



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
PEDIATRIA

**“EFECTOS DEL INICIO TEMPRANO DE LA NUTRICION ENTERAL SOBRE  
LA EVOLUCION CLINICA Y EXPRESION DE CITOCINAS EN NIÑOS CON  
TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO SEVERO”**

ENSAYO CLINICO CONTROLADO

PRESENTA  
DRA. LILIANA CARMINA ITURBIDE ROA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA

DIRECTORES DE TESIS  
DR. ANGEL CELORIO ALCANTARA  
M en C. HUMBERTO REYNA GARFIAS

**- 2 0 0 9 -**



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.

**“EFECTOS DEL INICIO TEMPRANO DE LA NUTRICION ENTERAL SOBRE  
LA EVOLUCION CLINICA Y EXPRESION DE CITOCINAS EN NIÑOS CON  
TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO SEVERO”**

## **AGRADECIMIENTOS**

Mil gracias a todas las personas que hicieron posible este trabajo, pero de una manera muy especial al Dr. Rafael Campos Rodríguez, quien me brindo su confianza, así como sus conocimientos y sobretodo por la paciencia y cariño que siempre me ha demostrado.

A toda mi familia quien supo comprenderme y apoyarme incondicionalmente durante mi formación como especialista.

A todos mis compañeros especialistas con quienes compartí momentos de alegría, diversión, trabajo, aprendizaje y desvelo.

# ÍNDICE

AGREDECIMIENTOS

ÍNDICE

ABREVIATURAS

RESUMEN

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
	TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.....	2
	Criterios Diagnósticos de Gravedad.....	3
	Factores Pronósticos en TCE Grave.....	5
	Factores Clínicos.....	5
	Factores Radiológicos.....	6
	Factores Bioquímicos.....	7
	RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE TRAUMATIZADO.....	8
	Papel de las Citocinas en TCE .....	8
	NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN PEDIATRÍA.....	13
	Nutrición Enteral.....	14
	Vías de acceso para Nutrición Enteral.....	15
	Gástrica.....	15
	Traspilórica nasoduodenal o nasoyeyunal.....	15
	Métodos de Infusión.....	15
	NE intermitente.....	16
	NE continua.....	16

Inicio de la Nutrición Enteral.....	17
Contraindicaciones y complicaciones de la NE.....	18
Nutrición Enteral en el Enfermo Grave.....	19
Nutrición Enteral Precoz en el enfermo grave.....	24
2.    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
3.    JUSTIFICACIÓN.....	26
4.    HIPÓTESIS.....	27
5.    OBJETIVO GENERAL.....	28
OBJETIVOS PARTICULARES.....	28
6.    DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS.....	29
UNIVERSO.....	29
6.1.1    Criterios de Inclusión.....	29
6.1.2    Criterios de Exclusión.....	29
6.1.3    Criterios de Interrupción.....	29
6.1.4    Criterios de Eliminación.....	29
6.2    GRUPOS TRATADOS Y CONTROL.....	30
6.3    OBTENCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO.....	30
6.4    ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	31
6.5    AISLAMIENTO DE RNA TOTAL.....	31
6.6    Q-PCR EN TIEMPO REAL (Q-RT-PCR).....	33
6.7    ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
7.    RESULTADOS.....	35
8.    DISCUSIÓN.....	45

9.	CONCLUSIONES.....	50
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
	APÉNDICES	

## ABREVIATURAS

- Acido Desoxirribonucleico..... DNA
- Acido Ribonucleico Mensajero.....RNAm
- Complejo principal de histocompatibilidad.....MCH
- Creatininfosfoquinasa.....CPK
- Dietary Reference Intakes..... DRI
- Dihetilpirocarbonato..... DEPC
- Edetato disodico.....EDTA
- Electrolitos orales.....OMS
- Escala de Coma de Glasgow.....GCS
- Factor de Necrosis Tumoral.....TNF
- Gastrostomía Endoscópica Percutánea.....PEG
- Hipertensión Intracraneal.....HIC
- Hipotálamo- Hipófisis-Adrenal.....HHA
- Immunoglobulina.....Ig
- Interleucinas.....IL
- Lesión Encefálica Difusa.....LED
- Linfocitos T.....LT
- Linfocitos B.....LB
- Líquido Cefalorraquídeo.....LCR
- Muerte Cerebral.....MC
- Natural Killer.....NK

- Nutrición Enteral Precoz.....NEP
- Nutrición Enteral.....NE
- Nutrición Parenteral.....NP
- Parada Cardiorrespiratoria.....PCR
- Reacción en Cadena de la Polimeraza en tiempo real.....Q-PCR
- Reanimación Cardiopulmonar.....RCP
- Sistema Nervioso Central.....SNC
- Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral.....ASPEN
- Sonda Nasogastrica.....SNG
- Tomografía Axial Computarizada.....TAC
- Traumatic Coma Data Bank.....TCDB
- Traumatismo Craneoencefálico.....TCE
- Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.....UTIP

## **RESUMEN**

En México, la muerte por accidentes ocupa la primera causa en edad pediátrica, del 40-70% son traumatismos craneoencefálicos (TCE), los mecanismos de lesión mas frecuentes son las caídas y accidentes de transito. La clasificación del TCE en 3 categorías se basa en la escala de coma de Glasgow-Pediátrica (GCS). Siendo el manejo en las primeras 48 h determinantes en la evolución del paciente con TCE, como lo han informado diferentes estudios, resaltando la importancia de la respuesta inmunológica, por lo cual resulta crucial para este estudio el manejo de la Nutrición Enteral Temprana o Precoz (NEP) como modulador de la respuesta inmunológica sistémica. Se estudiaron los pacientes con TCE grave que ingresaron al Hospital Pediátrico Legaria, formando dos grupos; uno control y otro al que se inicio la NEP. Las determinaciones por Q-PCR de la IL-6 y la IL-8 mostraron niveles significativamente menores y una mejor evolución clínica en el grupo con NEP. Además se detecto un incremento en la expresión del gen catalasa en el grupo con NEP.

## 1 INTRODUCCIÓN

En México, la muerte por accidentes ocupa la primera causa entre los escolares y la segunda en preescolares (Gómez RL y col., 2004). Específicamente, en la Secretaría de Salud del Distrito Federal se atienden entre 120 y 150 percances accidentales en la edad pediátrica todos los días. Estudios epidemiológicos refieren, entre otras cosas, que hay un infanticidio cada dos días, que 39% tienen menos de un año de edad. Los accidentes en el hogar, por otro lado, se deben principalmente a quemaduras, caídas de escalera y de la cama resultando en contusiones, laceraciones y fracturas. Algunos autores refieren que los sitios de mayor ocurrencia fueron el hogar, la vía pública y la escuela; y que indistintamente sucedieron entre y en los fines de semana. (Baeza HC y col., 2001). En los últimos años, el número de ingresos de pacientes a los hospitales de urgencias ha aumentado; debido a agresiones en asaltos, riñas, etc (Ramírez A y cols. 2002). El traumatismo craneoencefálico (TCE) ocupan del 40 al 70% dentro de todos los accidentes, son mas frecuentes en el sexo masculino con una relación de 2:1, los mecanismos de producción más frecuentes son; en los lactantes y preescolares, las caídas y; accidentes de transito en los niños mayores (Gómez RL y col., 2004). Se estima que las lesiones craneoencefálicas motivan alrededor del 75% de los ingresos por trauma y ocurren en más del 50% de los niños politraumatizados (Gómez RL y col., 2004). Para el estado, implica el dar los servicios de salud, medicamentos y rehabilitación que requiere el enfermo, y que son considerables (Ramírez A y col., 2002). En términos económicos, los gastos de transportación, atención médica, pago de seguros, daños a terceros, años de vida perdidos, sueldos no devengados, etc. La cantidad de dinero

gastado en representa un problema serio para las finanzas del estados y sus municipios (Baeza HC y col., 2001). Después de un traumatismo grave, cirugía mayor, choque o sepsis, se presentan una serie de reacciones (respuesta metabólica al trauma) capaces de determinar en gran parte la posibilidad de sobrevivida ante estrés grave (Ramírez A y col., 2002). En la población pediátrica, el TCE es la principal causa de muerte traumática y además, es el responsable de secuelas tan graves como el retraso mental, la epilepsia infantil y la incapacidad física. La incidencia del TCE pediátrico en los países desarrollados es de aproximadamente 200 casos/100.000 niños/año, considerándose graves alrededor de un 7%, una incidencia de secuelas de aproximadamente el 40%. (López A y col., 2003) además de representar una condición que compromete la vida en el 70 a 80% de los casos (Gómez RL y col., 2004).

### **1.1 TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO**

El TCE directo o indirecto, fundamentalmente es una lesión focal o difusa del parénquima encefálico (cerebro, tronco cerebral y cerebelo); asociada frecuentemente a una lesión secundaria como la hipotensión arterial o la hipoxia. La incidencia pediátrica y la mayor morbimortalidad es en niños menores de 4 años, ocasionados por accidentes domiciliarios y, preferentemente, por caídas (de altura menor a la talla del paciente) en relación a precipitaciones (de altura mayor a la talla del paciente) (Fernández C y col., 2008).

### 1.1.1 Criterios Diagnósticos de Gravedad

Existen cinco criterios en el TCE Pediátrico: a) Diagnóstico clínico del TCE, b) Lesión en la Tomografía Axial Computarizada (TAC): según la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) (Apéndice I); c) Diagnóstico clínico histológico; d) Escala de coma de Glasgow-Pediátrica (GCS) (Apéndice II); e) Escala Morlan de grado de TEC y sobre vida en pediatría (Fernández C; 2008). La clasificación de Menne y Teasdale divide el TCE en 3 categorías de acuerdo a su severidad, esta clasificación se apoya en la puntuación obtenida en la escala de coma de Glasgow: leve 13 a 15 puntos, moderado de 9 a 12 puntos y grave menor de 8 puntos (Mansfield RT, 2007) (Gómez RL y col., 2004). La clasificación de Bécquer, incluye a la muerte cerebral (MC) como una cuarta categoría (Gómez RL y col., 2004):

**TCE LEVE:** Se aplica al paciente con pérdida transitoria del estado de alerta pero que al revisarlo se encuentra alerta, orientado y no presenta déficit neuronal. Tal estado puede acompañarse de síntomas, como cefalea, náuseas y vómito (Gómez RL y col., 2004). Sin fractura craneal, disfunción renal, respiratoria, cardiovascular ni de medio interno, y sin lesión neurológica. (Fernández C; 2008).

**TCE MODERADO:** El paciente se presenta con disminución del estado de alerta pero es capaz de obedecer órdenes simples. Puede estar alerta pero con déficit neurológico circunscrito (Gómez RL y col., 2004). Con y sin fractura craneal. Sin disfunción renal, respiratoria, cardiovascular o de algún otro aparato o sistema. Generalmente, compromiso de la conciencia:

desorientación, confusión mental o agitación psicomotriz. Sin otros déficits neurológicos: sensitivo, sensorial, reflejo o motriz (Fernández C; 2008).

**TCE SEVERO:** El sujeto es incapaz de seguir una orden sencilla debido al deterioro del estado de alerta; puede usar las palabras pero lo hace de manera inapropiada. La respuesta motriz puede variar desde una reacción localizada al dolor hasta una postura de descerebración (Gómez RL y col., 2004). Con y sin fractura craneal. Con disfunción renal, respiratoria, cardiovascular o del medio interno. Generalmente, compromiso de la conciencia: estupor, coma estado vegetativo. Con otros déficit neurológico: sensitivo, sensorial, reflejo o motriz, signos de focalización y lateralización, compromiso de funciones vitales. Amnesia de horas a días, vómitos, convulsión. Histológicamente puede haber daño axonal persistente hasta el edema citotóxico severo, con microhemorragia cerebral, hematomas de diverso tamaño y ubicación supra e infratentorial, exposición de parénquima cerebral y fístula de LCR en caso de lesión anfractuosa de cuero cabelludo, cráneo y meninge. Hemorragia intracranial o subpial e infección del sistema nervioso central. No se recomienda utilizar sólo la variable conciencia para definir el estado de gravedad del TCE. Así, el paciente lúcido, con fractura craneal y hematoma epidural deberá calificarse como TCE grave (Fernández C; 2008).

**MUERTE CEREBRAL:** No hay evidencia de función cerebral (Gómez RL y col., 2004).

### **1.1.2 Factores Pronósticos en TCE Grave**

El conocimiento de los llamados factores o indicadores pronósticos implicados en el TCE grave o severo resulta fundamentalmente a la hora de dar el

pronostico de los pacientes afectados, pero resulta aun más importante que a partir de estos se pueda cambiar su manejo. Esos indicadores constituyen los pilares básicos de las diferentes formulas o modelos pronósticos que se utilizan para realizar predicciones en el TCE severo. Dichos modelos estarán formados por el conjunto de una serie de variables (indicadores o valores pronósticos) y de unas escalas (escalas pronosticas) que sirven para medir el pronostico final del paciente (Boto GR y col., 2004).

#### **1.1.2.1 Factores Clínicos**

La Escala de Coma de Glasgow (GCS), es la más utilizada a la hora de determinar la gravedad del TCE y a menudo constituye el primero o segundo indicador pronostico más significativo cuando se considera en un modelo multivariable (Boto GR y col., 2004). La utilización de la GCS puede verse interferida por diversas circunstancias entre las que están las drogas, el alcohol, la hipoxia, las crisis comisiales, los estados posictales y la medicación sedo-relajante (Boto GR y col., 2004). Se ha propuesto varias modificaciones de la GCS, por ejemplo los reflejos troncoencefalicos (Escala de Glasgow-Liege), o asociado ambos a la lateralización motora (Escala de Coma Maryland) (Boto GR y col., 2004) o de acuerdo a la edad (Escala de Coma de Glasgow-Pediátrica) (Fernández C; 2008). Aproximadamente el 45% de los pacientes con TCE grave se deterioran tras el traumatismo inicial, debido a los llamados insultos secundarios, como son la hipotensión, la hipoxia, la hipertensión intracranial (HIC), vasoespasmo, etc (Boto GR y col., 2004).

### **1.1.2.2 Factores Radiológicos**

Según Waxman y col, el número de anomalías en la TAC craneal se relaciona significativamente con el pronóstico. En la clasificación TCDB (Apéndice I) se consideró lesión encefálica difusa (LED) grave a la LED III y la LED IV (López A y col., 2003). Así las lesiones profundas (tronco cerebral o ganglios de la base), de cualquier tamaño, los hematomas intracraneales de gran volumen (> 15 cc) principalmente parenquimatosos y sudurales, la compresión o ausencia de cisternas de la basales (“swelling”) y el desplazamiento de la línea media (> 3mm), se han asociado a HIC, alta mortalidad y menor probabilidad de recuperación funcional. El pronóstico con la presencia de Hematoma subdural agudo dependerá de la edad del paciente, su estado neurológico y la rapidez de la intervención quirúrgica (Boto GR y col., 2004). La hemorragia subaranoidea de acuerdo a la clasificación de Fisher (Apéndice III) duplica el riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes que no la presentan (Morales L y col., 2002) (Hamdan G, 2005).

### **1.1.2.3 Factores Bioquímicos**

Tras un TCE grave, diversas sustancias del interior de las células nerviosas (enzimas, proteína) son liberadas al espacio extracelular, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, de tal forma que a mayor gravedad del traumatismo, mayor liberación de estas sustancias, peor puntuación en GCS y peor pronóstico (Boto GR y col., 2004). Los niveles de catecolaminas en las primeras 48 hrs tras un TCE grave están directamente relacionados con la gravedad del paciente. No obstante los niveles de catecolaminas séricas aumentan ante cualquier politraumatismo, por tanto carecen de especificidad

(Boto GR y col., 2004). Por otro lado en sujetos adultos con TCE severo se asocian frecuentemente con hiperglicemias, a mayores niveles mayor gravedad y peor pronóstico (Boto GR y col., 2004). Así mismo se ha asociado a mal pronóstico niveles elevados creatininfosfoquinasa (CPK) en LCR, prostaglandinas, lactato deshidrogenada, diversos marcadores de daño oxidativo, de la proteína básica de mielina y de la proteína S-100B (Boto GR y col., 2004).

## **1.2 RESPUESTA INMUNE EN EL PACIENTE TRAUMATIZADO**

En pacientes que presentan un trauma cerebral de cualquier etiología se va a producir una respuesta sistémica humoral y neuroendocrina, condicionada por la intensidad del agente agresor, que en este caso lo representa la patología aguda; esta respuesta sistémica desencadenada por estos dos sistemas se verá por tanto intensificada y marcará una pauta en la evolución clínica de estos enfermos (Chavez G y col., 2007). Un agente de agresión externo que favorecerá la respuesta del sistema nervioso central (SNC) a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Los cuales se encuentran comunicados entre sí, pudiendo ser considerados como un sistema integrado para la adaptación y defensa. En la que participan componentes neuroendocrinos y humorales, cuya finalidad inmediata es la de reestablecer la homeostasia y dependiendo de la integración y respuesta de ambos sistemas se logrará el equilibrio o en caso contrario se favorecerá el desarrollo de complicaciones (Chavez G y col., 2007). Valdez Urzua, J en su revisión señala que la respuesta metabólica al trauma está mediada neurológicamente, siendo un área de particular interés el eje neuroendocrino (Chavez G y col., 2007).

### **1.2.1 Papel de las Citocinas en TCE**

En los pacientes con TCE se producen múltiples eventos de naturaleza inmunológica y neuroendocrina que determinan en gran medida su evolución y pronóstico (Chávez G y col., 2005). La alteración de la inmunidad humoral se caracteriza por disminución importante de los niveles de inmunoglobulinas (Ig); IgG, IgG<sub>1</sub> e IgM, y del sistema de complemento C1q, C2 y properdina. La inmunidad celular también resulta afectada por la reducción de la población circulante de linfocitos T (LT), LT helper, LT supresores y las natural killer (NK). Estas alteraciones en el sistema inmunológico inciden sobre el curso evolutivo del paciente, y se asocian a complicaciones infecciosas en el 75% de los casos durante las dos semanas subsiguientes al trauma (Hamdan G, 2005). Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular producidas por diferentes tipos de células del sistema inmune (macrófagos, LT, NK) y celular no inmune (fibroblastos, células endoteliales) (Chávez G y col., 2005). Dentro de las citocinas se agrupan las interleucinas (IL), quimiocinas, interferones, factores estimuladores de colonias, factores de crecimiento. Se han descrito un total de 22 interleucinas, unas consideradas proinflamatorias y otras con efecto antiinflamatorio. De ellas las más estudiadas dentro de las patologías cerebrales de origen metabólico, endocrino, infeccioso y en trauma cerebral; y que han sido purificadas y determinado sus niveles en plasma, suero y otros fluidos son: las IL 1,2,6,8, factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  y  $\beta$  que son interleucinas proinflamatorias y las IL 4,10,13 y factor de agregación plaquetaria (PAF) que son IL antiinflamatorias (Chávez G y col., 2005). Las células de sostén del SNC se agrupan bajo el nombre de neuroglia o células gliales. Existen 4 tipos de células gliales; las microglías, los astrocitos,

ependimocitos y los oligodendrocitos. Las glías representan no sólo el tejido de sostén, desde el punto de vista espacial, sino también desde el punto de vista metabólico, endocrino e inmunológico. Las microglías son células representantes del sistema inmunológico en el SNC (Chávez G y col., 2005). La activación de las microglías puede ser estimulada por daño cerebral, isquemia, traumatismo, procesos infecciosos y degenerativos; incluso la reacción microglial se puede observar si la lesión es lejana (como por ejemplo en el sistema nervioso periférico), induciendo a la expresión del antígeno de MHC clase I y II (Chávez G y col., 2005). Los esfuerzos en la década pasada han destacado en el importante rol en el incremento de las citocinas sistémica y localmente dentro del compartimiento intracraneal después de la lesión cerebral (Yatsiv I y col., 2002). Incremento en el nivel de citocinas proinflamatorias han sido reportados en tejido cerebral, LCR y sangre de pacientes con lesión traumática cerebral, u otra condición neurológica. Aunque la inflamación ha sido sujeta a contribuir a la curación cerebral, principalmente mediante procesos asociados con la eliminación del tejido dañado y la síntesis e incremento de factores neurotrópicos, la acción de las citocinas en el cerebro han sido frecuentemente considerada lesiva (Kinoshita K y col., 2002). Las citocinas proinflamatorias son también expresadas en respuesta a otros estímulos, tal como infecciones o convulsiones que pueden no causar una verdadera lesión cerebral o deterioro neurológico (Kinoshita K y col., 2002). La respuesta inflamatoria provocada por el TCE activa al complemento y una sobrerregulación de moléculas de adhesión en el endotelio de vasos sanguíneos cerebrales, asociada con la acumulación de neutrófilos y producción de citocinas (Gopcevic A y col., 2007). Con respecto a la IL-1 $\beta$ .

juega un importante papel en la mediación de la inflamación y degeneración neuronal después de la lesión cerebral. Estudios recientes demuestran que la manipulación de la temperatura afecta la actividad de la microglia, acumulación de neutrofilos, y la expresión de Acido Ribonucleico Mensajero (RNAm) de IL-1 $\beta$  en el cerebro después de TCE (Kinoshita K y col., 2002). La IL-1 $\beta$  es un potenciador de la reacción inflamatoria, mediante incremento de otros mediadores inflamatorios tal como prostaglandinas, colágeno, y fosfolipasa A2. Además la IL-1 $\beta$  ha sido implicada en la apoptosis, adhesión endotelial de leucocitos, alteración de la barrera hematoencefálica, formación de edema, astrogliosis y neovascularización (Kinoshita K y col., 2002). Con respecto a la IL-6 y la inflamación en el sistema nervioso, muy altos niveles de IL-6 frecuentemente pueden observarse en el LCR de los pacientes con meningitis bacteriana o viral. La IL-6 puede causar un debilitamiento de la unión estrecha entre las células endoteliales e incremento de la permeabilidad vascular (Fratl A y col., 2004). Algunos estudios reportan que la deficiencia de IL-6 en el TEC en animales de experimentación, se asoció a evolución tórpida. Se ha demostrado que la presencia de niveles de IL-6 mayores en el tejido cerebral en comparación con los niveles circulantes en sangre durante las primeras 72 horas es un marcador de mal pronóstico y evolución fatal (Hamdan G, 2005). La IL-8 ha sido considerada una citocina pivote en la fisiopatología del TCE. El incremento de la IL-8 es estimulada por otras citocinas como la IL-1 $\beta$  y por hipoxia, isquemia y repercusión, que marca la base del estrés oxidativo postraumático (Gopcevic A y col., 2007). El origen de la IL-8 en el LCR y en el plasma puede ser el SNC así como las células inflamatorias. Parece que un alto nivel en plasma de IL-8 en pacientes con TCE, es originado en una parte

por tejido nervioso lesionado. El incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefalica en estos pacientes, contribuye más adelante a la elevación de los niveles en plasma de citocinas (Gopcevic A y col., 2007). El TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  estimulan la síntesis de óxido nítrico, así como el aumento de los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos por activación de las vías de la ciclo y lipooxigenasa); aumento de los niveles de factor activador plaquetario; y de la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y selectinas (Hamdan G, 2005). Estudios experimentales en animales, han mostrado elevación del TNF- $\alpha$  en el TEC y han evidenciado que media la activación de la apoptosis a través de la vía extrínseca. La elevación del TNF- $\alpha$ , y la IL-1 $\beta$  tiene un patrón temporal de forma que los niveles comienzan a elevarse una hora después del trauma, alcanzando el primer pico a las 4 horas y el segundo a las 72 horas, y pueden persistir elevadas hasta 3 meses posterior al trauma. La IL-6 modula la expresión de genes involucrados en la respuesta cerebral al trauma (Hamdan G, 2005). Las catecolaminas que son importantes factores de la respuesta al estrés sistémico al trauma, que provoca un incremento periférico de IL-8 fue también encontrado un incremento urinario en pacientes con daño severo de la cabeza, indicando su papel potencial en la estimulación de IL-8 después de TCE (Gopcevic A y col., 2007). La IL-18 es una citocina relacionada estructuralmente a la familia de la IL-1, la IL-18 es expresada constitutivamente en monolitos de sangre humana, en SNC de ratones, ratas y humanos. En estudios clínicos, los niveles incrementados de IL-18 han sido reportados en el LCR de pacientes con enfermedades inflamatorias del SNC, tal como meningitis bacteriana y meningoencefalitis viral, y en el LCR de pacientes con esclerosis múltiple (Yatsiv I y col., 2002). La

IL-6 e IL-8 han sido usados como marcadores inflamatorios en pacientes con varias enfermedades neurológicas, tales como meningitis, hemorragia subaracnoidea, lesiones de cabeza, tumores cerebrales y hematoma subdural crónico (Fрати A y col., 2004). Un efecto doble de citocina proinflamatorias tal como el TNF, IL-6, IL-8, fue demostrada basada en resultados de un efecto benéfico o adverso de las citocinas (Yatsiv I y col., 2002).

### **1.3 NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN PEDIATRÍA**

Nutrición artificial (soporte nutricional). Es la administración de nutrientes de forma alternativa o como complemento a la alimentación ordinaria, con el propósito de mejorar y/o mantener el estado nutricional del paciente. Sus modalidades principales son: nutrición enteral (NE), nutrición parenteral (NP) o la conjunción de ambas (Marugán M y col., 2006). La entrada de nutrientes por vía enteral es la vía ideal para proveer de nutrientes al organismo; estimula la producción y regulación de péptidos y hormonas gastrointestinales que influyen en la integridad y funcionamiento del tubo digestivo, también se ha comprobado que estimula el metabolismo lipídico hepático y se ha asociado a una reducción de las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a trauma o cirugía (Hernández P y col., 2007).

#### **1.3.1 Nutrición Enteral**

Técnica de alimentación artificial que consiste en el aporte de fórmulas líquidas, de composición definida y listas para administrar, en diferentes zonas del tracto digestivo. Para algunos autores, el consumo de dichas fórmulas por vía oral no

se incluiría en el término de NE, pero la definición más aceptada y propuesta por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) incluye tanto los aportes orales, como los realizados mediante infusión directa al estómago o intestino a través de una sonda o una ostomía (Marugán M y col., 2006). La NE tiene ventajas sobre la NP, ya que es más fisiológica, sencilla y económica, evita muchas complicaciones de la NP y favorece el mantenimiento y recuperación de la integridad morfológica y funcional del tracto digestivo. En general, la NE estará indicada, en pacientes con tracto gastrointestinal útil y funcional, en situaciones donde no deba, no pueda o no quiera ingerir alimentos en cantidad suficiente para mantener un estado nutricional adecuado, para reponer las pérdidas aumentadas de nutrientes, y a diferencia del adulto, para asegurar además un desarrollo ponderoestatural adecuado (Marugán M y col., 2006).

#### **1.3.1.1 Vías de acceso para Nutrición Enteral**

A excepción de la vía oral, preferible siempre que sea posible, y en función de la patología de base y de la duración estimada de la NE, se sugieren dos vías.

##### **1.3.1.1.1 Gástrica**

La más utilizada. Permite una digestión prácticamente normal y una administración segura de fármacos. Puede realizarse a través de; a) Sonda nasogástrica. Si se estima que la duración de la NE va a ser superior a los 2-3 meses, habrá que recurrir a gastrostomía o enterostomía; b) Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o quirúrgica cuando se requiera cirugía

digestiva. Es una técnica sencilla y segura, que ha permitido la instauración precoz de soporte nutricional en muchos pacientes (Marugán M y col., 2006).

#### **1.3.1.1.2 Traspilórica nasoduodenal o nasoyeyunal**

Ésta permite menos desplazamientos de la sonda. Está indicada ante riesgo de aspiración broncopulmonar, vaciamiento gástrico muy retardado, reflujo gastroesofágico grave, y en pancreatitis para evitar el estímulo glandular (Marugán M y col., 2006). Algunos reportes indican que el reemplazo yeyunal y parentral producen mejor retención de nitrógeno que la nutrición gástrica (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury; 2007).

#### **1.3.1.2 Métodos de Infusión**

##### **1.3.1.2.1 NE intermitente.**

Consiste en administrar volúmenes de fórmula (bolos) de manera periódica (4-8 veces al día, durante 15-45 minutos). Puede administrarse con jeringa o con bomba. Ventajas: más fisiológica, remeda la alimentación normal, permite mayor movilidad del paciente y estimula la alimentación oral al provocar periodos de hambre y saciedad. En caso de intolerancia puede producir exceso de residuo gástrico, dolor abdominal, regurgitaciones, vómitos y riesgo de aspiración. Indicaciones: pacientes no críticos y sin mayor riesgo de aspiración, al ser sencilla y fisiológica es recomendable en pacientes con función digestiva normal y en el tránsito a alimentación oral (Marugán M y col., 2006).

### **1.3.1.2.2 NE continúa**

Mejor tolerada, disminuye la incidencia de vómitos, pues ocasiona poco residuo gástrico. Condiciona una mejor absorción y es más eficiente desde el punto de vista calórico, permitiendo aportar mayores volúmenes globales. Se indicará sobre todo en: nutrición traspilórica (menor síndrome de dumping); pacientes con absorción intestinal muy reducida; pacientes con alto riesgo de aspiración o mala tolerancia a NE intermitente; situaciones de alto gasto energético. El sistema de infusión en NE puede ser mediante: jeringa, para nutrición intermitente, equipos de goteo; por gravedad; bomba de infusión (las más utilizadas en NE continua, aseguran un flujo constante, y tienen una mayor exactitud) (Marugán M y col., 2006). Algunos estudios no encontraron diferencias en los resultados clínicos con la NE continua comparada con la intermitente (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury; 2007).

### **1.3.1.3 Inicio de la Nutrición Enteral**

La NE debe efectuarse siempre de forma gradual, con incremento progresivo del volumen, según la tolerancia del niño. Podemos partir de las recomendaciones de ingesta dietética de referencia para población sana con actividad normal (DRI; Dietary Reference Intakes). Pero el cálculo del volumen y los requerimientos proteicos y energéticos deben realizarse de forma individualizada. Las necesidades son muy diferentes en el niño críticamente enfermo que en el sano (Marugán M y col., 2006). Estudios muestran que estos pacientes tienen altos requerimientos energéticos y de nitrógeno. Todo el aporte calórico debe conseguirse a los 7 días (Guidelines for the

Management of Severe Traumatic Brain Injury, 2007). En cuanto al volumen inicial, en los lactantes pequeños se comienza con 1-2 mL/kg/h, y en los mayores con 20 mL/kg/día avanzando a unos 20 mL/kg/día. Puede comenzarse a mitad de concentración (no imprescindible), a un 50% de las necesidades establecidas, aumentando progresivamente hasta conseguir en 5-7 días los aportes adecuados, si el estado del paciente lo permite. Para lograr un efecto trófico basta incluso con 5 mL/kg/día (nutrición trófica o enteral mínima) (Marugán M y col., 2006).

#### **1.3.1.4 Contraindicaciones y complicaciones de la NE**

De manera absoluta, la NE estaría contraindicada ante un tracto gastrointestinal no funcionante, íleo paralítico y obstrucción intestinal. En otros casos como peritonitis, isquemia intestinal, fases muy precoces del síndrome de intestino corto, vómitos incoercibles, diarrea o malabsorción severa, o difícil manejo metabólico (Marugán M y col., 2006). Dentro de las complicaciones en general la NE es bien tolerada y tiene pocas complicaciones, que pueden ser evitadas en gran medida con una utilización correcta del material, un manejo cuidadoso de la fórmula, y un adecuado control y seguimiento del paciente. Las principales complicaciones posibles son: a) Mecánicas. Sobre todo el desplazamiento y la obstrucción de la sonda. En menor medida, erosiones nasales o esofágicas, molestia nasofaríngea y perforación gastrointestinal. La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede causar otitis media, y la oclusión del drenaje del seno puede ser causa de sinusitis. En la PEG puede presentarse pérdida de contenido gástrico periestomía, casi siempre por alteración intercurrente del vaciado gástrico (infecciones, alteraciones

metabólicas, etc.) (Marugán M y col., 2006). b) Aspiración pulmonar. c) Infecciosas. Por la manipulación y contaminación de la fórmula o del equipo. d) Metabólicas. Sobrehidratación o deshidratación, hipoglucemia; sobre todo si no se cubren las necesidades o si se suspende la NE bruscamente, o hiperglucemia (Marugán M y col., 2006). e) Gastrointestinales. Se han identificado factores independientes para la intolerancia a la nutrición: uso de sucralfato, propofol, pentobarbital y días de ventilación mecánica (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury; 2007). Vómitos (por intolerancia, mala colocación de la sonda, volúmenes elevados o hiperosmolaridad), reflujo gastroesofágico, estreñimiento (por ausencia de fibra, líquidos inadecuados e inactividad), diarrea (por infusiones demasiado rápidas, elevada osmolaridad de la fórmula, o intolerancia a sustratos) (Marugán M y col., 2006). Estudios han demostrado una mejor tolerancia a la alimentación en infusión continua comparada con la administrada en bolos, y fueron capaces de recibir 75% de las metas nutricionales. La alimentación yeyunal por gastrostomía evita la intolerancia a la alimentación encontrada en vía gástrica, siendo tolerada mejor durante las primeras 72 hrs posterior al trauma con bajo riesgo de aspiración (Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury; 2007).

### **1.3.2 Nutrición Enteral en el Enfermo Grave**

El enfermo grave ingresado en una UTIP presenta al menos el fracaso de un órgano vital que pone en riesgo su vida y, en muchas ocasiones, presenta una respuesta catabólica exagerada especialmente si cursa con una infección,

sepsis o con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (García V y col., 2005). Los pacientes con trauma cerebral en particular, presentan un importante alteración del metabolismo que dispara un incremento en el gasto de energía y proteínas comparado con pacientes sin trauma cerebral (Falcáo AI y col., 2004). Esta respuesta catabólica exagerada se produce como consecuencia de la liberación de mediadores endógenos incluyendo las hormonas de estrés y las citocinas entre otros, y da lugar a alteraciones metabólicas significativas (García V y col., 2005). El catabolismo proteico alcanza valores desde 14 a 25g nitrógeno/día en individuos con lesión cerebral que es mucho mas alto que en los individuos normales (3-5 g nitrógeno/día) (Falcáo AI y col., 2004). Éstas conducen a la aparición de desnutrición con una pérdida de la masa magra muscular, un deterioro de las funciones de órganos sólidos y una disminución de la respuesta inmunitaria y la cicatrización (García V y col., 2005). En este contexto, el incremento de la proteólisis muscular y translocación concomitante de los aminoácidos de los órganos viscerales a la periferia, es una característica común (Falcáo AI y col., 2004). Las manifestaciones clínicas de la desnutrición más frecuentes en el enfermo grave son el incremento de las infecciones nosocomiales, el deterioro de la función respiratoria y el aumento de la mortalidad (García V y col., 2005). Las condiciones clínicas neurológicas asociadas con el uso de sedantes, esteroides, barbitúricos y relajantes musculares pospone el uso de nutrientes en estos pacientes (Falcáo AI y col., 2004). Por lo que, la desnutrición asociada a la ausencia de ingesta oral del enfermo da lugar a alteraciones de la estructura y función de la mucosa intestinal, a un incremento de la respuesta inflamatoria, a la enfermedad y a un aumento de la morbilidad infecciosa

(García V y col., 2005). El paciente crítico puede presentar diversas situaciones clínicas como la isquemia, la sepsis, el trauma y el ayuno que causan alteraciones manifiestas en la estructura y función de sistemas vitales y, en particular sobre la estructura y función intestinal, destacando que, probablemente los nutrientes intraluminales tienen un papel fundamental en la prevención de dichas alteraciones (García V y col., 2005). El intestino contiene el 60-70% del tejido linfoide del organismo y sus funciones de barrera tienen mecanismos complejos. Por un lado, la ingesta estimula la secreción de IgA en las glándulas salivares y del tracto biliar, que se une a las bacterias en la luz intestinal y previene así el ataque bacteriano a las células epiteliales intestinales, y la posterior inflamación local. Por otro lado, las placas de Peyer contienen linfocitos B (LB) y LT que mantienen un estado inflamatorio permanente fisiológico de la mucosa intestinal (García V y col., 2005). Aunque la barrera epitelial íntegra y el sistema inmune adecuado son fundamentales para un correcto funcionamiento, la evidencia sugiere que la inmunidad celular juega un papel secundario en presencia de una mucosa intestinal íntegra en caso de inmunosupresión, sin que exista una mayor translocación bacteriana por la depleción de células T. Sin embargo, la translocación sí disminuye con una nutrición enteral completa (García V y col., 2005). Hay modelos experimentales que demuestran una expresión elevada de citocinas procedentes de linfocitos intestinales, tras una agresión o isquemia, y también que la ausencia de nutrientes en la luz intestinal produce una disminución de la actividad linfocitaria y de la secreción intestinal de IgA. La prolongada estimulación de macrófagos da lugar a una excesiva producción de citocinas y a la pérdida de los mecanismos de defensa (García V y col., 2005). Estudios

experimentales han demostrado que tras un politraumatismo, shock, cirugía cardíaca o vascular se produce una activación de los polimorfonucleares, desde el intestino a otros órganos diana, así como de mediadores inflamatorios como las proteínas de contacto ICAM-1 y las IL1, IL6 e IL8 (García V y col., 2005). La ausencia de alimentos, incluso durante períodos cortos de tiempo, produce en animales de experimentación alteraciones características de la estructura intestinal con una disminución de la altura de las vellosidades de la mucosa, una hipoplasia de las mismas y una disminución de su contenido de DNA, junto con alteraciones de la función como la actividad enzimática de las vellosidades y la secreción de IgA. Estos efectos son muy evidentes en los animales de experimentación pero menos acentuados en las personas y afectan fundamentalmente al intestino delgado (García V y col., 2005). Estas lesiones revierten en cuanto se instaura la infusión de alimentos en el intestino. La disfunción del sistema inmune intestinal a menudo coincide con la alteración de la barrera intestinal y a su vez, el sistema inmune intestinal también tiene una gran influencia en la respuesta inmune sistémica. De hecho, el intestino sirve como fuente de mediadores inflamatorios durante la fase aguda de la enfermedad cuando se produce una reducción del tejido linfoide intestinal secundario a la atrofia o lesión intestinal junto a cambios cualitativos en el tejido linfoide, incluyendo disminución de la producción de IgA (García V y col., 2005). Una nutrición ideal no ha sido desarrollada. Pero se cree que formulas que contienen efectos tróficos para la mucosa intestinal, nutrientes que incrementan la inmunidad o ingredientes para disminuir la fase aguda de la respuesta inmune deberían ser evaluados (Falcão AI y col., 2004). La intervención nutricional en pacientes quirúrgicos y críticamente enfermos ha evolucionado

dramáticamente durante 20 años, desde una terapia de soporte hacia un rol claramente terapéutico, puede cambiar el curso de la enfermedad además de controlar la malnutrición con sus efectos deletéreos. La efectividad de la NEP se explicaría por la acumulación de diversos efectos beneficiosos: 1) una menor permeabilidad de la mucosa gastrointestinal por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal; 2) una disminución de la respuesta inflamatoria isquémica al frenar la liberación exagerada de citocinas por los neutrófilos intestinales, y 3) una mejor función inmunitaria del tejido linfoide del intestino (García V y col., 2005). Las alteraciones metabólicas en el paciente grave van a estar dirigidas por la presencia de mediadores y factores neuroendocrinos, que producirán la movilización y transformación de los nutrientes en la energía necesaria para garantizar la respuesta a la agresión. La modulación de la respuesta a la agresión representa un balance entre las citocinas pro y antiinflamatoria (García V y col., 2005). De esta manera la prevención de la malnutrición es uno de los objetivos de la terapia nutricional enteral y garantizar la sobrevivencia de estos pacientes (Falcão AI y col., 2004).

### **1.3.2.1 Nutrición Enteral Precoz en el Enfermo Grave**

La NEP es la aplicación de la nutrición enteral en un tiempo menor de 48 horas, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas después de sufrida la lesión y tras haberse estabilizado hemodinámicamente al paciente, así como su medio interno (Hernández P y col., 2007). La NEP puede ofrecer ventajas significativas para el paciente grave como es el incremento del flujo sanguíneo esplácnico, mejora la isquemia intestinal, atenúa la apoptosis, detiene la atrofia

de la mucosa y el desarrollo de traslocación bacteriana (Hernández P y col., 2007). En los pacientes quemados se ha comprobado reducción del síndrome de sepsis, disminución de la ulcera de estrés, reducción del hipermetabolismo, de los niveles de endotoxina plasmática y de la lesión por reperfusión intestinal. Los pacientes con TCE presentaron mejor recuperación neurológica y menor incidencia de complicaciones cuando recibieron NEP (Hernández P y col., 2007), así como la reducción de infecciones con la administración regular de la NE bajo los requerimientos diarios de los pacientes (Falcáo AI y col., 2004). Engel y col en un estudio realizado en pacientes con trauma observaron que la NEP estabiliza la inmunosupresión en fase temprana de la agresión (Hernández P y col., 2007).

## **2. PLANTIAMIENTO DEL PROBLEMA**

El TCE es un problema de salud pública frecuente en la edad pediátrica, con secuelas importantes, siendo un padecimiento que demanda muchos recursos en una UTIP, dado el tiempo que requieren ventilación mecánica, sedación y la presencia de procesos infecciosos agregados. Las citocinas proinflamatorias son mediadores importantes de neuroinflamación después de un TCE. Los mediadores inflamatorios liberados por los leucocitos tienen un efecto importante sobre las células endoteliales, los astrositos, las citocinas, y la alteración del eje hipotalámico-hipofisario, efectos que sumados dan origen a disfunción neuronal. Sabiendo que el inicio de la vía oral favorece la evolución clínica de los pacientes.

¿El inicio de la nutrición enteral de manera temprana modifica los niveles de citocinas y la evolución clínica de los pacientes pediátricos con Traumatismo Craneoencefálico Severo?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La morbimortalidad del TCE se encuentra determinada por las lesiones primarias que se producen en el momento del traumatismo (relacionadas con el tipo de traumatismo y localización) y por las lesiones secundarias (hipoxia, isquemia, hipertensión endocraneal, etc.), estas últimas están directamente relacionadas con la respuesta del sistema inmunológico (López A y col., 2003) en este sentido se conoce que la mucosa intestinal (sitio de entrada de microorganismos, ingeridos o inhalados, potencialmente patógenos) tiene amplias interacciones anatómicas entre el sistema nervioso y el sistema inmune, considerando en este último punto que factores dietéticos y microbianos están involucrados en la respuesta inmunológica, a esto se le suma la relación con la elevación IL-8 y daño cerebral (Briassoulis y col., 2006 Kaetzel C, 2005). Es evidente que el conocimiento cada vez mejor de todos estos eventos fisiopatológicos pueden contribuir a un mejor manejo de todos estos pacientes, al tener claro aquellos factores a través de los cuales se desencadena esta cascada inmunológica en el trauma cerebral. Así mismo todo ello puede sugerir un blanco terapéutico en el campo de la neuroprotección, actuando directamente en el bloqueo de los receptores específicos de las citocinas o inhibiendo directamente a las citocinas mediante anticuerpos anticitocinas, tal y como se ha hecho con el TNF, en donde se han creado incluso receptores solubles del TNF (Chávez G y col., 2005). Por otro lado es importante establecer cuáles son los efectos de la dieta entérica respectó a la estancia en UTIP, días de ventilación mecánica e incidencia de infecciones en el Hospital Pediátrico Legaria con el fin de mejorar la atención del paciente. Por todo lo anterior, resulta indispensable analizar los posibles

efectos del inicio temprano de la nutrición enteral sobre la expresión citocinas relacionadas con daño cerebral y evolución intrahospitalaria del paciente (Briassoulis y col.,2006 Kaetzel C, 2005).

#### **4. HIPÓTESIS**

Sí la dieta entérica indicada a niños con TCE antes de los primeros tres días pos-lesión provocara modificaciones en la expresión de citocinas relacionadas con daño cerebral, entonces los pacientes sometidos a dieta entérica temprana tendrán una mejor evolución clínica.

## **5. OBJETIVO GENERAL**

Analizar los efectos de la nutrición enteral iniciada de manera temprana, sobre la expresión de IL-6 y IL-8 en sangre periférica, además de la evolución clínica del paciente con TCE severo.

### **5.1 OBJETIVOS PARTICUARES**

- 1.- Establecer grupos de pacientes al azar: a) Inicia la nutrición enteral en las primeras 24 horas y b) Iniciar la nutrición enteral a las 72 hrs.
- 2.- Obtención de datos clínicos: se obtendrán los datos habituales de historia clínica, estancia hospitalaria en UTIP, días en ventilación mecánica e incidencia de infecciones (Apéndice V)
- 3.- Obtener material biológico: sangre periférica (previo consentimiento informado) de grupo tratado con inicio de la nutrición enteral temprana (en las primeras 24 hrs) y del grupo control (a las 72 hrs).
- 4.- Aislar RNA total de leucocitos de sangre periférica mediante el método de trizol, en cada una de las muestras colectadas.
- 5.- Determinar la expresión relativa de los genes blanco (IL-6 y IL-8) en leucocitos sanguíneos por medio de PCR en tiempo real, en ambos grupos de niños.
- 6.- Determinar la relación entre los grupos de estudio con respecto a la expresión de los genes blanco y la evolución intrahospitalaria de los pacientes.

## **6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS**

### **6.1 UNIVERSO**

Se trabajaran con pacientes de 2-17 años de edad con el diagnostico de TCE severo que ingresan a la UTIP del Hospital Pediátrico Legaria, en el periodo comprendido del 1er Marzo 2008-31 Julio 2008.

#### **6.1.1 Criterios de Inclusión.**

Niños de ambos sexos previamente sanos, entre 2-17 años que han sufrido TCE severo, que ingresen a la UTIP del Hospital Pediátrico Legaria del 1er Marzo 2008-28 Julio 2008.

#### **6.1.2 Criterios de Exclusión**

Pacientes con TCE severo con patología intestinal. Pacientes con TCE severo que sean transfundidos con sangre entera.

#### **6.1.3 Criterios de Interrupción**

Pacientes que fallezcan antes de completar el estudio o presentan datos de MC. Alta voluntaria o transferencia a otro hospital. Pacientes con TCE severo que sean transfundidos con sangre entera.

#### **6.1.4 Criterios de Eliminación**

Tratamiento con drogas antiinflamatorias o inmunosupresoras. Interrupción del la vía oral.

## **6.2 GRUPO TRATADO Y CONTROL**

Se manejaron 2 grupos de pacientes, estos grupos serán formados al azar:

- Niños sometidos inicio de la nutrición enteral en las primeras 24 h.
- Niños sometidos inicio de la nutrición enteral a las 72 h.

1.- Inicio el estímulo enteral en las primeras 24 h de su ingreso a la UTIP, con electrolitos orales (OMS) en infusión continua por sonda nasogastrica a 5 mL/kg/h (Marugán M y col., 2006) durante 24 h posteriormente infusión con leche entera a media dilución (8%) a 5 mL/kg/h por 24 hrs y posteriormente leche entera a dilución completa con incrementos paulatinos de 5 en 5 mL/hg/hr cada 24 h.

2.- Iniciara el estímulo enteral a las 72 h de su ingreso a la UTIP, con OMS en infusión continua por sonda nasogastrica (SNG) a 5 mL/kg/h durante 24 h posteriormente infusión con leche entera a media dilución (8%) a 5mL/kg/h por 24 h y posteriormente leche entera a dilución completa con incrementos paulatinos de 5 en 5 mL/hg/h cada 24 h.

## **6.3 OBTENCIÓN DE MATERIAL BIOLÓGICO**

Se colectaron 2 mL de sangre periférica a niños entre 12 y 17 años con TCE severo a diferentes intervalos de tiempo desde su ingreso al hospital: 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, y 7 días (previo consentimiento informado Apéndice VI). Se separo el concentrado leucocitario de cada muestra por medio de centrifugación por gradientes de densidad y posteriormente se les agrego trizol

en cantidades adecuadas (1 mL por cada  $10^8$  células) a cada muestra y se congelo inmediatamente a  $-20^{\circ}$  C hasta su uso.

#### **6.4. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Se trata de un estudio de riesgo mayor al mínimo, en el que no se realizo ningún procedimiento mayor. Evaluado por el Comité de Ética del Hospital Pediátrico Legaria. Se utilizaran 8 mL de sangre obtenidas durante la toma de pruebas de laboratorio, con todas las medidas de bioseguridad, después de obtenerse el consentimiento informado por escrito (Apéndice VI).

#### **6.5 AISLAMIENTO DE RNA TOTAL**

El aislamiento del RNA total de las muestras almacenadas de los diferentes grupos se baso en el método de guanidina de tiocinato (Chomczynski y Sacchi, 1987) con Trizol. Como primer paso de este aislamiento fue la homogenización (1 mL por cada  $10^8$  células) de las muestras por medio de pipeteo. Se mantuvo el homogenizado por 5 min a temperatura ambiente para permitir la disociación de complejos de nucleoproteínas, posteriormente se agrego cloroformo 0.2 mL por 1 mL de Trizol, tras mezclarse vigorosamente por 15 seg se dejo 15 min a temperatura ambiente, centrifugando a 12 000 g por 15 minutos a  $4^{\circ}$ C. Se obtuvieron tres fases; superficial o fase acuosa (contiene RNA Total), una fase intermedia y una fase inferior orgánica (contiene proteínas); el paso siguiente fue transferir la fase acuosa a un tubo nuevo libre de DNAsas y RNAsas.

La precipitación del RNA de la fase acuosa se realizo con isopropanol 0.5 mL/1 mL de Trizol usado en la homogenización inicial; ya añadido y mezclado

cuidadosamente, el isopropanol se dejó interactuar 10 min y se centrifugó a 12 000 g por 10 min a 4°C obteniéndose un sedimento blanco, que se lavó con 1 mL de etanol al 75% por cada 1 mL de Trizol con la subsiguiente centrifugación a 7500 g por 5 min a 4°C. Se removió el etanol y se secó brevemente el sedimento (no totalmente para evitar insolubilidad), se disolvió el RNA con agua-DEPC (di-etil pirocarbonato), auxiliado con incubación a 55°C por 5 min.

Todas las muestras de RNA se incubó con DNasa I (Roche) a una relación 10 U/1mg de RNA total a 37°C por 30 min. Al término de la incubación se inactivó la enzima mediante 150 µL de fenol:cloroformo: alcohol isoamílico que se agregó a cada una de las muestras y se mezcló vigorosamente por 30 seg, al término de los cuáles se centrifugó la muestra por 2 min a 12000 g a 4°C. El paso siguiente fue transferir la fase acuosa a un tubo nuevo libre de DNAsas y RNAsas.

A la fase acuosa se le agregó 1 mL de etanol al 100% a -20°C se mezcló cuidadosamente y se incubó por 15 min a -20°C. Después se centrifugaron las muestras por 2 min a 12000 g a 4°C se obtuvo un sedimento que se lavó con 1 mL de etanol al 80%, se removió el etanol y se secó brevemente el sedimento posteriormente se disolvió el RNA con agua tratada con DEPC y con ayuda de incubación en un baño a 55°C, por 5 min. Se determinó la concentración y pureza del RNA por su densidad óptica a 260 nm y 280 nm en un espectrofotómetro Genesys y se guardó a -70°C hasta su uso. El RNA se cuantificó con la siguiente fórmula:  $\mu\text{gRNA/mL} = \text{dilución} \times A_{260} \times 40$

La integridad del RNA se verificó por electroforesis horizontal en gel de agarosa al 0.5%- formaldehído-bromuro de etidio (1 µg/mL). Previo al corrimiento, las muestras (5 mL de RNA total de cada una de ellas) se incubó a 65°C durante 10

min y posteriormente se colocó en hielo a 4°C y se les agregó 1 µL de colorante de corrimiento (formamida al 98%, EDTA 10mM, xilen-cianol al 0.1% y azul de bromofenol al 0.1%), las mezclas se colocaron en el gel de agarosa y formaldehído antes mencionado. El regulador del corrimiento consistió de MOPS 1X.

## **6.6 Q-PCR EN TIEMPO REAL (Q-RT-PCR)**

El PCR en tiempo real (Q-PCR) fue usado para medir los niveles de mRNA en los pacientes (Luque y Herráez, 2001), empleando el equipo Lightcycler 1.5, el kit “Lightcycler Taqman Master” y sondas tipo Taqman para expresión genética según las instrucciones del proveedor Roche. La transcripción reversa se realizó con el kit “First-strand cDNA Synthesis” (Epicentre) utilizando 0.5 µg de la muestra de RNA total. El cDNA fue cuantificado espectrofotométricamente a una densidad óptica de 260 nm y la reacción en cadena de la polimerasa

Cálculos para cuantificación relativa. La cuantificación para la expresión de los genes pIgR y IgA fue calculada mediante el uso del método de  $\Delta C_T$  descrito por Livak y Schmittgen (Livak y col., 2001). Este método requiere un control endógeno (18 S) para comparar con el gen blanco. Brevemente  $\Delta C_T [C_{T(FAM)} - C_{T(VIC)}]$  fue calculado en cada una de las muestras y en el calibrador.  $\Delta\Delta C_T [\Delta C_{T(calibrador)} - \Delta C_{T(muestra)}]$  fue calculado para cada una de las muestras, y la cuantificación relativa fue calculada con la ecuación  $2^{-\Delta\Delta C_T}$ .

## **6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las diferencias estadísticas en este trabajo para los niveles de expresión de citocinas fueron determinadas por la prueba de t de student en el software Sigmastat 3.1. Un valor de  $P \leq 0.05$  fue considerado significativo, además la relación entre las variables clínicas fue estimada mediante la determinación de medidas de tendencia central y del riesgo relativo.

## 7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 10 casos de los cuales 7 se incluyeron al estudio, los casos excluidos: una paciente con TCE moderado que permaneció en fase III de ventilación menos de 24 h, dos pacientes con TCE severo por herida por arma de fuego (PAF) y datos de muerte cerebral a su ingreso. De los casos incluidos, 5 (71%) fueron del sexo masculino y 2 (28%) de sexo femenino. El grupo etareo mas frecuente fueron preescolares (57%), escolares (28%) y adolescentes (14%). El estado nutricional encontrado en los pacientes a su ingreso fue eutrofico en la mayoría de los casos (71%), un caso con desnutrición leve (14%) y uno con obesidad (14%). Dentro de las causas de TCE se encontraron a las caídas (57%), accidentes automovilísticos (28%) y un caso por un golpe de televisión de 29" (14%). El sitio donde ocurrió el traumatismo fue principalmente el hogar (57%) y en menor proporción en la vía publica (43%). Ya que el Hospital Pediátrico Legaria es un centro de referencia de pacientes con TCE, todos los pacientes se encontraban bajo efectos de drogas sedantes y relajantes musculares, por lo que no fue posible aplicar la GCS. Las fracturas se encontraron en el 42% de los casos, los hallazgos en TAC en los pacientes fue LED III (86%), LED II (14%), neumoencefalo (28%), hemorragia subaracnoidea Fisher II (14%), hematoma epidural (14%), hematoma subdural (14%) los dos últimos requirieron drenaje quirúrgico. A todos los pacientes se les administraron cefalosporinas de tercera generación (Cefotaxima), como profiláctico por medidas invasivas (tubo endotraqueal, sonda Foley, SNG, catéter central) (Tabla 1).

PACIENTE	EDAD AÑOS	SEXO	CAUSA Y LUGAR TCE	EDO NUTRICIONAL	TAC	FX	DV	DEIH	IA	PCR	EVOLUCIÓN	MORTALIDAD
BAA	8	Masculino	Automovilístico, Vía pública	Eutrófico	LED III	Piso medio	4	7	No	No	Sin secuelas	Sobrevive
ALA	4	Masculino	Caida, Hogar	Eutrófico	LED III, HAS II		13	13	No	No	Infartos cerebrales	Fallece
YAL	2	Femenino	Golpe, Hogar	Eutrófico	LED III, hematoma epidural, neuroencefalo	Paretooccipital lineal, peñasco del temporal	20	28	Si	Si	Secuela neurológicas severas, trombosis arteria braquial derecha	Sobrevive
XED	5	Femenino	Caida, Hogar	Eutrófico	LED III		7	7	No	Si	MC	Fallece
LMH	3	Masculino	Automovilístico, Vía pública	DN leve	LED II, neuroencefalo	Temporoparital derecha, piso medio,	5	5	No	Si	MC	Fallece
JYJ	7	Masculino	Caida, Hogar	Eutrófico	LED III	Temporoparital izquierda	6	10	No	No	Secuelas neurológicas moderadas	Sobrevive
RAG	16	Masculino	Caida, Vía pública	Obesidad	LED III, hematoma epidural		9	15	No	No	Sin secuelas	Sobrevive

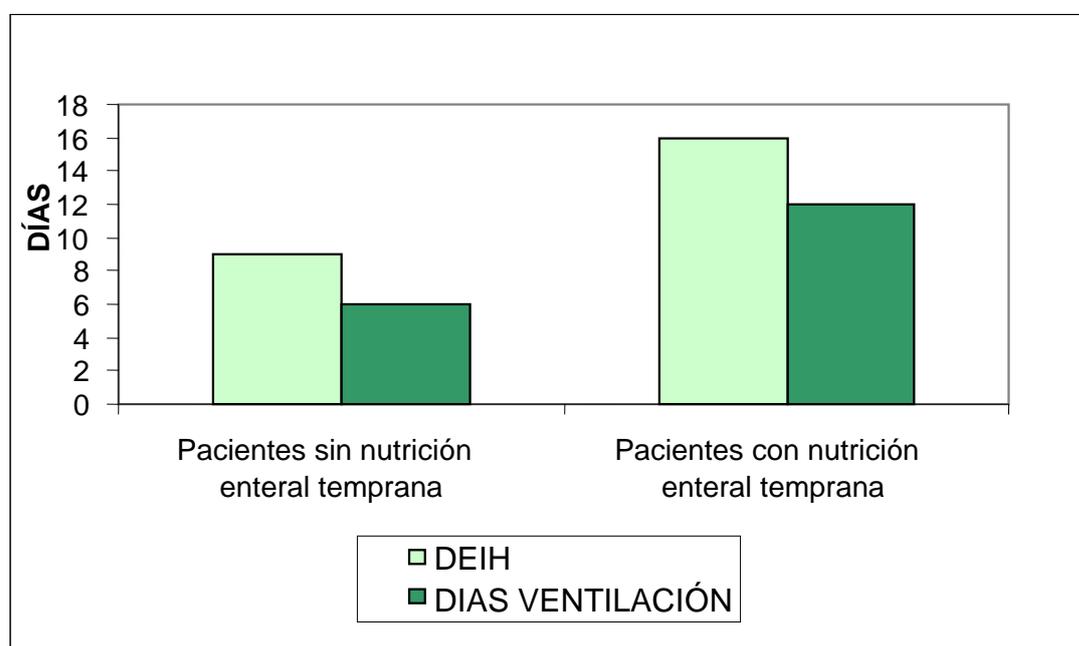
**Tabla 1. Recopilación de datos clínicos y de imagen.** TAC: Tomografía axial computarizada, Fx: fracturas, DV: Días de asistencia ventilatoria, DEIH: Días de estancia intrahospitalaria, IA: infecciones agregadas, PCR: paro cardiorespiratorio, DN: desnutrición leve, LED III: Lesión encefálica difusa grado III, HSA: hemorragia subaracnoidea, MC: muerte cerebral.

Se formaron al azar dos grupos; un grupo problema al que se inicio la NE a las 24 h (tres casos) y el grupo control al que se le inicio la NE a las 72 h (cuatro casos). El tiempo promedio de llegada al hospital desde que ocurrió el TCE fue de 6 h en ambos grupos. Del total de los ingresos a la UTIP el tiempo promedio de estancia en quien se inicio la NE a las 24 h fue de 16 días y la asistencia ventilatoria en promedio 12 días, sobreviviendo dos pacientes; uno con secuelas neurologicas severas y otro sin secuelas. A los que se inicio a las 72 h el promedio de estancia intrahospitalaria fue de 12 días, y la asistencia ventilatoria fue de 6 días (Gráfica 1). En este grupo también sobrevivieron dos pacientes; uno con secuelas neurologicas moderadas y otro sin secuelas. Observando un mayor tiempo de sobrevida en el grupo al que se le inicio la NE a las 24 h (1.5 veces mas probabilidad de fallecer a los pacientes que se les inicio la NE a las 72 h (Gráfica 2).

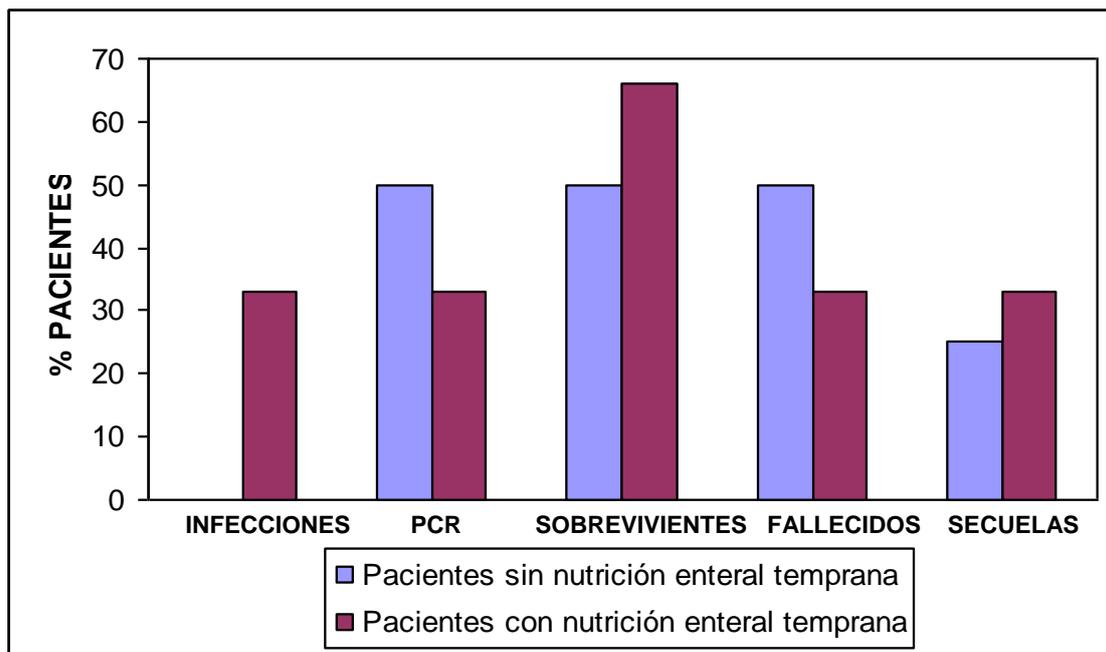
La edad promedio en el grupo que se inicio la NE a las 24 h, fue discretamente menor 4.5 años comparado con el grupo que se inicio a las 72 h, 7.5 años. Todos los pacientes del grupo de inicio de NE a las 24 h, a su ingreso con adecuado estado nutricional, solo un paciente del grupo al que se inicio la NE a las 72 h, con desnutrición leve, el cual falleció, otro paciente con sobrepeso al que se inicio la NE a las 72 h. Entre los hallazgos tomográficos el grupo al que se inicio la NE a las 24 h fueron de mayor gravedad y número que los encontrados en el grupo al que se les inicio la NE a las 72 h.

Durante la evolución (Gráfica 2) de los pacientes con nutrición a las 24 h, un paciente evoluciono favorablemente sin secuelas, en otro se encontró en TAC de control infartos cerebrales evolucionando a MC y el tercer paciente presento sepsis, PCR y trombosis de la arteria braquial derecha requiriendo

amputación de la misma, sobreviviendo con secuelas neurológicas importantes. Del grupo control dos de los cuatro pacientes presentaron PCR y evolucionaron a MC, el tercer paciente evolucionó favorablemente sin secuelas neurológicas y el cuarto paciente presentó secuelas neurológicas leves (1.5 veces más probabilidad para PCR y 1.3 veces más para secuelas neurológicas en el grupo que se inició la NE después de las 72 h).

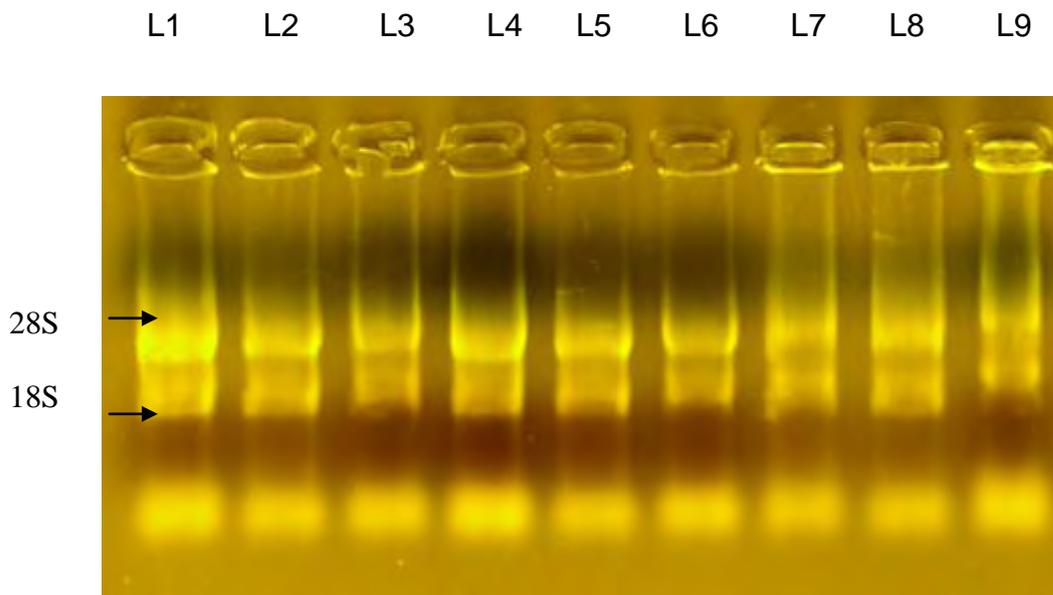


**Gráfica 1. Días de estancia intrahospitalaria y ventilación mecánica.** Se muestran los días promedio de estancia intrahospitalaria (DEIH) y ventilación mecánica asistida en ambos grupos.



**Grafica 2. Evolución clínica.** Se comparan las diferentes variables clínicas evaluadas en este estudio, mediante el riesgo relativo, no encontrando una relación de riesgo para infecciones agregadas, 1.5 veces mas probabilidad en pacientes sin nutrición enteral temprana tanto como para PCR (paro cardiorrespiratorio), como de fallecer, y 1.3 veces mas probabilidad en pacientes sin nutrición enteral temprana de presentar secuelas neurológicas.

Se procesaron 35 muestras, 5 por cada paciente que ingreso al estudio, de las cuales 20 fueron muestras control y 15 muestras problema, a estas muestras se les determino su concentración con base a su densidad óptica como se menciona anteriormente. El rango de concentración de los RNA totales fue de 1.01 a 1.9  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ , se verificó la concentración e integridad en geles de agarosa al 0.5% de formaldehído. En la figura 1 se muestran los RNAs ribosomales 18S y 28S íntegros, así como banda(s) inferiores a éstos en cada una de las muestras (Figura 1), demostrando su integridad.

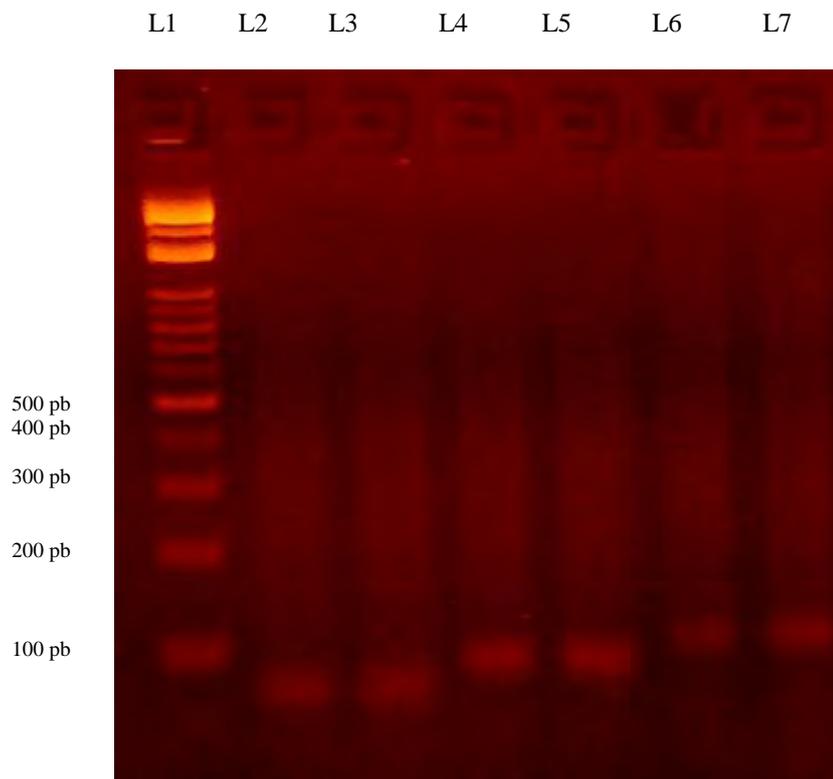


**Figura 1. RNA total de leucocitos periféricos.** En la fotografía se observan 9 RNAs totales, sometidos a electroforesis horizontal en un gel de agarosa al 0.5%.

El RT-PCR en tiempo real fue realizado según las instrucciones de Roche mediante el uso de sondas tipo Taqman para expresión genética. Lo primero que se realizó fue una curva tipo para cada gen de estudio (18S, IL-6 e IL-8), con la finalidad de conocer el margen de concentración de RNA total adecuado (que tenga la misma cinética de amplificación) para llevar a cabo la reacción de PCR en tiempo real. La construcción de la curva tipo se realizó con 4 concentraciones para cada uno de los genes: 500, 50, 5, y 0.5 ng. La curva tipo para el gen 18S tuvo una eficiencia de amplificación de 1.93 y un coeficiente de correlación de Pearson de 0.987, en la curva tipo para el gen de IL-6 estos valores fueron de 1.97 y un coeficiente de correlación de 0.98 y en la curva para el gen de IL-8 fue de 1.98 y 0.99, respectivamente.

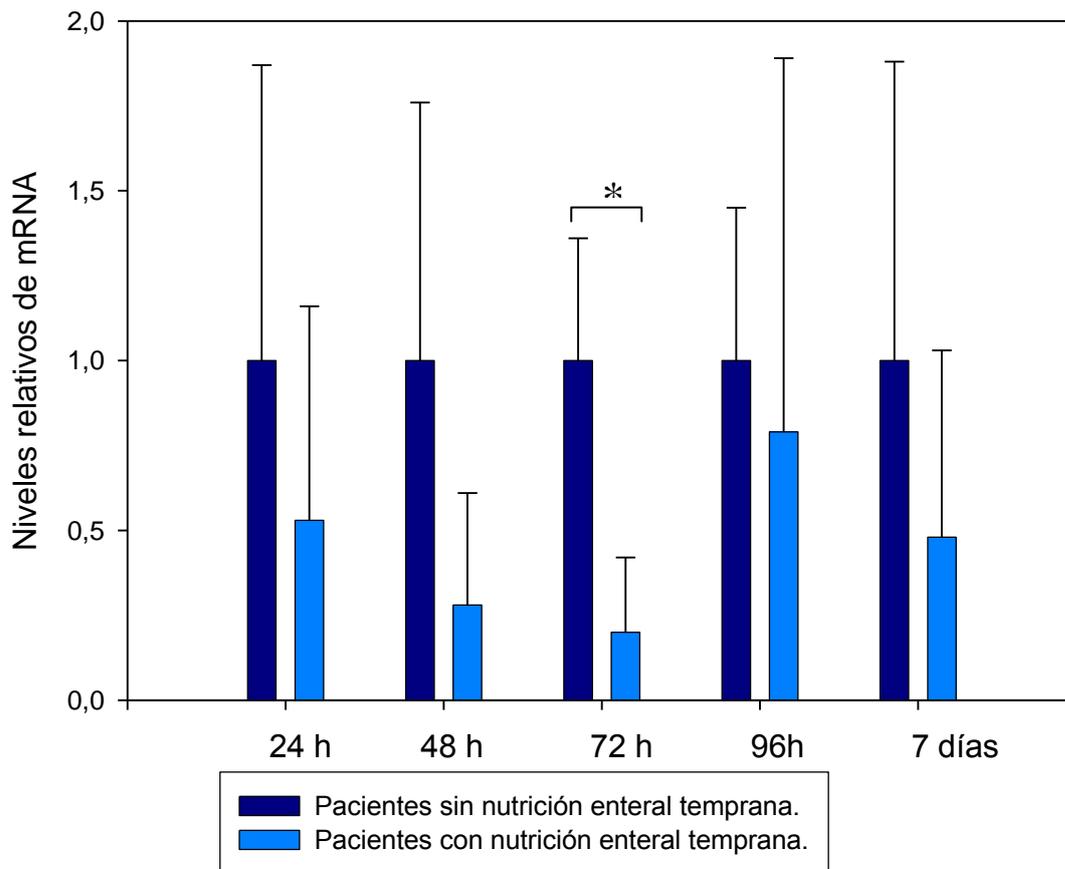
Los amplicones obtenidos por PCR en tiempo real se sometieron a electroforesis horizontal en gel de agarosa al 3%. En la figura 2 se observa

marcador de peso molecular con intervalos de 100 pb hasta 1000 pb en el carril L1; los amplicones de IL-6 (83pb) en los carriles L2-L3, IL-8 (94pb) en los carriles L4-L5 y 18S (114 pb) en los carriles L6-L7, se observa un único amplicón del tamaño esperado para cada gen (Figura 2).



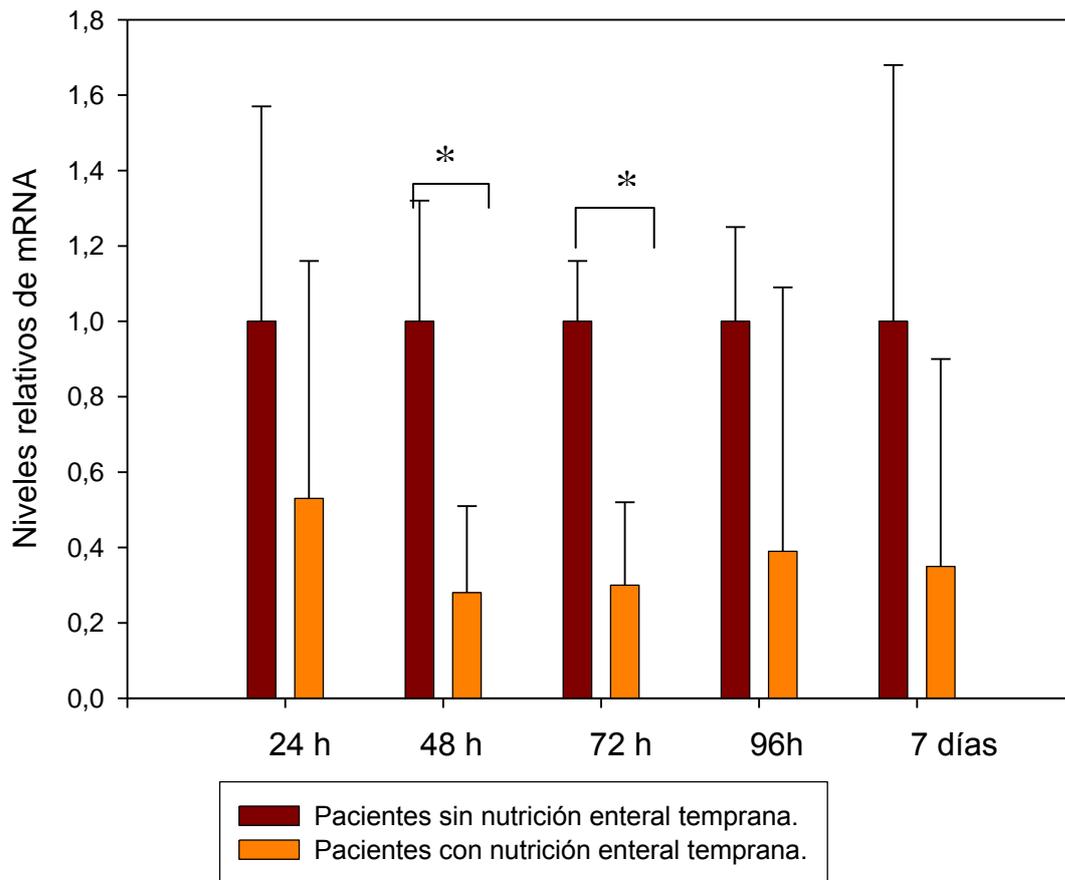
**Figura 2. Producto de amplificación de RT-PCR en tiempo real de los amplicones IL-6, IL-8 y 18S.** En la imagen se observan amplicones que tienen pesos moleculares diferentes, del carril L2 y L3 corresponden a IL-6, del carril L4 y L5 corresponden a IL-8 y en L6 y L7 a 18S. Todos los genes tienen su amplicón del tamaño esperado y solo presentan una banda por carril.

Se encontró una disminución significativa de los niveles de mRNA de la IL-6 del grupo problema comparado con el control como se muestra en la Gráfica 3.



**Gráfica 3. Niveles relativos de mRNA de la IL-6 en leucocitos sanguíneos.** La gráfica muestra la comparación del grupo problema con el testigo. Se detectó un menor número de moléculas mRNA del IL-6 en el grupo sometido a nutrición entérica a las 24 h, con respecto al grupo sin dieta entérica temprana. Cada barra representa, la media  $\pm$  la desviación estándar; prueba de t-student, n=4 controles y 3 problemas (\* $p \leq 0.05$ ).

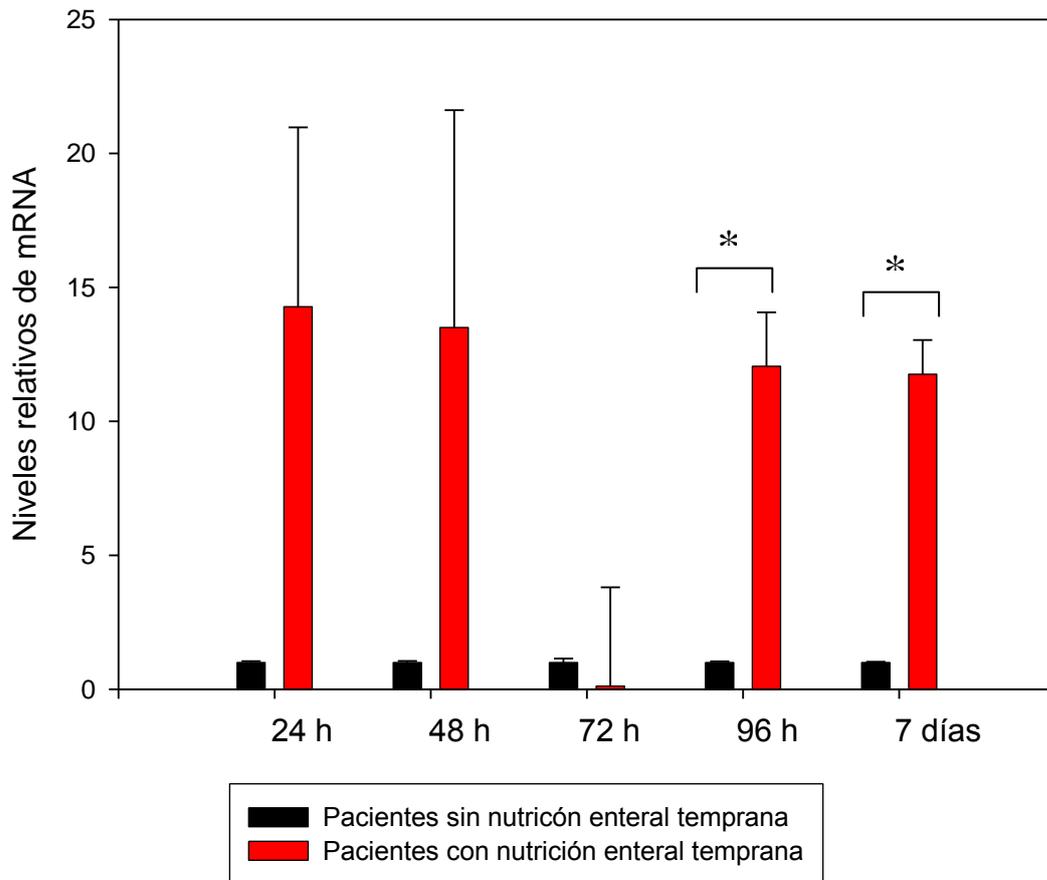
Se encontraron cambios significativos de los niveles de mRNA mensajeros para la IL-8 como se muestra en la Gráfica 4.



**Gráfica 4. Niveles relativos de mRNA de la IL-8 en leucocitos sanguíneos.**

La gráfica muestra la comparación del grupo problema con el grupo testigo. Se detectó un menor número de moléculas mRNA del IL-6 a las 48 h y 72 h en el grupo sometido a nutrición entérica temprana, con respecto al grupo testigo. Cada barra representa, la media  $\pm$  la desviación estándar; prueba de t-student, n=4 controles y 3 problemas (\*p $\leq$ 0.05).

Además de las determinaciones de IL-6 y IL-8 se determinó la expresión genética de la enzima catalasa, encontrándose diferencias importantes como se muestra en la gráfica 5.



**Gráfica 3. Niveles relativos de mRNA de catalasa en leucocitos sanguíneos.** La gráfica muestra la comparación del grupo problema con el grupo testigo. Se detectó un mayor número de moléculas mRNA de este gen a las 96 h y 7 días en el grupo sometido a nutrición entérica temprana, con respecto al grupo testigo. Cada barra representa, la media  $\pm$  la desviación estándar; prueba de t-student,  $n=4$  controles y 3 problemas ( $*p \leq 0.05$ ).

## 8. DISCUSIÓN

En este estudio, de los grupos etarios que fueron evaluados se encontró una mayor incidencia en preescolares, lo que destaca la mayor mortalidad en las edades más bajas de la población pediátrica, atribuida posiblemente a una mayor sensibilidad del cerebro inmaduro a las citotoxinas que se liberan tras el TCE (López A y col 2003) y observando una mayor sobrevida en los pacientes en quien se inicio la NE a las 24 h en comparación a los que se inicio después de las 72 h, concordando con diversos estudios científicos en los que destacan la importancia de la dieta entérica como modulador de la respuesta inmunológica sistémica en pacientes con lesión cerebral (López A y col 2003). Otro factor asociado a la mortalidad fue el grado de la lesión observada en la TAC inicial, principalmente la existencia de edema cerebral. Algunas publicaciones consideran el edema cerebral, en los pacientes pediátricos, como el factor fisiopatológico más importante en la evolución desfavorable de éstos, asociado a secuelas neurológicas de relevancia clínica (López A y col 2003). Estudios clínicos han demostrado que la NEP, administrada en las primeras 48 horas de ingreso, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales en estos enfermos aunque no la mortalidad, salvo en grupos concretos de pacientes, especialmente en enfermos quirúrgicos (García V y col., 2005). La incidencia de infecciones en nuestro estudio fue de un paciente en quien se inicio la NE a las 24 h, en quien se halló más de tres datos tomograficos de TCE, y fue el caso mas severo reportado en nuestro estudio, lo que pudiera haber condicionado esta situación, ya que no se encontró una relación de riesgo para esta variable. Algunos estudios han reportado que los pacientes lesionados complejos con ventilación artificial y sometida a NEP, evidenciaron una menor

mortalidad, menor complicación, menor estadía y menor tiempo de ventilación (Hernández P y col., 2007). En este contexto un PCR secundario a traumatismo tienen muy mal pronóstico, resaltando una disminución de este evento en nuestro estudio en los pacientes sometidos a dieta entérica temprana. La evolución de los pacientes del grupo problema fue por lo general de manera insidiosa, con un mayor tiempo de estancia en la UTIP y días de ventilación mecánica, los pacientes del grupo control evolucionaron de manera rápida a MC disminuyendo por lo tanto los días de estancia en la UTIP y asistencia ventilatoria.

El uso de NEP es hoy por hoy, el mejor método de soporte nutricional en estos enfermos si se individualiza su uso en función de la situación clínica de cada paciente y se realiza mediante una estrategia terapéutica adecuada. (García V y col., 2005). A nuestros pacientes se les brindó una nutrición enteral mínima (Hernández P y col., 2007), ya que el objetivo no es administrar todas las necesidades nutricionales por vía enteral, sino alcanzar un ingreso regular de nutrientes en el intestino delgado y evitar traslocación bacteriana y la atrofia de la mucosa intestinal (Hernández P y col., 2007). Hay modelos experimentales reportan una expresión elevada de citocinas procedentes de linfocitos intestinales, tras una agresión o isquemia y tras la prolongada estimulación de macrófagos da lugar a una excesiva producción de citocinas y a la pérdida de los mecanismos de defensa (García V y col., 2005). La nutrición manejada en este estudio provocó cambios significativos en los niveles del mRNA de los genes IL-6, IL-8 y catalasa, en el primero y segundo observando una disminución de la expresión en el grupo problema posiblemente relacionado con una menor respuesta inflamatoria, debida a una menor traslocación

bacteriana intestinal y a la integridad parcial del sitio efector de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal que tiene amplias interacciones con el sistema nervioso. La IL-6 y la IL-8 son secretadas por fibroblastos y por células endoteliales e inflamatorias. Y su producción es incrementada por factores proinflamatorios que aumentan después de la lesión, tal como el PAF, bradicinina y trombina (Fрати A y col., 2004). La IL-8 esta también involucrada en procesos de regeneración de la reacción inflamatoria al TCE (Gopcevic A y col., 2007). Lo que pudiera explicar el incremento, aunque no de manera significativa, de IL-8 a las 96 h en los pacientes con NEP. Sabemos que tras un TCE, diversas sustancias del interior de las células nerviosas son liberadas al espacio extracelular, LCR y sangre, de tal forma que a mayor gravedad del traumatismo, mayor liberación de estas sustancias y peor pronostico (Boto GR y col., 2004). La catalasa mostró un aumento de su expresión en el grupo problema por lo que pudo disminuir los radicales libres en estos pacientes y en consecuencia mejorar en parte su evolución clínica. Nuestros resultados sugieren que la disminución los niveles relativos de ambas IL, modulado por la NEP, disminuyen la presencia de complicaciones y la mortalidad en los pacientes pediátricos con TCE severo. Un estudio reportado por Kossmann et al. (1997), en una población mayor de pacientes adultos, no se encontró asociación entre los niveles de IL-8 y la mortalidad de los pacientes. Estudios más recientes, Mussack et al. (2002) y Kushi et al. (2003) revelaron altos niveles plasmáticos de IL-8 después de un TCE severo relacionados con resultados neurológicos desfavorables (Gopcevic A y col., 2007).

Se hace necesario por tanto un conocimiento cada vez mejor de la respuesta inmunológica en el SNC durante el trauma cerebral, siendo este sistema junto

con el sistema neuroendocrino los dos pilares fundamentales que protagonizan los eventos fisiopatológicos que se ponen en marcha en el TCE y que determinarán la evolución y el pronóstico de estos enfermos (Chávez G y col. 2005). Debido a la precocidad con que se producen los cambios en la barrera intestinal parece lógico administrar nutrientes intraluminales cuanto antes. Hay evidencia suficiente para afirmar que la NEP, tiene ventajas sobre cualquier otro método nutricional (García V y col., 2005). La administración precoz atenúa la respuesta inflamatoria, disminuye la activación de los polimorfonucleares y tiene efectos beneficiosos sobre el trofismo intestinal, manteniendo la impermeabilidad de la barrera intestinal. Está menos clara la evidencia de sus efectos clínicos. En estudios con grupos homogéneos de pacientes como politraumatizados, quemados y cirugía gastrointestinal parece disminuir la incidencia de infección nosocomial. Este efecto no es tan obvio en poblaciones más heterogéneas de pacientes (García V y col., 2005). La heterogeneidad de los resultados, indica la necesidad de seleccionar una población homogénea para establecer de manera global los efectos de la nutrición con capacidad inmunomoduladora en los pacientes críticos (García V y col., 2005). Sin duda el uso de la NEP es una decisión clínica que debe de tomarse de forma individualizada en cada paciente aquilatando el costebeneficio de la misma (García V y col., 2005). Requiere de un personal debidamente entrenado, tanto para su ejecución como para realizar la vigilancia de este método y el reconocimiento de las complicaciones que pueden presentarse (Hernández P y col., 2007). Su empleo debe formar parte de una estrategia terapéutica que minimicé las complicaciones (García V y col., 2005). Es preciso conocer y analizar todos estos conceptos que determinarán

en definitiva la calidad de vida del paciente con un trauma cerebral, ya que la meta en el tratamiento debe ir dirigida no solo a superar el trauma sino también a lograr una mejor y mayor calidad de vida.

## CONCLUSIONES

1. Existe una disminución en los niveles de expresión genética de la IL-6 y la IL-8 en el grupo de pacientes sometidos a NEP con respecto al grupo testigo.
2. Hay un mayor número de moléculas mRNA de catalasa a las 96 h y 7 días en el grupo sometido a NEP, con respecto al grupo testigo.
3. La NEP disminuyó las complicaciones intrahospitalarias y mejoró la supervivencia de los pacientes con TCE severo.
4. La disminución parcial de los niveles relativos de IL-6 y de IL-8, modulada por la NEP, disminuye la presencia de complicaciones y la mortalidad en los pacientes pediátricos con TCE severo.

Estas conclusiones son limitadas por el número pequeño de pacientes incluidos en este estudio. Por tanto, se propone como siguiente paso ampliar el tamaño de la muestra para obtener datos estadísticamente más representativos.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Baeza HC, Garcia CL, Najera GH, Velásquez AR, Fernández CM.** Trauma en Pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex 2001;58(8):576-88
- **Boto GR, Gómez PA, De la Cruz J, Lobato RD.** Factores pronósticos en el traumatismo craneoencefálico grave. Neurocirugía 2004;15:233-47
- **Braassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Papassotiriou I, Hatzis T.** Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. Pediatr Crit Care Med. 2006;7:55-62.
- **Chavez GO, Belandria MA, Flores ChM, Chacon PM, Hernandez A, Infantes S.** Evaluación del Eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal, Mediante la determinación de Cortisol y Adrenocorticotropa en Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico. Medicrit 2007;4(1):1-6
- **Chávez GO, Flores ChM, Reyes CM, Chávez GR.** Papel de las citoquinas en la Evolución y Pronóstico de los Pacientes con Trauma Cerebral. Medicrit 2005;2(7):149-54
- **Chomczynski, P. and Sacchi, N.** Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol- chloroform. Anal Biochem. 1987;162: 156-59.
- **Falcão AI, Aguilar NJ.** Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. Clinica Science 2004;106:287-92
- **Fрати A, Salvati M, Mainero F, Ippoliti F, Rochchi G, Raco A, Caroli E, Cantore G, Delfini R.** Inflammation markers and risk factors for

recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. *J Neurosurg*;2004;100:24-32

- **García VB, Grau T.** La nutrición enteral precoz en el enfermo grave. *Nutr Hosp* 2005;20(2):1-14
- **Gómez RL, Ramírez M, Martínez CM.** Traumatismo craneoencefálico en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional "1° de octubre" ISSSTE. *Rev Esp Medico-Quirurgicas* 2004;9(2):40-6
- **Gopcevic A, Mazul SB, Marout J, Sekulic A, Antolijak N, Siranovic M, Ivanec Z, Margaritoni M, Bekavac BM, Zarkovic N.** Plasma Interlukin-8 as a Potential Predictor of Mortality in Adult Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:387-93
- **Guidelines for the management of severe traumatic brain injury.** Brain Trauma Foundation. *J Neurotrauma* 2007;24(Supl.1):S-77-S-82
- **Hamdan SG.** Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. *Medicrit* 2005; 2(7):107-48
- **Hernández PW, Chávez PE, Rittoles NA.** Nutrición enteral precoz en el paciente lesionado complejo. *Rev Cub Med Int Emerg* 2007;6(2):740-51
- **Kaetzel CS.** The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol Rev.* 2005;206:83-99.
- **Kinoshita K, Chatzipanteli K, Viarbo E, Truettner JS, Alonso OF, Dalton DW.** Interleukin-1 $\beta$  Messenger Ribonucleic Acid and Protein Levels after Fluid-Percussion Brain Injury in Rats: Importance of Injury Severity and Brain Temperature. *Neurosurgery* 2002;51(1):195-2001

- **Livak KJ and Schmittgen TD.** Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta C_T}$  method. *Methods.* 2001;25: 402-8
- **López AJ, Limiñana CJ, Jiménez BA, Consuegra LIE, Marron SA, González JR.** Traumatismo craneoencefálico pediátrico grave. Factores predoctores de mortalidad. *Med Intensiva* 2003;27(3):155-66
- **López-Herce CJ, Domínguez SP, Rodríguez NA, García SC, Carrillo AA, Calvo MC, Bellón CJ.** Parada cardiorrespiratoria secundaria a traumatismos en niños. Características y evolución. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(5):439-47
- **Luque, J. y Herráez, H.** *Biología Molecular e Ingeniería Genética.* México. Harcourt. 2001, pp.285-288.
- **Mansfield RT.** Severe Traumatic Brain Injuries in Children. *Clin Ped Emerg Med* 2007;8:156-64
- **Marugán de Miguel SJ, Fernandez CM.** Nutrición enteral en pediatría. *Bol Pediatr* 2006;46(Supl.1):100-6
- **Morales L, Fernández C, Camilo R.** *Cirugía: VIII neurocirugía.* Lima: UNMSH, 2002. pp. 1-11
- **Ramirez A, Rojas MJ, Jiménez ST, Sarmiento HA, Murillo NF.** Efectos de la inmunoestimulación en el paciente traumatizado. *Acta Ortopédica Mexicana* 2002;16(5):253-57
- **Yatsiv I, Morganti KC, Perez D, Dinerello CA, Novick D, Rubinstein M, Otto VI, Rancan M, Kassmann T, Redaelli CA, Trentz O, Shohami E, Stahel PF.** Elevated Intracranial IL-18 in Humans and Mice After Traumatic Brain Injury and Evidence of Neuroprotective Effects of IL-18-

Brinding Protein After Experimental Closed Head Injury. J Cereb Blood  
Flow Metab 2002;22(8):971-78

## APENDICE I

### Clasificación de las lesiones cerebrales por la TAC Clasificación del Traumatic Coma Data Bank

Categoría	Definición
Lesión encefálica difusa tipo I (LED I)	TAC normal
Lesión encefálica difusa tipo II (LED II)	Lesión focal pequeña (< 25 ml). Puede incluir fragmentos óseos u otros
	Desplazamiento de la línea media < 5 mm
	Cisternas presentes
Lesión encefálica difusa tipo III (LED III) o <i>swelling</i>	Obliteración de cisternas basales
	Lesión focal pequeña (< 25 ml)
	Desplazamiento de la línea media < 5 mm
Lesión encefálica difusa tipo IV (LED IV) o <i>shift</i>	Desplazamiento de la línea media > 5 mm
	Lesión focal pequeña (< 25 ml)
Lesión encefálica tipo V (LE V)	Masa evacuada por cirugía
Lesión encefálica tipo VI (LE VI)	Masa no evacuada > 25 ml

Volumen craneal < 2 años: 85% del adulto; > 8 años: igual al adulto. TAC: tomografía axial computerizada; TCDB: Traumatic Coma Data Bank.

## APEDICE II

### ESCALA DE COMA GLASGOW- MORLAN PEDIÁTRICA Y ADULTO

(Adaptado y modificado por E. Morales Landeo-2000)

Puntaje	LACTANTE	PREESCOLAR	ESCOLAR	ADULTO
	APERTURA OCULAR Al hablarle o al tacto			
4 3 2 1	Esponánea Al hablarle Al dolor <b>Sin respuesta</b>			
	RESPUESTA MOTRIZ Al hablarle o al tacto			
6 5 4 3 2 1	Adecuada al hablarle Al estímulo cutáneo Defensa al dolor Flexión anormal Extensión anormal <b>Sin respuesta</b>	Adecuada al hablarle Al estímulo cutáneo Defensa al dolor Flexión anormal Extensión anormal <b>Sin respuesta</b>	Adecuada al hablarle Al estímulo cutáneo Defensa al dolor Flexión anormal Extensión anormal <b>Sin respuesta</b>	Adecuada al hablarle Al estímulo cutáneo Defensa al dolor Flexión anormal Extensión anormal <b>Sin respuesta</b>
	RESPUESTA VERBAL Al hablarle o al tacto			
5 4 3 2 1	Sonríe-arrulla-gorguea Llora apropiadamente Grita llanto inadecuado Quejido- Gruñe <b>Sin respuesta</b>	Sonríe- habla Llora - balbucea Grita llanto inadecuado Quejido- Gruñe <b>Sin respuesta</b>	Oraciones adecuadas Frasas adecuadas Palabras inadecuadas Sonidos inespecíficos <b>Sin respuesta</b>	Orientada y conversa Desorientada-confusa Palabras inadecuadas Sonidos inespecíficos <b>Sin respuesta</b>

Esta escala es útil para el diagnóstico, evolución y pronóstico del paciente.

PUNTAJE	GRAVEDAD DEL TEC	
0-3	Muy grave	Fallecen 100%
4-7	Grave	Fallecen 45%
8-11	Moderado	
12-14	Leve	Sobrevive 100%
15	Normal	

### APENDICE III

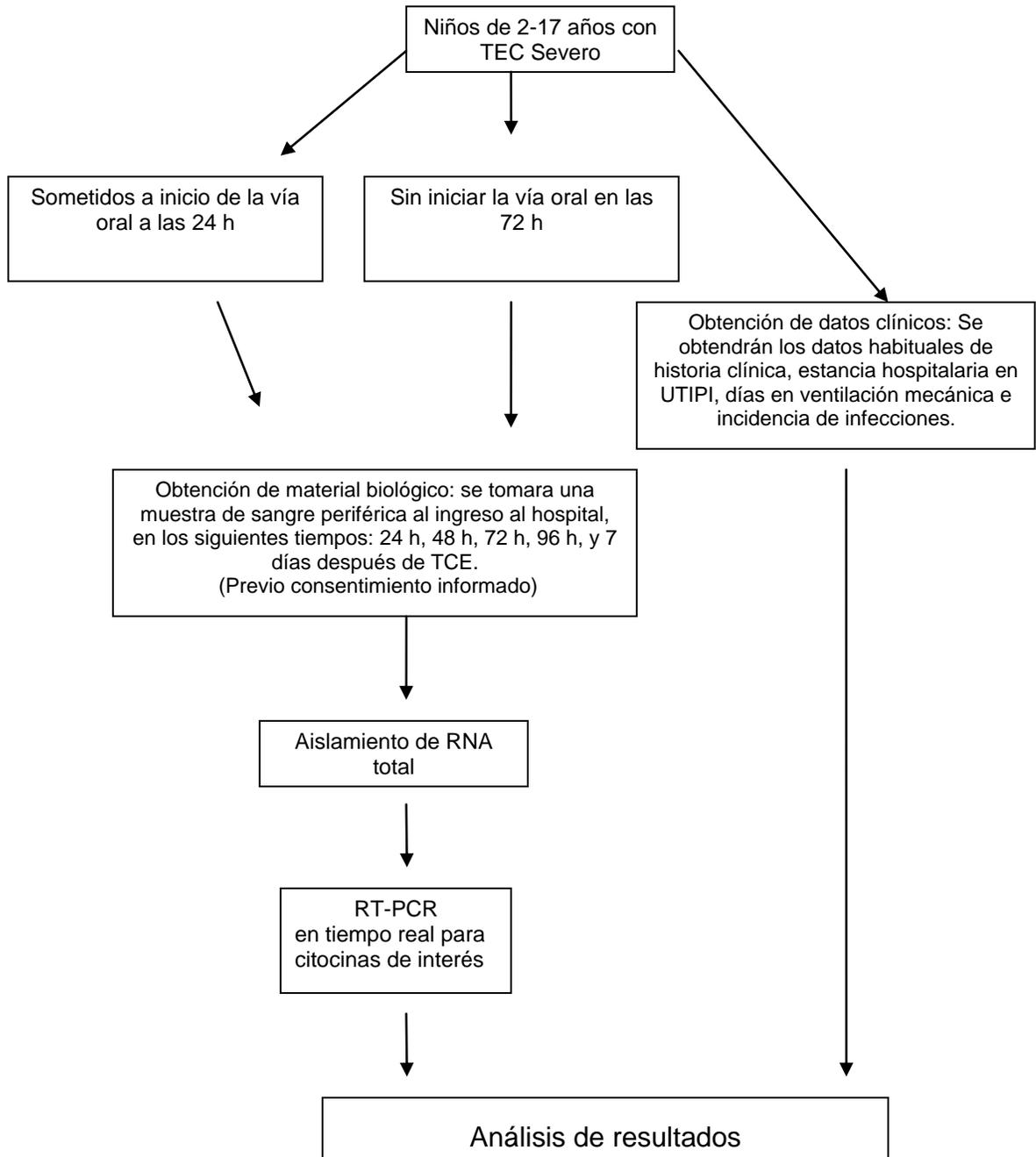
#### ESCALA TOMOGRÁFICA DE FISHER EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Grado	Definición
1	Hemorragia o coágulo no visible
2	Hemorragia linear difusa de grosor < 1mm
3*	Hemorragia o coágulo localizado o difuso de grosor $\geq$ 1mm
4	Hemorragia intraventricular o parenquimatosa

\*Mayor riesgo de vasoespasmo

## APENDICE IV

### DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS



## APENDICÉ V

### CONCENTRADO DE INFORMACIÓN

#### PROTOCOLO NIVELES II EN TCE

Ex PACIENTE \_\_\_\_\_  
NOMBRE: \_\_\_\_\_ SEXO (F) (M) EDAD \_\_\_\_\_  
DX \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ ESTADO \_\_\_\_\_  
NUTRICIONAL \_\_\_\_\_  
FECHA INGRESO \_\_\_\_\_ HORA INGRESO \_\_\_\_\_  
FECHA ACCIDENTE \_\_\_\_\_ HORA ACCIDENTE \_\_\_\_\_  
CAUSA Y LUGAR TCE \_\_\_\_\_

INICIO VIA ORAL (24 HRS) (72HRS)  
FECHA Y HORA: \_\_\_\_\_  
TIPO Y VOLUMEN: \_\_\_\_\_

1ER TOMA INGRESO:	FECHA _____	HORA _____
2DA TOMA 24 HR:	FECHA _____	HORA _____
3ER TOMA 48 HRS	FECHA _____	HORA _____
4TA TOMA 72 HRS:	FECHA _____	HORA _____
5ta TOMA 96 HRS	FECHA _____	HORA _____
6ta TOMA 7 DIAS	FECHA _____	HORA _____

MEDICAMENTOS UTILIZADOS:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ANTIBIOTICOS:  
\_\_\_\_\_

INFECCIONES AGREGADAS:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DIAS DE APOYO VENTILATORIO \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DIAS ESTANCIA ITRAHOSPITALARIA \_\_\_\_\_

DX EGRESO Y EVOLUCIÓN  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

INTERLEUCINAS \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## APENDICE VI

### EJEMPLO DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2008

A quien corresponda.

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. **“EFECTOS DEL INICIO TEMPRANO DE LA VÍA ORAL SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EXPRESIÓN DE CITOCINAS EN NIÑOS CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO SEVERO”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en determinar si el inicio temprano de la nutrición enteral mejoran la evolución clínica de mi paciente

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en tomar muestras sanguíneas y que los riesgos para mi paciente son infección local equimosis, erosiones nasales o esofágicas, molestia nasofaríngea y perforación gastrointestinal infecciones, alteraciones metabólicas, ileo, sobrehidratación, intolerancia a la nutrición estreñimiento, ó diarrea.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios; disminuir los días de sedación, asistencia ventilatoria, infecciones agregadas, así como los días de estancia intrahospitalaria y las secuelas neurológicas.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Jefe de Enseñanza e Investigación de la unidad de atención; DR FRANCISCO E BASULTO LÓPEZ y con el investigador responsable DRA LILIANA CARMINA ITURBIDE ROA R3PM. El Jefe de Enseñanza e Investigación comunicará el evento a la Dirección de Educación e Investigación de la SSDF, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al Cuerpo colegiado competente, para su resolución. Cuando el trastorno se identifique como efecto de la intervención, la instancia responsable deberá atender médicamente al paciente hasta la recuperación de su salud o la estabilización y control de las secuelas así como entregar una indemnización y si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.	
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre del testigo.	Firma.	
Domicilio.	Teléfono	

Nombre del testigo.	Firma.	
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del Investigador responsable. <b>DRA LILIANA CARMINA ITURBIDE ROA R3PM</b>	Firma.	
Domicilio. <b>CALZADA LEGARIA 371, MEXICO NUEVO</b>	Teléfono	<b>552714148 - 55271449</b>

c. c. p. Paciente o familiar

c. c. p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación)

## APENDICE VII

### CUADRO DE VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (forma genérica)	ANÁLISIS/ CONTROL
EDAD	De control	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el accidente	Cuantitativa Continua	Años	Expediente	Medidas tendencia central.
SEXO	De control	Características físicas que determinan el genero del paciente	Cualitativa Nominal	Femenino /Masculino	Expediente	Medidas tendencia central.
ESTADO NUTRICIONAL	De control		Cualitativa Nominal	Eutrofico Desnutrido	Expediente	Medidas tendencia central..
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	De control	Tiempo de evolución desde que sufre el traumatismo y tiempo de llegada a nuestra unidad.	Cuantitativa Continua	Horas	Expediente	Medidas tendencia central. Medidas Dispersión.
PATOLOGIAS AGREGADAS	De control	Pacientes que sufrieron PCR o alguna infección agregada.	Cualitativa Nominal	Traumatismo abdominal, pulmonar, sepsis	Expediente	Medidas tendencia central.
INICIO DE LA	Independiente	Inicio de la vía	Cualitativa	Ingreso, 24,	Expediente	Medidas

NUTRICIÓN ENTERAL		oral con electrolitos sericos y posteriormente progresar a leche entera	Ordinal	48,72, 96 Horas y 7 días		tendencia central.
EVOLUCIÓN CLINICA	Dependiente	Forma en que progresa clínicamente el paciente durante el tiempo de estudio	Cualitativa Nominal	Días en sedación, asistencia ventilatoria, infecciones agregadas, días de estancia en la UTIP	Expediente	Riesgo Relativo
NIVELES DE CITOCINAS	Dependiente	Nivelesde citocinas en diferentes intervalos de tiempo.	Cualitativa Nominal	Niveles de mRNA relativos, presentes o ausentes	Sangre periférica	t-Student

