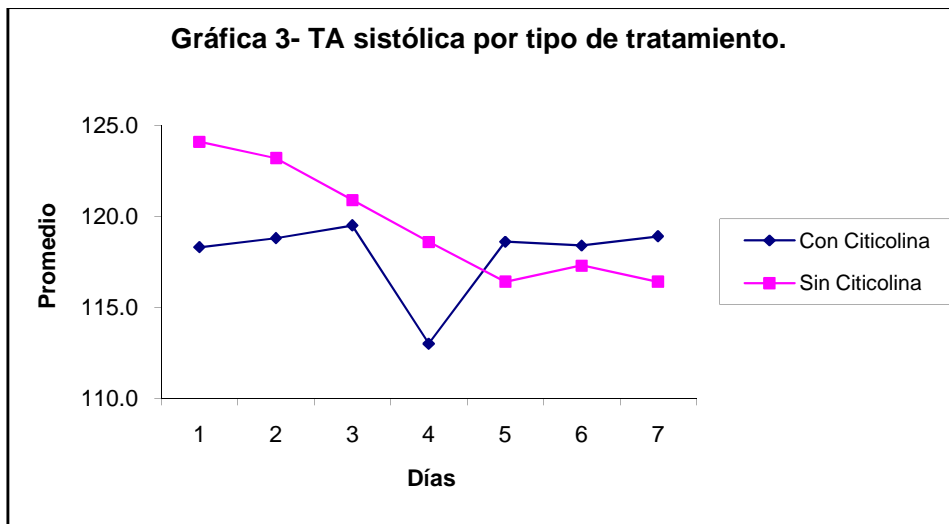
Por otra parte el grupo sin citicolina obtuvo una presión sistólica inicial en promedio de 124 unidades y decreció de forma constante hasta 116 unidades. Esta variación no logró ser significativa, pese a que su diferencial de inicio – final llegó casi a los 8 puntos. En síntesis, durante el estudio la presión sistólica en el grupo con citicolina tiende a mantenerse y en el grupo sin citicolina tiende a un ligero decremento y sus valores diferenciales (inicio-final) no presentaron diferencia estadística. Por otro lado respecto a la presión diastólica (ver Gráfico 4) se observó un decremento en ambos grupos de tratamiento, ligeramente más acentuado en el grupo de sin citicolina; sin embargo, para ambos casos la disminución no logró significancia estadística ya que el diferencial (inicio-final) del grupo con citicolina llegó a -5.6 unidades y el del grupo sin citicolina alcanzó apenas -7.72 puntos.

Cuadro 2. Tensión arterial en pacientes con TCE severo tipo de tratamiento.

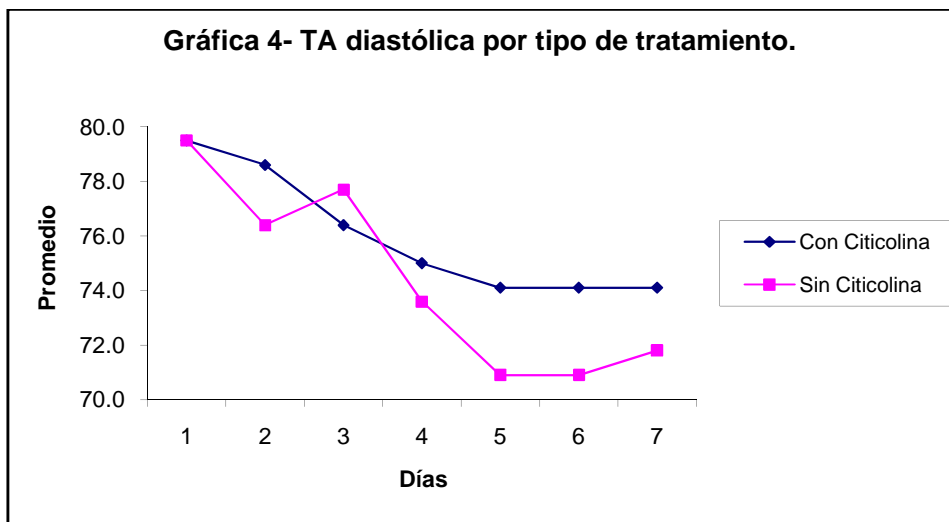
Indicadores	Tratamiento		p*
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 22)	
TA sistólica			t
Ingreso	118.3 ± 27.2	124.1 ± 15.3	t = 0 p= 1, ns
Primer día	118.8 ± 26	123.2 ± 16.7	t = 0 p= 1, ns
Segundo día	119.5 ± 10.5	120.9 ± 18.2	t = 0.38 p= 0.71, ns
Tercer día	113.2 ± 24.6	118.6 ± 14.9	t = 0.4 p= 0.69, ns
Cuarto día	118.6 ± 7.1	116.4 ± 12.6	t = 0.9 p= 0.37, ns
Quinto día	118.4 ± 6.1	117.3 ± 11.6	t = 0.98 p= 0.33, ns
Sexto día	118.9 ± 7.2	116.4 ± 11.8	t = 0.73 p= 0.47, ns
Anova	F=0.31, p=.93, ns	F=1.06, p=.39, ns	
Diferencial (inicio -final)	.59 ± 28.26	-7.72 ± 14.45	t = 1.29, p=.22, ns
TA diastólica			
Ingreso	79.5 ± 12.5	79.5 ± 11.7	t = 0.87 p= 0.39, ns
Primer día	78.6 ± 12.8	76.4 ± 12.2	t = 0.87 p= 0.39, ns
Segundo día	76.4 ± 11.4	77.7 ± 12.7	t = 0.3 p= 0.76, ns
Tercer día	75 ± 10.6	73.6 ± 12.2	t = 0.89 p= 0.38, ns
Cuarto día	74.1 ± 11	70.9 ± 12.3	t = 0.74 p= 0.46, ns
Quinto día	74.1 ± 7.3	70.9 ± 13.4	t = 0.41 p= 0.69, ns
Sexto día	74.1 ± 8.5	71.8 ± 11.8	t = 0.85 p= 0.4, ns
Anova	F=1.0, p=.43, ns	F=1.76, p=.11, ns	
Diferencial (inicio -final)	-5.46 ± 15.34	-7.72 ± 14.12	t = 0.51, p=.61, ns

* t-Student (valor t), Anova (valor F), ns = no significativa.

En el cuadro 3 de se observan las tendencias de los indicadores PAM y frecuencia cardiaca. La presión arterial media en ambos grupos de tratamiento tienden a la baja, sin embargo esta baja se asocia más ($p < .07$) en el grupo de sin citicolina, que en el grupo al que se le administró el medicamento. Este último grupo tuvo en los días finales del estudio, un ligero repunte al alta. En cuanto a los valores diferenciales (inicio-final) el grupo con citicolina bajo -5.18 puntos y el grupo sin citicolina -9.63 puntos, no logrando diferencia significativa. En el Gráfico 6 se identifican las tendencias de la frecuencia cardiaca por tipo de tratamiento. Se observa una tendencia significativa a la baja en esta frecuencia en el grupo con el medicamento en alrededor de 13 puntos ($p < .001$), en tanto en el grupo sin citicolina, la baja fue menor (6 puntos) sin lograr diferencia estadística. Respecto a los valores diferenciales (inicio-final) para el grupo con citicolina la baja fue de -13.36 puntos y el grupo sin medicamento -5.45 puntos, logrando diferencia significativa entre estos decrementos.



La PVC y el indicador Apache II se muestran el Cuadro 4. La PVC se aumenta a lo largo de los 6 días de estudio de forma semejante y significativa en ambos grupos de tratamiento, lo que quiere decir que este incremento no se encuentra asociado a la presencia o ausencia del medicamento y puede deberse fundamentalmente a otro factor. El incremento diferencial (inicio-final) en el grupo con el medicamento fue de 3.59 puntos y en el grupo sin medicamento de 2.5 puntos, sin embargo no se logró significancia estadística en estos diferenciales.



El comportamiento del índice de riesgo a la mortalidad Apache II se muestra en el Gráfico 8. En el grupo con citicolina el valor promedio de Apache II durante los días del estudio tendió a ser menor en todo momento a los valores promedios del grupo sin citicolina, siempre con diferencias significativas. Sin embargo, cabe señalar que desde el ingreso el grupo con citicolina presentó un promedio de Apache II menor que el grupo sin medicamento. Este último grupo mantuvo casi constante el valor

promedio de Apache II, no logrando cuantificar estadísticamente su diferencial de inicio-final. Por otra parte, el grupo con medicamento logró apenas un ligero diferencial (inicio-final) de -0.77 de punto, que no alcanzó a ser significativo respecto del diferencial del otro grupo de estudio.

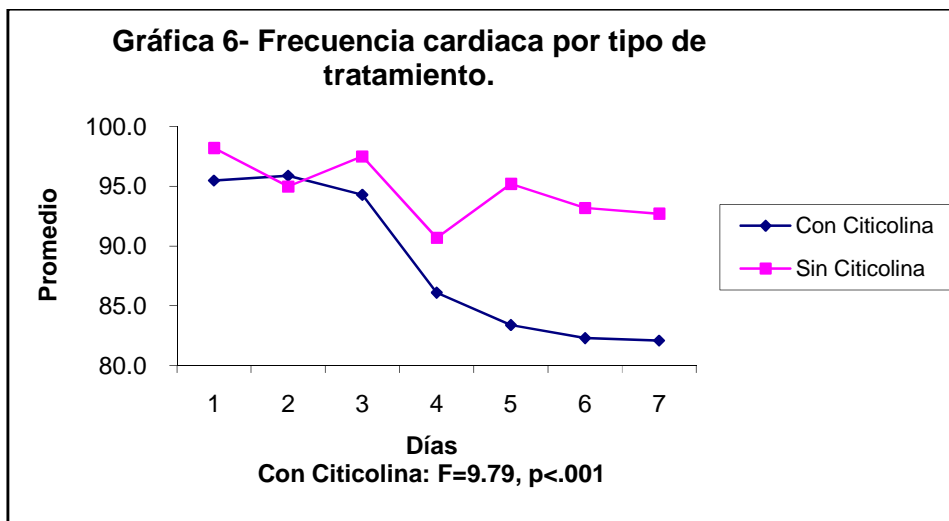
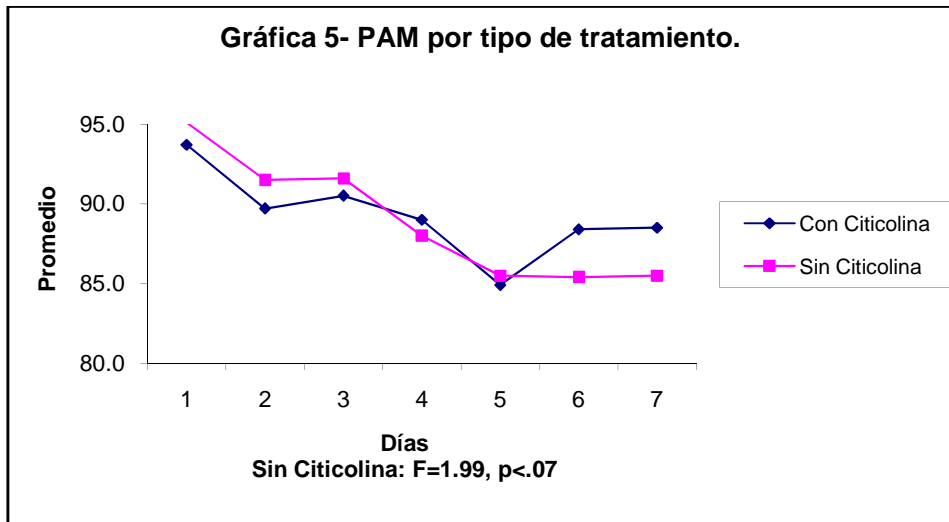
Cuadro 3. PAM y frecuencia cardiaca en pacientes con TCE severo tipo de tratamiento.

Indicadores	Tratamiento		p*
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 22)	
PAM			
Ingreso	93.7 ± 12.1	95.1 ± 14.6	t = 0.35 p= 0.73, ns
Primer día	89.7 ± 21.1	91.5 ± 13.4	t = 0.35 p= 0.73, ns
Segundo día	90.5 ± 9.8	91.6 ± 13.9	t = 0.29 p= 0.77, ns
Tercer día	89 ± 9.4	88 ± 12.6	t = 0.31 p= 0.76, ns
Cuarto día	84.9 ± 18.7	85.5 ± 12.1	t = 0.12 p= 0.9, ns
Quinto día	88.4 ± 6.6	85.4 ± 11.8	t = 1.05 p= 0.3, ns
Sexto día	88.5 ± 7.7	85.5 ± 11	t = 1.07 p= 0.29, ns
Anova	F=0.89, p=.50, ns	F=1.99, p<.07	
Diferencial (inicio -final)	-5.18 ± 14.53	-9.63 ± 16.12	t = 0.96 p= 0.34, ns
Frecuencia cardiaca			
Ingreso	95.5 ± 10.6	98.2 ± 9.6	t = 0.9 p= 0.37, ns
Primer día	95.9 ± 11	95 ± 21.8	t = 0.9 p= 0.37, ns
Segundo día	94.3 ± 12.2	97.5 ± 12.3	t = 0.86 p= 0.39, ns
Tercer día	86.1 ± 8.4	90.7 ± 20.6	t = 0.96 p= 0.34, ns
Cuarto día	83.4 ± 7.3	95.2 ± 10.1	t = 4.46 p= 0.01
Quinto día	82.3 ± 8.7	93.2 ± 11.4	t = 3.57 p= 0.01
Sexto día	82.1 ± 8.4	92.7 ± 12.8	t = 3.26 p= 0.01
Anova	F=9.79, p<.001	F=0.71, p=.64, ns	
Diferencial (inicio -final)	-13.36 ± 11.94	-5.45 ± 11.43	t = 2.24 p= 0.03

* t-Student (valot t), Anova (valor F), ns = no significativa.

En el Cuadro 5 se proporcionan los datos de Marshall por tipo de tratamiento, en cada uno de los días del estudio. En el primer día (ingreso) Se observa una concentración mayor de casos del nivel IV en el grupo sin citicolina (95.5%) que en el grupo con citicolina (55.4%), con diferencias significativas (p<.01). Mientras que del nivel III la proporción fue mayor en el grupo con medicamento (p<.01) que en el grupo sin medicamento. Al término del segundo día, el grupo sin medicamento mantuvo concentrado sus casos en el nivel IV, en tanto el grupo con citicolina concentró la mayoría de sus

casos en el nivel III, con diferencias significativas. Para el día 3 el grupo sin citicolina mantuvo concentrado sus casos en el nivel IV como en los días anteriores y el grupo con medicamento empezó a concentrar casos en los niveles II y III. En los días subsecuentes se observa que el grupo sin el medicamento tiende a equilibrar la concentración de sus casos en los niveles III y IV, mientras que el grupo con citicolina cada vez tiende a concentrar sus casos en niveles inferiores de Marshall. Se puede afirmar que el medicamento se encuentra asociado a bajar el nivel de Marshall de manera significativa, mientras que el grupo sin citicolina mantiene a los pacientes entre los niveles III y IV.

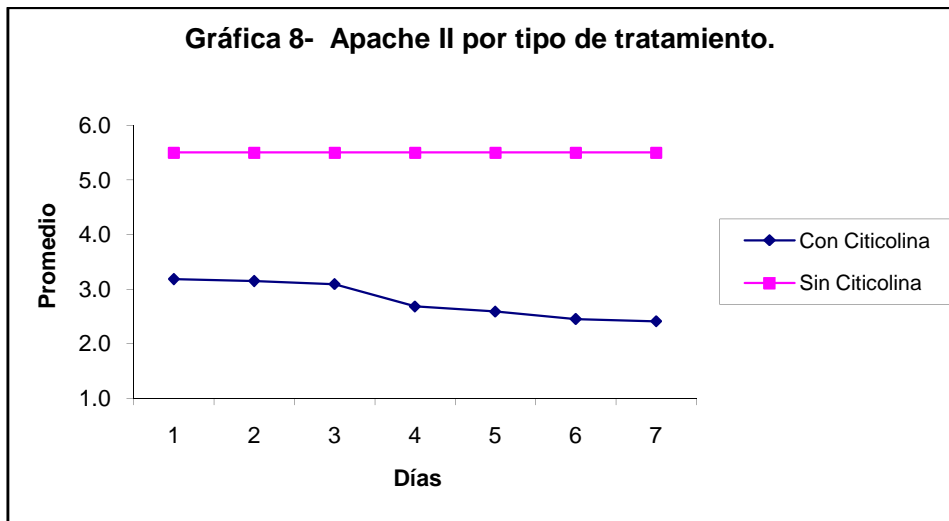
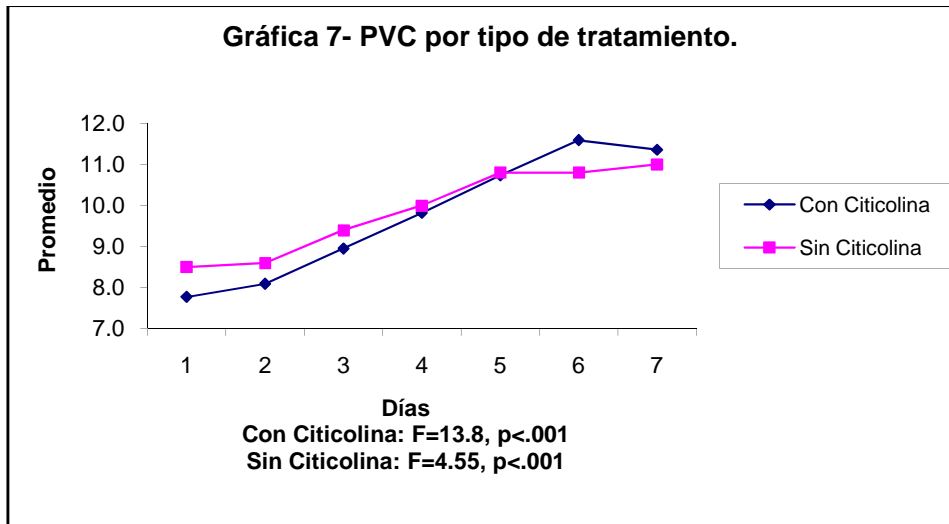


Cuadro 4. PVC y Apache II en pacientes con TCE severo tipo de tratamiento.

Indicadores	Tratamiento		p*
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 22)	
PVC			
Ingreso	7.77 ± 1.88	8.5 ± 1.8	t = 1.3 p= 0.2, ns
Primer día	8.09 ± 1.51	8.6 ± 1.8	t = 1.3 p= 0.2, ns
Segundo día	8.95 ± 1.81	9.4 ± 2.5	t = 0.63 p= 0.53, ns
Tercer día	9.82 ± 1.76	10 ± 2.6	t = 0.27 p= 0.79, ns
Cuarto día	10.73 ± 1.72	10.8 ± 2.5	t = 0.14 p= 0.89, ns
Quinto día	11.59 ± 2.68	10.8 ± 2.5	t = 0.98 p= 0.33, ns
Sexto día	11.36 ± 2.04	11 ± 2.5	t = 0.52 p= 0.6, ns
Anova	F=13.8, p<.001	F=4.55, p<.001	
Diferencial (inicio -final)	3.59 ± 1.84	2.5 ± 1.65	t = 2.07 p= 0.045
Apache II			
Ingreso	3.18 ± 1.53	5.5 ± 1.3	t = 5.52, p= 0.01
Primer día	3.14 ± 1.36	5.5 ± 1.3	t = 5.52, p= 0.01
Segundo día	3.09 ± 1.34	5.5 ± 1.3	t = 5.86, p= 0.01
Tercer día	2.68 ± 1.32	5.5 ± 1.3	t = 6.92, p= 0.01
Cuarto día	2.59 ± 1.14	5.5 ± 1.3	t = 7.77, p= 0.01
Quinto día	2.45 ± 1.18	5.5 ± 1.3	t = 8, p= 0.01
Sexto día	2.41 ± 1.14	5.5 ± 1.3	t = 8.51, p= 0.01
Anova	F=2.47, p=.19, ns	F=0.02, p=.99, ns	
Diferencial (inicio -final)	-.77 ± .75	0.0 ± .81	t = 3.27 p= 0.02

* t-Student (valot t), Anova (valor F), ns = no significativa.

Por último, en cuanto al indicador de Glasgow, se observa un incremento en ambos grupos de tratamiento (ver Gráfico 9) de forma significativa para los dos grupos. Sin embargo, se detecta que el grupo con el medicamento tiende a incrementar más el indicador Glasgow, que el grupo sin medicamento. Esto lo podemos comprobar por el hecho de que el diferencial (inicio-final) en el grupo con citicolina fue de 4.18 puntos, en tanto que en el grupo sin este medicamento fue de tan solo 1.05 puntos, con diferencia estadística (p<.01).



Cuadro 5. Marshall en pacientes con TCE severo tipo de tratamiento.

Marshall (nivel)	Tratamiento		p*	
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 22)		
DIA1	II	1 (4.5)	0 (0.0)	Z=1.0, p>.10, ns
	III	9 (40.9)	1 (4.5)	Z=2.9, p<.01
	IV	12 (54.5)	21 (95.5)	Z=3.14, p<.01
DIA2	II	1 (4.5)	0 (0.0)	Z=1.0, p>.10, ns
	III	12 (54.5)	1 (4.5)	Z=3.63, p<.01
	IV	9 (40.9)	21 (95.5)	Z=3.88, p<.01
DIA3	II	4 (18.8)	0 (0.0)	Z=2.13, p<.05
	III	13 (59.1)	1 (4.5)	Z=3.88, p<.01
	IV	5 (22.7)	21 (95.5)	Z=4.91, p<.01

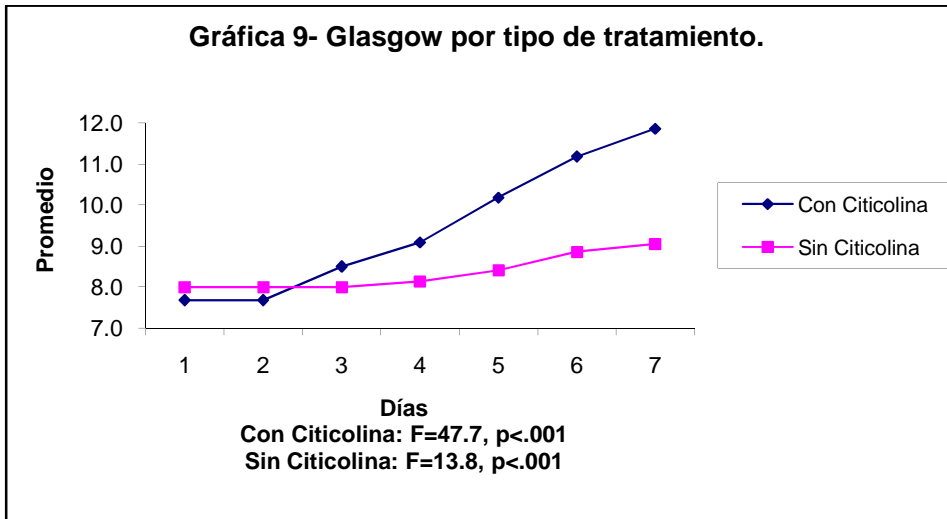
DIA4	II	12 (54.5)	0 (0.0)	Z=4.06, p<.01
	III	9 (40.9)	3 (13.6)	Z=2.03, p<.05
	IV	1 (4.5)	19 (86.4)	Z=5.45, p<.01
DIA5	I	3 (13.6)	0 (0.0)	Z=1.79, p<.10
	II	15 (68.2)	0 (0.0)	Z=4.77, p<.01
	III	4 (18.8)	7 (31.8)	Z=0.99, p>.10, ns
	IV	0 (0.0)	15 (68.2)	Z=4.77, p<.01
DIA6	I	9 (40.9)	0 (0.0)	Z=2.63, p<.01
	II	10 (45.4)	0 (0.0)	Z=3.59, p<.01
	III	3 (13.6)	11 (50.0)	Z=2.59, p<.01
	IV	0 (0.0)	11 (50.0)	Z=3.83, p<.01
DIA7	I	12 (54.5)	0 (0.0)	Z=4.06, p<.01
	II	8 (36.4)	1 (4.5)	Z=2.62, p<.01
	III	2 (9.0)	11 (50.0)	Z=2.98, p<.01
	IV	0 (0.0)	10 (45.4)	Z=3.59, p<.01

* Prueba de diferencia de proporciones (valor Z), ns = no significativa.

Cuadro 6. Glasgow en pacientes con TCE severo tipo de tratamiento.

Indicadores	Tratamiento		p*
	Con Citicolina (n = 22)	Sin Citicolina (n = 12)	
Glasgow			
Ingreso	7.68 ± 0.65	8 ± 0	t = 2.31 p= 0.03
Primer día	7.68 ± 0.65	8 ± 0	t = 2.31 p= 0.03
Segundo día	8.5 ± 1.06	8 ± 0	t = 2.22 p= 0.03
Tercer día	9.09 ± 0.87	8.14 ± 0.5	t = 4.54 p= 0.01
Cuarto día	10.18 ± 1.37	8.41 ± 0.7	t = 5.36 p= 0.01
Quinto día	11.18 ± 1.56	8.86 ± 0.8	t = 6.14 p= 0.01
Sexto día	11.86 ± 1.39	9.05 ± 0.8	t = 8.13 p= 0.01
Anova	F=47.7, p<.001	F=13.8, p<.001	
Diferencial (inicio -final)	4.18 ± 1.40	1.05 ± .84	t = 8.99, p= 0.01

* t-Student (valor t), Anova (valor F), ns = no significativa.



DISCUSION.

Con respecto a los resultados obtenidos durante este estudio se observa que los pacientes a los cuales se les administró la citicolina mantuvieron tensiones arteriales y presiones arteriales medias adecuadas la cuales son esenciales para mantener el flujo sanguíneo cerebral y la presión de perfusión cerebral con esto se observa que los pacientes que fueron tratados con citicolina mejoraron con respecto a la escala de Glasgow y mostraron también una mejoría en cuanto a los parámetros tomográficos y en la escala de Marshall. A pesar de que la citicolina es un medicamento que aún está en estudio en los Estados Unidos para el tratamiento del Traumatismo Craneoencefálico Severo, en el presente estudio se utilizó como coadyuvante en el tratamiento del mismo, de ésta forma se puede decir que la citicolina en ayuda con el tratamiento convencional para el Traumatismo Craneoencefálico Severo mejora la funcionalidad neuronal así como también disminuye la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos y por consiguiente disminuye la mortalidad de dichos pacientes.

CONCLUSIONES

1. Las edades fueron muy semejantes y no mostraron diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento (con o sin citicolina), sin embargo, la mayoría de los pacientes fueron hombres, en aproximadamente el 66% en ambos grupos de estudio.
2. El IMC prácticamente no vario (significativamente) en ambos grupos de tratamiento, ni comparando por tipo de género.
3. Puede asumirse que la presión sistólica durante el estudio tiende a mantenerse en el grupo con citicolina y en el grupo sin citicolina presenta un ligero decremento. Por otro lado la presión diastólica observa un decremento en ambos grupos de tratamiento, ligeramente más acentuado en el grupo de sin citicolina.
4. La presión arterial media en ambos grupos de tratamiento tienden a la baja, sin embargo esta baja se asocia más ($p < .07$) en el grupo de sin citicolina.
5. La PVC se aumenta a lo largo de los 6 días de estudio de forma semejante y significativa en ambos grupos de tratamiento, lo que quiere decir que este incremento no se encuentra asociado a la presencia o ausencia del medicamento y puede deberse fundamentalmente a otro factor.
6. En el grupo con citicolina el valor promedio de Apache II durante los días del estudio tendió a ser menor en todo momento a los valores promedios del grupo sin citicolina. Esta tendencia se presentó desde el ingreso de los pacientes al estudio.
7. Se puede afirmar que el medicamento se encuentra asociado a bajar a los pacientes de nivel de Marshall de manera significativa, mientras que el grupo sin citicolina mantiene a los pacientes entre los niveles III y IV.
8. Se detecta que el grupo con citicolina tiende a incrementar más el indicador Glasgow, que el grupo sin citicolina.

PROPUESTA.

La propuesta para el presente estudio es aplicar citicolina como tratamiento coadyuvante a los pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Severo teniendo en cuenta que la citicolina se debe de administrar dentro de las primeras 24 horas y a aquellos pacientes que lo requieran, es decir, aquellos pacientes que tengan Glasgow igual a 8, y que tomográficamente se encuentren en escala de Marshall IV, ya que el presente estudio demostró que la citicolina como tratamiento coadyuvante en el Traumatismo craneoencefálico severo demuestra mejoría clínica teniendo como base la Escala de Coma de Glasgow y mejoría tomografica basándose en la Escala de Marshall.

REFERENCIAS.

1. Gamal Hamdan S. Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I , *Medicrit* 2005 2 (7): pp 107-148.
2. Lacerda Gallardo Angel J. Protección Cerebral Conceptos Actualizados, Congreso Virtual de Neurocirugía 2002, pp 1-24.
3. Rao Muralikrishna Adibhatla. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral isquémica. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 80, pp12-23.
4. Antoni Dávalos, José Castillo, José Alvarez-Sabin. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Análisis of Clinical Trials, *Stroke* 2002; 33: pp 2850-2857.
5. W.M. Clark, MD; L.R. Wechsler, MD. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mgs citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: pp 1595-1602.
6. Rao Muralikrishna Adibhatla. Effects of citicoline on Phospholipid and Glutathione Levels in Trascient Cerebral Ischemia. *Stroke* 2001; 32: pp 2376-2381.
7. Stefanie L. Griffin, Ph.D. Robert Van Reekum. A Review of Cholinergic Agents in the Treatment of Neurobehavioral Deficits Following Traumatic Braian Injury. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003;15: pp 17-26.
8. Chinnock P, Pokkunuri V. CDP-choline for Acute Traumatic Brain Injury (protocol). *Cochrane Database of Sistematic Review* 2005. pp 1-5.
9. F. Abad –Santos, S. Gallego-Sandín, J. Novalbos, M.A. Gálvez-Múgica. Estado Actual de la Citicolina en la Isquemía Cerebral. *Revista de Neurología* 2000; 30: pp 663-670.

10. Rodríguez Mutuberría L, Serra Valdés Y. Neuromodulación Farmacológica en la Enfermedad Cerebrovascular. Actuslización de un tema.
11. Peden M, et al: World Report on Road Traffic Injury Prevention: summary. World Health Organization 2004;1-53 (3).
12. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH: Cerebral Perfusion Pressure: Management Protocol and Clinical Results. J. Neurosurg 1995;83: 949-962 (275).
13. Marshall L, Bowers S, Klauber M, et al: A New Classification of Head Injury Based on Computerized Tomography. J Neurosurg 1991; 75(Suppl): S14-20 (360).
14. Maldonado VC , Pèrez JBC, Escario JA: Effects of CDP-Choline on the Recovery of patients whith Head Injury. J Neurol Sci. 1991; 103: S15-S18.
15. Leon-Carrion J. Dominguez-Roldan JM Et al: The role of Citicholine in Neuropsychological training after Traumatic Brain Injury. Neurorehabilitation 2000; 14: 33-40.