



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
“LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA”
ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA DE REHABILITACIÓN

“Efectos motores y cognitivos del tratamiento adyuvante con
cerebrolisina en pacientes con secuelas de traumatismo
craneoencefálico sometidos a un programa de rehabilitación,
comparado con un grupo control. Ensayo de la práctica clínica
habitual.”

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A:

Hiram Arontes López

PROFESOR TITULAR

Dr. Daniel David Chávez Arias

TUTOR DE TESIS

Dra. María del Refugio Pacheco Gallegos

Ciudad de México

Febrero 2021





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.

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA.

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DR. DANIEL D. CHÁVEZ ARIAS
PROFESOR TITULAR

DRA. MARÍA DEL REFUGIO PACHECO GALLEGOS
ASESOR CLÍNICO

DR. PAUL CARRILLO MORA
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. JIMENA QUINZAÑOS FRESNEDO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

PORTADA.....	1
ÍNDICE.....	4
RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO.....	6-11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12-17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
RESULTADOS	17-26
DISCUSIÓN	27-28
CONCLUSIÓN.....	28-29
BIBLIOGRAFÍA.....	29-30

RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo entero. En términos de discapacidad, aproximadamente el 40% de pacientes sobrevivientes llega a reincorporarse a una actividad productiva, sin embargo, en su gran mayoría presentan secuelas físicas (parálisis, cefaleas, convulsiones), cognitivas (alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información, déficit de atención, memoria y aprendizaje, alteraciones del lenguaje y de la comunicación, alteraciones de funciones ejecutivas), así como problemas del comportamiento y emocionales. Algunos de los agentes farmacológicos que han demostrado neuroprotección posterior al TCE son: hormona del crecimiento, estatinas, marihuana, betabloqueadores, NAC (N-acetil-L-cisteína), Enzogenol, y cerebrolisina, un inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico. La Cerebrolisina es un fármaco basado en una preparación neuropéptida derivada de proteínas purificadas del cerebro, por lo cual los neuropéptidos constituyen su principio activo farmacológico. La cerebrolisina se clasifica como una droga neurotrófica debido a que presenta características similares a los factores neurotróficos (NTFs) endógenos, ejerciendo sus efectos simultáneamente en dos niveles terapéuticos relacionados fisiológicamente, aunque funcionalmente independientes: la neuro protección y la neuro regeneración (neuroplasticidad y neurogénesis). **Objetivo:** Conocer los efectos del tratamiento adyuvante con cerebrolisina en cuanto a la función motora y cognitiva en un grupo de pacientes con secuelas de TCE que fueron sometidos a un programa de rehabilitación intrahospitalaria, comparado con un grupo control. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo de la práctica clínica habitual, ambispectivo, descriptivo y comparativo. Se incluyeron pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico en etapa subaguda, que recibieron cerebrolisina como tratamiento adyuvante y un programa de rehabilitación de forma hospitalaria y se compararon con un grupo de pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico que recibió un programa de rehabilitación hospitalaria sin cerebrolisina. **Resultados:** Se incluyeron al estudio un total de 20 pacientes de los cuales 11 pertenecieron al grupo de cerebrolisina y 9 al grupo control. Los grupos fueron similares al inicio del estudio, no se encontró diferencia significativa en cuanto a las características sociodemográficas ni clínicas. Los resultados encontrados demuestran, que tanto el Grupo con cerebrolisina, como el Grupo Control tuvieron mejorías estadísticamente significativas en todas las escalas después del tratamiento rehabilitatorio, pero al comparar los resultados entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, en el Grupo Cerebrolisina se encontraron mejores resultados para la Escala de Control de Tronco. **Conclusión:** Ambos grupos presentaron resultados significativos con el tratamiento recibido, sin embargo, no hubo diferencia entre ellos. Al tratarse de un estudio ambispectivo, se pueden presentar una cantidad importante de sesgos con la información recabada; la principal limitación es el tamaño de la muestra para ambos grupos, por lo cual consideramos que se debe de realizar un ensayo clínico aleatorizado y tener un tamaño de muestra suficiente para encontrar resultados más confiables.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Se conoce por registros epidemiológicos que el traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo entero, sin embargo, en nuestro país no se cuenta con datos epidemiológicos exactos, se estima que la máxima incidencia del TCE se presenta en el grupo de edad (15 a 35 años), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (3:1) y se encuentra asociado con mayor frecuencia a los accidentes de tránsito.^{1,2}

En México se estima que el gasto anual que implica el TCE invertido por el Estado corresponde de forma directa a 4.5 billones de pesos y el gasto indirecto es de 33.3 billones de pesos, de acuerdo con lo reportado por E. Matute y Cols. en el 2014.²

En términos de discapacidad, aproximadamente el 40% de pacientes sobrevivientes llega a reincorporarse a una actividad productiva,³ sin embargo, en su gran mayoría presentan secuelas físicas (parálisis, cefaleas, convulsiones), cognitivas (alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información, déficit de atención, memoria y aprendizaje, alteraciones del lenguaje y de la comunicación y alteraciones de funciones ejecutivas), así como problemas conductuales, de los cuales de no recibir un tratamiento rehabilitatorio adecuado, complican su retorno a la integración social y laboral.^{4,5} En estos pacientes, los objetivos de la rehabilitación son mejorar las funciones neurológicas, proporcionar al paciente la mayor independencia posible, prevenir complicaciones y proveer al paciente de un ambiente aceptable para él.⁶

El Traumatismo Craneoencefálico Moderado y Severo representa aproximadamente entre un 15% a 30% de todos los TCE. Con una incidencia para el TCE Moderado y Severo de 15-20 por cada 100 000 habitantes y de 12-14 por cada 100 000 habitantes respectivamente. Los pacientes clasificados, de acuerdo con la Escala de Coma de Glasgow (ECG), en esta categoría demuestran un rango amplio de recuperación, y generalmente no es posible predecirlo en las primeras semanas posteriores al trauma. Por lo que muchos pacientes que tienen durante la etapa aguda y subaguda pronósticos desalentadores pueden presentar una recuperación favorable lo cual les permite desarrollar las actividades de la vida diaria de manera independiente.⁷

El 83% de los pacientes que presentaron un TCE moderado o severo que se reincorpora a sus actividades, continúa presentando alteraciones en el equilibrio y la marcha, lo cual provoca limitaciones para desarrollar con normalidad las actividades de la vida diaria.⁸ Se ha descrito una correlación de las lesiones con su localización y la disfunción neuropsicológica (memoria, atención y habilidades de ejecución) 3 meses posterior a la lesión, lo que nos indica que una recuperación retardada se asocia con cambios estructurales.⁹

En el año 2016, Gregory W.J. Hawryluk y Cols., realizaron una revisión sistemática con el objetivo de poder proporcionar una visión general en la investigación del TCE, así como explicar de manera objetiva porque no es posible traducir de manera eficaz los resultados de estudios previos a la práctica clínica actual. Se encontró que hay ciertos factores que dificultan el estudio y manejo de las variables sobre el TCE, tales como el complejo y poco estudiado proceso de la neuro inflamación, sesgos en diseños metodológicos, la heterogeneidad de los tipos de pacientes que presentan TCE, etc. Esto representa que los estudios previos sean altamente cuestionables, por lo que se sugiere la creación de nuevas escalas con mayor objetividad, el estudio de nuevos agentes terapéuticos y la combinación de estos, así como mejorar la calidad de diseño en los estudios futuros.¹⁰

De acuerdo con la fisiopatología del TCE, se describen dos tipos de lesión principales, la lesión primaria y secundaria. La lesión primaria ocurre al momento del trauma y no puede ser revertida por tratamiento farmacológico. Posteriormente, en cuestión de horas se presenta la lesión secundaria, la cual consiste en una cascada de eventos moleculares interrelacionados que ocurren posterior a la lesión primaria, produciendo un daño directo al sistema nervioso central, el cual puede prolongarse por un largo tiempo. Esta cascada incluye: síntesis excesiva de óxido nítrico y estrés oxidativo, activación de la microglía, inflamación local, alteración de la microcirculación, disfunción de la barrera hematoencefálica y el retraso de los mecanismos de muerte celular; trayendo como consecuencia: necrosis neuronal, apoptosis neuronal, formación de higromas quísticos, desmielinización, así como disrupción y/o alteración morfo funcional de las vías nerviosas.¹¹

Tratamiento con Cerebrolisina

Algunos de los agentes farmacológicos que han demostrado neuroprotección posterior al TCE de acuerdo con lo reportado por Gruenbaum y Cols. en el año 2016, son: hormona del crecimiento, estatinas, marihuana, betabloqueadores, NAC (N-acetil-L-cisteína), Enzogenol, Cerebrolisina, Inhibidor de la sintasa de óxido nítrico.¹² También existe evidencia que sugiere que la administración de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) y la neurotensina, están asociados a mejoras en la recuperación funcional posterior a lesión en el tejido nervioso.¹³ Para nuestro estudio, nos enfocaremos en las características de la cerebrolisina.

La cerebrolisina es un fármaco basado en una preparación neuropéptida derivada de proteínas purificadas del cerebro. Por lo cual los neuropéptidos constituyen su principio activo farmacológico. La cerebrolisina se clasifica como una droga neurotrófica debido a que presenta características similares a los factores neurotróficos (NTFs) endógenos. De acuerdo con lo que se conoce actualmente, la terapia a base de NTFs da como resultado, neuroprotección, al proteger a las

neuronas del daño inmediato y de la necrosis, así como evitar la aparición de procesos de tipo apoptótico; y neuroregeneración, induciendo procesos de neuroplasticidad y neurogénesis en el área del SNC dañada.¹³

Algunos de los neuropéptidos identificados en la cerebrolisina que son similares o idénticos a fragmentos de los NTFs naturales son: CNTF (Factor neurotrófico ciliar), GDNF (Factor neurotrófico derivado de células gliales), IGF-1 (Factor de crecimiento parecido a la Insulina 1) y IGF-2 (Factor de crecimiento parecido a la Insulina 2).¹⁴

La Cerebrolisina protege contra la degradación del citoesqueleto, reduce la formación de edema, mejora la neurogénesis y disminuye la tasa de mortalidad en modelos animales con hipoxia e isquemia.¹⁵ Ejerce sus efectos simultáneamente en dos niveles terapéuticos, relacionados fisiológicamente, aunque funcionalmente independientes: la neuroprotección y la neuroregeneración (neuroplasticidad y neurogénesis). Estos efectos se desencadenan por mecanismos de acción inmediatos y retardados de largo plazo. La respuesta inmediata surge de interacciones con las redes de señalización celular inmediatamente o poco después de que la cerebrolisina es administrada. Por otra parte, la respuesta retardada surge de la estimulación del sistema de defensa endógeno del tejido nervioso. Los mecanismos neuro protectores de la cerebrolisina incluyen, la atenuación de la apoptosis patológica, modulación de la respuesta inflamatoria, reducción de radicales libres y modulación de la actividad de proteínas cinasas (CDK5 y GSK3 β) disminuyendo los niveles de agregados proteicos patológicos.¹⁶

En lo que respecta a los efectos neuroregenerativos, la cerebrolisina ha demostrado que estimula la neuroplasticidad tanto en cultivos celulares como en modelos animales. Por otra parte, la estimulación farmacológica de la neurogénesis es considerada como una herramienta de apoyo potencial en la recuperación de trauma craneoencefálico y/o para mejorar los efectos perjudiciales de trastornos neurodegenerativos.²² Se ha demostrado que la cerebrolisina aumenta la neurogénesis en el giro dentado en modelos de animales.²³ Otro efecto interesante de la cerebrolisina incluye el incremento de la supervivencia neural en condiciones isquémicas.¹³

Todos estos efectos prometedores en la regeneración del tejido neural, y la mejoría clínica y funcional en pacientes con EVC isquémico y enfermedades neurodegenerativas, promueve la hipótesis de su aplicación en el Traumatismo Craneoencefálico.¹³

La cerebrolisina no debe mezclarse en perfusión con soluciones neutras de aminoácidos. Los efectos secundarios no son tan frecuentes y usualmente suelen presentarse como molestias leves y transitorias: agitación (agresividad, insomnio, raramente alucinaciones), confusión, temblores, reacciones alérgicas muy raras (fiebre, reacciones cutáneas, prurito, reacciones vasculares locales, dolor en las extremidades, dolor de espalda, disnea, escalofríos, estado de shock), vértigo, dolor de cabeza, hipertensión o hipotensión, hiperventilación, hipertoniía o hipotoniía, fatiga, depresión, apatía, síntomas

gripales, problemas gastrointestinales (pérdida del apetito, dispepsia, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos), la inyección rápida puede causar sensación de calor, sudoración, mareo, rara vez palpitations o arritmias cardiacas, reacciones en el lugar de la inyección (irritación, prurito, sensación de ardor). Las contraindicaciones son hipersensibilidad al lisado proteico o a los excipientes; en la epilepsia el tratamiento con cerebrolisina puede aumentar la frecuencia de las convulsiones; insuficiencia renal grave o aguda; no hay información disponible sobre la seguridad durante el embarazo y la lactancia en seres humanos, aunque los estudios en animales no encontraron efectos tóxicos.¹⁹

Cerebrolisina es el único fármaco neuroprotector, pleiotrópico multimodal clínicamente disponible con fragmentos de factores neurotrópicos de peso molecular bajo que puede traspasar la barrera hematoencefálica.¹² Por lo cual su administración se puede realizar vía intravenosa.

El tratamiento y el manejo actual del Traumatismo Craneoencefálico principalmente se enfoca en la prevención de lesiones cerebrales secundarias, como lo pueden ser la isquemia, el infarto, y la hidrocefalia; llevándose a cabo con rehabilitación física y cognitiva.¹⁸ Varias cirugías y fármacos han sido utilizados clínicamente en pacientes con TCE con diferentes resultados; sin embargo, ninguno de estos ha demostrado lograr resultados funcionales y una recuperación favorable.²¹

Antecedentes

La cerebrolisina se ha estudiado en poblaciones con diferentes patologías como Alzheimer, enfermedad vascular cerebral en adultos, síndrome de Rett, trastorno de déficit de atención, TCE, parálisis cerebral, con resultados alentadores y seguros.

En el año 2014 se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles por Daia et al., en donde se administró cerebrolisina en 19 pacientes con Traumatismo Craneoencefálico leve, moderado y severo, en una dosis de 10 ml por día por al menos 14 días, dentro de los criterios de inclusión se encontró a pacientes con tiempo de evolución mayor a los 2 meses y medio posterior al TCE. Dentro de los resultados obtenidos, tuvieron mejoras significativas expresadas en el puntaje de la escala FIM, con un valor promedio de 36.53 puntos, en comparación del grupo control que tuvo un incremento promedio de 29.64 puntos en el FIM; sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.²²

Poon et al., están llevando a cabo desde el 2015, un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, donde investigan la seguridad y eficacia de la Cerebrolisina en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico agudo, moderado y severo. Administrándose una dosis de 50 ml/día (30 ml en la mañana y 20 ml por la tarde), por diez días, empezando las primeras

6 hrs posterior al TCE.²⁶ Este estudio conocido como CAPTAIN, será el primero en utilizar un verdadero enfoque multidimensional utilizando una variedad de escalas funcionales para medir la eficacia de la cerebrolisina, dentro de las cuales están: el Índice de Barthel, la escala pronóstica de Glasgow extendida, test de Minimental, Test de colores, Amplitud de dígitos, Finger Tapping Test, Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop, entre otros.²³

Muresanu et al., realizaron un estudio retrospectivo en donde se analizó a 1618 pacientes quienes recibieron cerebrolisina dentro de las primeras 48 hrs después del traumatismo craneoencefálico, incluyendo en el estudio TCE leve, moderado y severo; dentro del estudio se analizaron dos diferentes dosis de cerebrolisina 20 ml/día y 30 ml/día con una duración del tratamiento desde un día hasta 30 días. Los pacientes con TCE leve tuvieron calificaciones promedio de la Escala Pronostica de Glasgow (GOS) significativamente más elevadas tanto en el grupo tratado con 20 ml/día como en el grupo tratado con 30 ml/día de Cerebrolisina (4.80 ± 0.47 y 4.86 ± 0.43 respectivamente), en comparación con el grupo control. En los pacientes con TCE moderado, a los 10 días tuvieron puntajes promedio de GOS significativamente más altos en ambos grupos de tratamiento, 20 ml/día y 30 ml/día de Cerebrolisina (4.12 ± 0.99 y 4.40 ± 0.81 respectivamente) que en el grupo control. Los puntajes promedio de GOS también eran significativamente más altos en el grupo de 30 ml/día de cerebrolisina, tanto para el grupo de TCE moderado y grave.²⁴

Chen et al., valoraron el efecto de la cerebrolisina en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el cual se estudió a un grupo de 17 pacientes, en los cuales se administró 30 ml/día de cerebrolisina por 5 días, obteniendo como resultado mejoría en la recuperación de funciones cognitivas mediante pruebas de screening (Test de Minimental y prueba CASI) realizando las mediciones hasta la semana 12, posterior a la administración del fármaco, encontrándose una diferencia en la prueba CASI de 21.0 ± 20.4 al inicio y a la semana 12, siendo significativamente mayor al grupo control, especialmente se encontró mayor mejoría en la memoria a largo plazo y en el dibujo.³

Khalili, et al., realizaron un estudio de cohorte retrospectivo para valorar la recuperación funcional en 129 pacientes con TCE severo que recibieron tratamiento con cerebrolisina con una dosis de 10 ml/día por 30 días. Encontrándose que la Escala Pronóstica de Glasgow Extendida tuvo un incremento significativo del inicio a los 3 meses (2.06 ± 0.24 y 2.65 ± 1.02 respectivamente) y de los tres meses a los 6 meses (2.65 ± 1.02 y 4.31 ± 2.06 respectivamente). Por lo que los pacientes tratados con cerebrolisina tienen puntajes significativamente mayores de la Escala Pronóstica de Glasgow Extendida en comparación al grupo control, además se demostró que la administración de cerebrolisina se asoció a una menor tasa de mortalidad (12.3 % para el grupo de cerebrolisina y 35.9% para el grupo control) y mejor recuperación posterior a 6 meses de terapia ($p=0.024$).²⁵

Una revisión sistemática y metaanálisis realizado en el 2019 por Ghaffarpasand et al., que reviso ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte, que evaluaran los efectos del tratamiento intravenoso de cerebrolisina en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y severo; se encontró que la administración con cerebrolisina incrementa significativamente el puntaje de la Escala Pronóstica de Glasgow (diferencia media estandarizada= 0.30; 95% IC: 0.18 a 0.42) y disminuye significativamente el puntaje de la Escala de Rankin Modificada (diferencia media estandarizada = -0.29; 95% IC: -0.42 a 0.16). Para el metaanálisis se incluyeron cinco artículos, con un total de 5 685 participantes dentro de los estudios.²⁶

En cuanto se refiere a los efectos de la cerebrolisina sobre el Electroencefalograma, Álvarez et al., estudiaron los cambios en el EEG cuantitativo por un periodo mayor de un año en 39 pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y severo sometidos a una dosis de 30 ml/día de cerebrolisina por cuatro semanas con un total de 20 aplicaciones. Los resultados encontrados demostraron que el tratamiento con cerebrolisina disminuye significativamente la actividad bioeléctrica lenta en el cerebro por medio de la reducción de ondas delta y theta, además de mejorar los puntajes de potencia de actividad de las ondas alfa y beta.²⁷

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos motores y cognitivos del tratamiento adyuvante con cerebrolisina en pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico en etapa subaguda que fueron sometidos a un programa de rehabilitación?

JUSTIFICACIÓN

Una revisión sistemática publicada en el 2016 por Vanderbeken et al., sugiere que el ejercicio, como la terapia física es un método de rehabilitación seguro y no-invasivo, el cual presenta como beneficios la mejora en el funcionamiento motor y cognitivo. Por lo cual se recomienda que el ejercicio terapéutico debe durar por lo menos 30 minutos al día durante 4 semanas.¹⁹

Aparte de la terapia física, se ha demostrado que la cerebrolisina tiene efectos positivos en el aspecto clínico, la actividad bioeléctrica, el desempeño cognitivo y la recuperación funcional durante el proceso de rehabilitación de los pacientes con Traumatismo Craneoencefálico; por lo cual consideramos que el tratamiento en conjunto de estas dos modalidades puede mejorar el tiempo de recuperación funcional de los pacientes con TCE moderado y severo, así como disminuir las secuelas de esta patología.¹²

Por lo tanto, en nuestro instituto los pacientes con TCE realizan terapia física de manera convencional, y basándonos en los resultados que se han tenido con el uso de cerebrolisina en la literatura, pretendemos demostrar que se obtienen mejores resultados sobre la funcionalidad de los pacientes con TCE moderado y severo mediante la administración de cerebrolisina y el programa de terapia intensiva institucional. Valoraremos la efectividad de la cerebrolisina en pacientes

con TCE en una etapa subaguda, difiriendo con la mayoría de los estudios revisados en cuanto al tiempo de aplicación (el primer mes posterior al TCE), además de la dosis aplicada en nuestra institución la cual es diferente a la utilizada en los diversos estudios revisados.

HIPÓTESIS:

El tratamiento con cerebrolisina mejora significativamente la función motora y cognitiva en pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico sometidos a un programa de rehabilitación intrahospitalario en etapa subaguda.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer los efectos del tratamiento adyuvante con cerebrolisina en la función motora y cognitiva, administrado durante 4 semanas en un grupo de pacientes con secuelas de TCE que recibieron un programa de rehabilitación intrahospitalario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar los efectos del tratamiento rehabilitatorio adyuvante con cerebrolisina sobre la función motora y el equilibrio utilizando escalas de valoración previamente validadas.
- Evaluar los efectos del tratamiento rehabilitatorio adyuvante con cerebrolisina sobre la función cognitiva, utilizando la escala de Minimental y la Escala de Funcionamiento Cognitivo de Rancho los Amigos.
- Evaluar los efectos del tratamiento rehabilitatorio adyuvante con cerebrolisina sobre la independencia funcional utilizando escalas previamente validadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizó un ensayo de la práctica clínica habitual, ambispectivo, descriptivo y comparativo.

Descripción del universo de trabajo:

Se incluyeron pacientes con secuelas de traumatismo craneoencefálico, que fueron hospitalizados por un periodo de 4 semanas en el servicio de rehabilitación de TCE que recibieron tratamiento adyuvante con cerebrolisina, del año 2010 al 2019 y se compraron con un grupo control.

Criterios de inclusión grupo cerebrolisina:

- Pacientes de cualquier género (masculino o femenino)
- Pacientes mayores de 17 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de secuelas de TCE.
- Pacientes a los cuales la causa de la discapacidad este claramente asociada al TCE, que presenten un puntaje de 3 o 4 en la escala pronóstica de Glasgow
- Tiempo de evolución desde la lesión de 1 a 12 meses al momento de la hospitalización
- Pacientes que permanecieron hospitalizados para rehabilitación durante 4 semanas
- Pacientes que durante el tiempo de hospitalización recibieron un programa intensivo de terapia física y ocupacional
- Pacientes que recibieron cerebrolisina en una dosis de 50 ml/semana por 4 semanas

Criterios de inclusión grupo control:

- Pacientes de cualquier género (masculino o femenino)
- Pacientes mayores de 17 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de secuelas de TCE.
- Pacientes a los cuales la causa de la discapacidad este claramente asociada al TCE, que presenten un puntaje de 3 o 4 en la escala pronóstica de Glasgow
- Tiempo de evolución desde la lesión de 1 a 12 meses al momento de la hospitalización
- Pacientes que permanecieron hospitalizados para rehabilitación durante 4 semanas
- Pacientes que durante el tiempo de hospitalización recibieron un programa intensivo de terapia física y ocupacional

Criterios de exclusión grupo cerebrolisina:

- Pacientes en los que la causa de la discapacidad no esté claramente demostrada como asociada con TCE.
- Pacientes que presenten algún otro estado patológico distinto al TCE o previo al TCE que afectó su proceso de rehabilitación o el desempeño en las evaluaciones funcionales (discapacidad intelectual previa, amputaciones, PC, TCE previo, EVC, etc.).
- Pacientes que hayan sido tratados previamente con cerebrolisina.
- Pacientes en estado vegetativo o mínimo estado de conciencia.
- Pacientes que estuvieron en tratamiento con fármacos de efectos neuroprotectores o nootrópicos (citicolina, amantadina, memantina, eritropoyetina, piracetam, piritinol y meclosulfonato) antes o durante de recibir el tratamiento con cerebrolisina.

Criterios de exclusión grupo control:

- Pacientes en los que la causa de la discapacidad no esté claramente demostrada como asociada con TCE.
- Pacientes que presenten algún otro estado patológico distinto al TCE o previo al TCE que afectó su proceso de rehabilitación o el desempeño en las evaluaciones funcionales (discapacidad intelectual previa, amputaciones, PC, TCE previo, EVC, etc.).
- Pacientes que hayan sido tratados previamente con cerebrolisina.
- Pacientes en estado vegetativo o mínimo estado de conciencia.
- Pacientes que estuvieron en tratamiento con fármacos de efectos neuroprotectores o nootrópicos (citicolina, amantadina, memantina, eritropoyetina, piracetam, piritinol y meclosulfonato) antes o durante el periodo de hospitalización.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que por cualquier causa no hayan completado el periodo de hospitalización o el tratamiento con cerebrolisina a la dosis establecida.

Procedimiento:

De acuerdo con la revisión del expediente clínico electrónico, se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se llevó a cabo la recolección de datos, de acuerdo con las variables estudiadas. Se realizó la recolección de los resultados de las escalas en dos ocasiones, la primera utilizando la nota de ingreso a hospitalización (antes de la administración de cerebrolisina) y la segunda con la nota de egreso a hospitalización (que corresponde al término de la dosis de 50 ml/semana de cerebrolisina durante cuatro semanas). Posteriormente se formó un grupo

control, que consistió en aquellos pacientes que recibieron tratamiento rehabilitatorio integral de forma hospitalaria que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, excepto la administración de cerebrolisina.

Descripción de las variables estudiadas:

Variables dependientes:

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Independencia funcional	Capacidad de desempeñar las funciones relacionadas con la vida diaria, recibiendo poca o ninguna ayuda de los demás.	Escala de independencia funcional (FIM) Puntaje: 18-126	Cuantitativa
Independencia funcional	Capacidad de desempeñar las funciones relacionadas con la vida diaria, recibiendo poca o ninguna ayuda de los demás.	Escala de Barthel Puntaje: 0-100	Cuantitativa
Nivel de funcionamiento cognitivo	Evaluación del estado cognitivo, conductual y la interacción con el medio	Escala de Rancho Los Amigos Nivel 1-8	Cuantitativa
Control de tronco	Evaluación de la capacidad de control de tronco	Escala de control de tronco Puntaje 0-100	Cuantitativa
Equilibrio	Evaluación del equilibrio estático y dinámico	Escala de equilibrio de Berg Puntaje 0-56	Cuantitativa
Función cognoscitiva general	Conjunto de funciones psicológicas superiores de atención, memoria de trabajo, memoria verbal, aprendizaje y funciones ejecutivas.	Minimental State Examination (MMSE) Puntaje: 0-30	Cuantitativa

Variables independientes relacionados con el individuo:

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Edad cronológica al momento de la evaluación	Años	Cuantitativa continua
Genero	Condición biológica de hombre o mujer	Masculino /Femenino	Cualitativa Nominal
Lateralidad manual	Extremidad superior que utiliza para la escritura	Diestro/Zurdo	Cualitativa nominal
Escolaridad	Número de años de estudio formal a partir de educación básica	Años	Cuantitativa Continua
Antecedentes patológicos	Antecedentes de otras enfermedades importantes	Diabetes, hipertensión, dislipidemia, neumopatías, cardiopatías, insomnio, ronquido, hipersomnia diurna	Cualitativa Nominal
Toxicomanías previas	Uso de drogas	Alcoholismo, marihuana, etc.	Cualitativa Nominal
Tratamiento Farmacológico	Fármacos que este ingiriendo el paciente ya sea por alguna patología crónica o relacionado con el traumatismo craneoencefálico	Tipo de fármacos (antihipertensivos, antipsicóticos, anticomiciales, ansiolíticos, etc.)	Cualitativa nominal
Número de fármacos ingeridos	Número total de medicamentos que el paciente este ingiriendo	Número de fármacos	Cuantitativa

Variables independientes relacionadas con la lesión neurológica:

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Tiempo de evolución de la lesión	Tiempo desde el TCE hasta la hospitalización	Número de días	Cuantitativa
Mecanismo de lesión del TCE	Causa o mecanismo que motivó el traumatismo craneoencefálico	Accidente automovilístico, armas de fuego, caídas, agresiones, atropellamiento, descarga eléctrica	Cualitativa nominal
Tratamiento neuroquirúrgico	Requerimiento de tratamiento neuroquirúrgico en el estado agudo del TCE	Si/No	Cualitativa nominal
Tipo de tratamiento neuroquirúrgico	Descripción del procedimiento neuroquirúrgico que se haya realizado	Tipo de cirugía realizada	Cualitativa nominal

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Tiempo de evolución de la lesión	Tiempo desde el TCE hasta la hospitalización	Número de días	Cuantitativa
Localización de la lesión cerebral	Localización neuroanatómica de la lesión cerebral	Lugar de la lesión	Cualitativa nominal
Nivel de discapacidad por TCE	Evaluación pronóstica de acuerdo con el grado de discapacidad que ocasiona las secuelas de TCE	Escala pronóstica de Glasgow Puntaje 1-5	Cuantitativa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

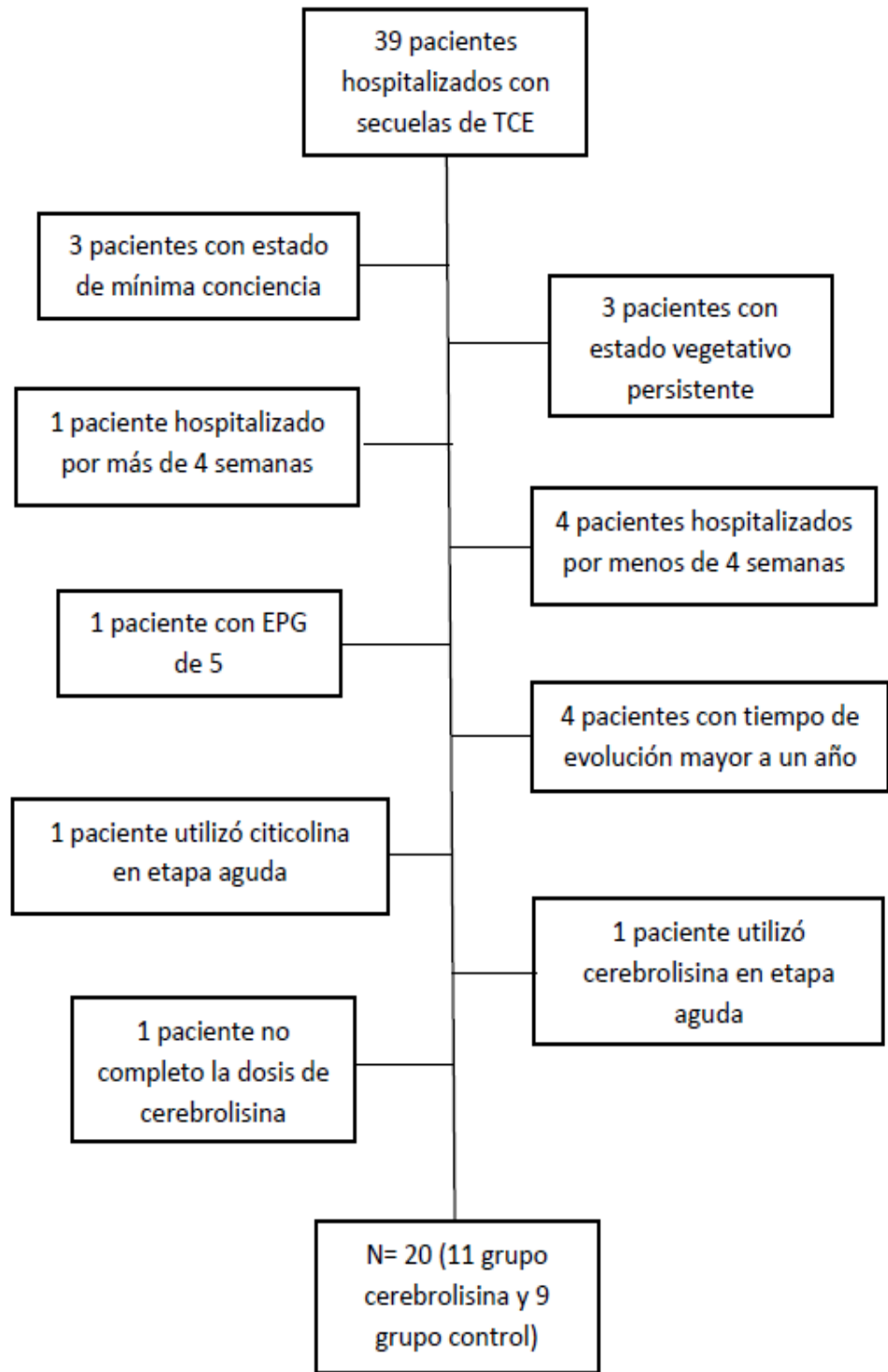
En primera instancia para la descripción de la muestra de pacientes se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión como promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas, así como porcentajes y proporciones para las variables cualitativas; en segundo término se realizó un análisis para establecer diferencias entre los grupos, para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de student para variables independientes, y para las variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher. Posteriormente se realizó un análisis univariado para establecer diferencias antes y después del tratamiento con cerebrolisina; para esto primero se realizó un análisis de normalidad usando la prueba de Shapiro Wilk, para posteriormente aplicar una diferencia de medias utilizando T de Student. Se consideraron los resultados estadísticamente significativos aquellos con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 39 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados por traumatismo craneoencefálico del 2010 al 2019, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 19 pacientes: tres pacientes por diagnóstico de estado de mínima conciencia y tres más por estado vegetativo persistente; cuatro pacientes tenían un tiempo de evolución posterior al trauma mayor de un año al momento de hospitalización; cuatro pacientes estuvieron hospitalizados por un tiempo menor de 4 semanas y un paciente permaneció hospitalizado por un tiempo mayor a las 4 semanas; un paciente tuvo al ingreso una calificación de 5 en la escala pronóstica de Glasgow; dos pacientes recibieron tratamiento con fármacos neurotrópicos en la etapa aguda (uno con cerebrolisina y otro con citicolina), y un paciente no completo las cuatro dosis de cerebrolisina.

Se incluyeron al estudio un total de 20 pacientes de los cuales 11 pertenecieron al grupo de cerebrolisina y 9 al grupo control (Figura 1).

Figura 1. Total, de expedientes clínicos revisados y motivo de exclusión de los



Se recolectó la información de los dos grupos de acuerdo con las variables estudiadas. Los grupos fueron similares al inicio del estudio, no se encontró diferencia significativa en cuanto a las características sociodemográficas ni clínicas, como lo podemos observar en las tablas 1 y 2.

En lo que respecta a las características sociodemográficas, el grupo cerebrolisina estuvo conformado por 10 (90.9%) hombres y 1 (9.09%) mujer, con una media de edad de 26.4 años (rango de edad entre 19 -43 años). 10 (90.9%) pacientes con lateralidad derecha y 1 (9.09%) con lateralidad izquierda. En cuanto a la escolaridad tuvieron un promedio de 9.4 años de estudio (rango entre 6-16 años de estudio).

El grupo control se conformó por 8 (88.8%) hombres y 1 (11.1%) mujer, con edad media de 28 (rango entre 17 – 61 años). Ocho (88.8%) pacientes lateralidad derecha y 1 (11.1%) paciente lateralidad izquierda. El promedio del número de años de estudio fue de 10.2 (rango entre 6 – 17 años de estudio).

Tabla 1. Características sociodemográficas del grupo cerebrolisina y grupo control

Variables	Grupo		p
	Cerebrolisina (n = 11)	Control (n = 9)	
Género			
- Masculino	10 (90.9%)	8 (88.8%)	1.000
- Femenino	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1.000
Edad	26.4 ± 8.9	28 ± 13.8	0.777
Lateralidad			
- Derecha	10 (90.9%)	8 (88.8%)	1.000
- Izquierda	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1.000
Escolaridad (no. Años)	9.4 ± 3.04	10.2 ± 3.03	0.228

Tabla 2. Características clínicas del grupo cerebrolisina y grupo control

Variables	Grupo		p
	Cerebrolisina (n = 11)	Control (n = 9)	
Escala pronóstica de Glasgow			
3	2 (18.1%)	5 (55.5%)	0.160
4	9 (81.8%)	4 (44.4%)	0.160
Antecedentes patológicos			
- Epilepsia	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1.000
- Otras	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1.000
Tiempo de evolución de la lesión (Número de días)	123.7 ± 54.2	180.6 ± 111.9	0.153
Tratamiento farmacológico			
-Si	7 (63.3%)	8 (88.8%)	0.553
-No	4 (36.3%)	1 (11.1%)	
Tipo de Tratamiento farmacológico			
- Anticomiales	5 (45.4%)	5 (55.5%)	1.000
- Antidepresivos	--	1 (11.1%)	0.450

-Otros	4 (36.3%)	5 (45.5%)	1.000
Número de fármacos	1.5 ± 1.9	1.7 ± 1.3	0.849
Toxicomanías			
- Alcoholismo	8 (72.2%)	4 (44.4%)	0.362
- Tabaquismo	6 (54.5%)	5 (55.5%)	1.000
- Marihuana	4 (36.3%)	2 (22.2%)	0.374
- Cocaína	3 (27.2%)	1 (11.1%)	0.591
- LSD	--	1 (11.1%)	0.450
- Inhalantes	2 (18.8%)	--	0.479
Mecanismo de lesión			
- Accidente de tránsito	4 (36.3%)	2 (22.2%)	0.642
- Atropellamiento	2 (18.1%)	1 (11.1%)	1.000
- Golpe	2 (18.1%)	1 (11.1%)	1.000
- Caídas	1 (9.09%)	3 (33.3%)	0.285
- HPAF	1 (9.09%)	2 (22.2%)	0.566
- HPAB	1 (9.09%)	---	1.000
Tratamiento neuroquirúrgico			
- Si	3 (27.2%)	4 (44.4%)	0.472
- No	8 (72.7%)	6 (66.6%)	
Tipo de tratamiento neuroquirúrgico			
- Craneotomía	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1.000
- Drenaje	1 (9.09%)	--	1.000
- Craneotomía + drenaje	1 (9.09%)	3 (33.3%)	0.285
Localización de la lesión por TAC			
-Frontal	7 (63.6%)	6 (66.6%)	1.000
-Parietal	6 (54.5%)	3 (33.3%)	0.406
-Temporal	4 (36.3%)	3 (33.3%)	1.000
-Occipital	--	3 (33.3%)	0.074
-Tronco encefálico	2 (18.1%)	--	0.479
-Cerebelo	1 (9.09%)	--	1.000
-Tálamo	1 (9.09%)	--	1.000
FIM al ingreso	92.5 ± 38.8	73.2 ± 27.8	0.581
Barthel al ingreso	71.3 ± 37.2	51.6 ± 29.8	0.228
Escala de Rancho los Amigos al ingreso	6.3 ± 1.2	5.7 ± 0.6	0.233
Escala de control de Tronco al ingreso	78.1 ± 38.2	78.6 ± 29.8	0.976
Escala de Berg al ingreso	33.1 ± 22.3	25.3 ± 18.6	0.412
MMSE al ingreso	19.9 ± 8.1	22.5 ± 8.6	0.490

*HPAF: Herida por arma de fuego

*HPAB: Herida por arma blanca

*MMSE: escala de Minimental

Para la escala pronóstica de Glasgow en el grupo cerebrolisisina, 2 (18.1%) pacientes tuvieron una calificación de 3, y 9 (81.8%) pacientes tuvieron una calificación de 4. En cuanto al grupo control, 5 (55.5%) pacientes tuvieron 3, y 4 (44.4%) pacientes 4.

En lo que respecta a los antecedentes patológicos de importancia solo dos pacientes (uno por grupo) tenían diagnóstico de epilepsia, otra patología reportada que se encontró en el grupo control fue la de neumopatía (1 paciente), y para el grupo de cerebrolisina un paciente presentó fractura de radio y fémur secundario al accidente de tránsito que causo el traumatismo craneoencefálico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, para el grupo cerebrolisina, 5 (45.4%) pacientes estuvieron en tratamiento con anticomiciales al momento de la hospitalización y 4 (36.3%) pacientes con otro tipo de fármacos como paracetamol, AINES, etc.; 3 pacientes estuvieron en tratamiento únicamente con anticomiciales, 2 pacientes con anticomiciales más otro tipo de fármaco, y 2 pacientes en tratamiento con otro tipo de fármacos (uno con paracetamol más diclofenaco, y el otro paciente con vitamina B, vitamina D y multivitamínicos); la media del número de fármacos ingeridos por paciente fue de 1.5 (con un rango entre 0-6 fármacos).

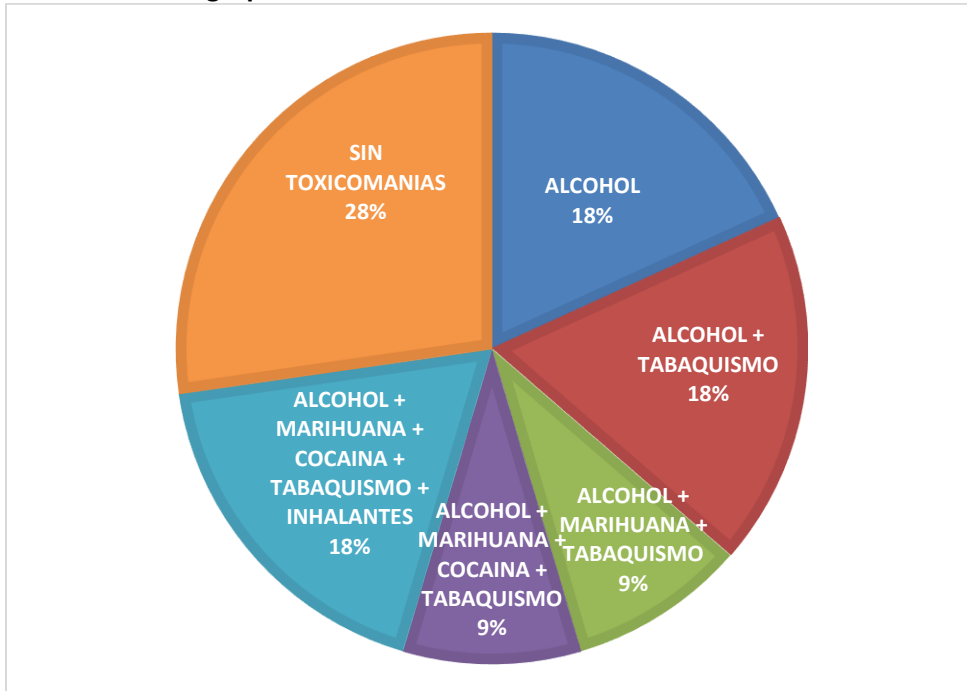
Para el grupo control, 5 (55.5%) pacientes estuvieron en tratamiento con anticomiciales, un (11.1%) paciente con antidepresivos y 5 pacientes en tratamiento con otro tipo de fármacos (paracetamol, antihipertensivos, omeprazol, enoxaparina, etc.). Dos pacientes estuvieron en tratamiento únicamente con anticomiciales, 3 pacientes con anticomiciales más otro fármaco, y 2 pacientes en tratamiento con otros fármacos. El paciente que estuvo en tratamiento con antidepresivos, el fármaco utilizado fue sertralina únicamente. El promedio de número de fármacos usados por paciente fue de 1.7 (con un rango entre 0-4 fármacos).

Para las toxicomanías, en el grupo de cerebrolisina, 8 (72.2%) pacientes reportaron alcoholismo previo al TCE, 6 (54.5%) pacientes tabaquismo, 4 (36.3%) consumo de marihuana, 3 (27.2%) pacientes consumo de cocaína y 2 (18.8%) pacientes uso de inhalantes. Dentro del grupo de cerebrolisina 3 pacientes no reportaron toxicomanías, 2 pacientes tenían únicamente una toxicomanía (alcoholismo) y 6 pacientes presentaban dos o más. La distribución de las toxicomanías para el grupo de cerebrolisina se explican en la tabla 4 y en la figura 2.

Tabla 4. Toxicomanías por grupo

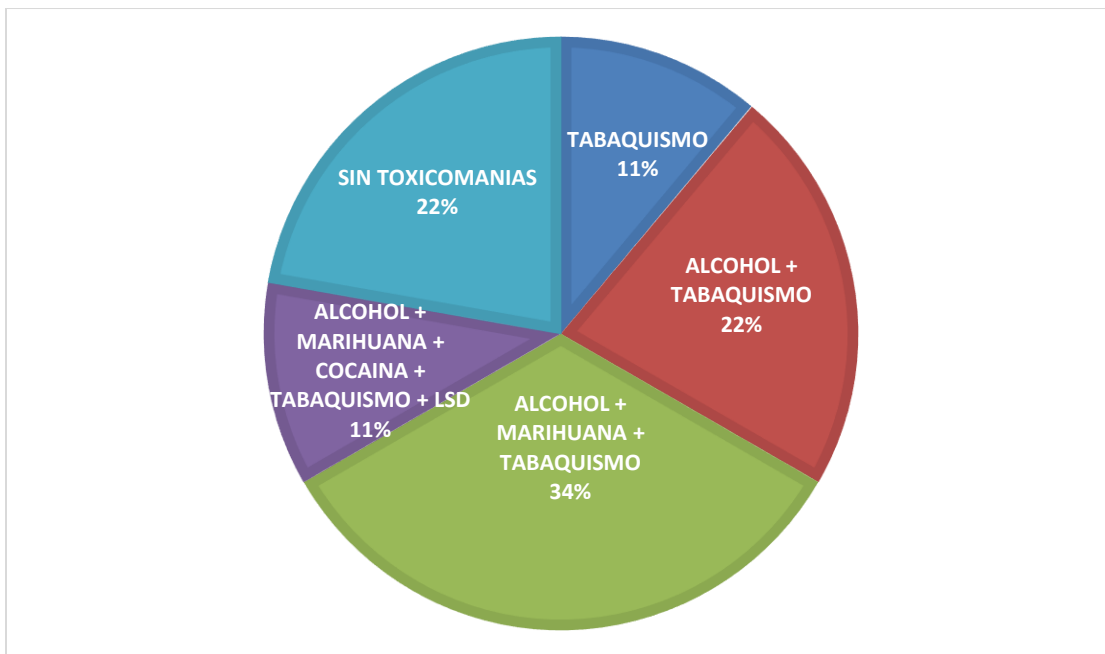
Variables	Grupo		p
	Cerebrolisina (n = 11)	Control (n = 9)	
Pacientes sin toxicomanías	3 (27.2%)	2 (18.1%)	1.000
Pacientes con una toxicomanía	2 (18.1%)	1 (11.1%)	1.000
Pacientes con dos o más toxicomanías	6 (54.5%)	6 (66.6%)	0.670

Figura 2. Distribución toxicomanías grupo cerebrolisina



En el grupo control, 4 (44.4%) pacientes tenían antecedente de alcoholismo, 5 (55.5%) pacientes con tabaquismo, 2 (22.2%) pacientes consumo de marihuana, 1 (11.1%) paciente consumo de cocaína y 1 (11.1%) paciente uso de LSD. Dos pacientes dentro del grupo control no tenían toxicomanías, 1 paciente solo tenía una toxicomanía (tabaquismo) y 6 pacientes tenían dos o más. La distribución de las toxicomanías del grupo control se resumen en la tabla 4 y la figura 3.

Figura 3. Distribución de toxicomanías en grupo control



En cuanto al mecanismo de lesión, en el grupo de cerebrolisina, en 4 (36.3%) pacientes el trauma se debió a un accidente de tránsito, 2 (18.1%) pacientes a atropellamiento, 2 (18.1%) pacientes por golpe (agresión de terceras personas), para las caídas, heridas por arma de fuego y por arma blanca correspondió a un (11.1%) paciente por cada uno. Para el grupo control, 2 (22.2%) pacientes la causa del TCE fue accidente de tránsito, 3 (33.3%) pacientes por caídas, 2 (22.2%) pacientes por herida de arma de fuego, y para atropellamiento y golpe tuvieron un (11.1%) paciente cada uno.

En lo que se refiere al tratamiento neuroquirúrgico, 3 (27.2%) pacientes fueron tratados quirúrgicamente en el grupo cerebrolisina y cuatro (44.4%) pacientes para el grupo control. Dentro del tipo de tratamiento quirúrgico, los procedimientos realizados fueron: craneotomía, drenaje y craneotomía más drenaje. En el grupo de cerebrolisina, se realizaron los tres procedimientos en una ocasión. En el grupo control, tres pacientes fueron sometidos a una craneotomía más drenaje, y solo un paciente recibió craneotomía.

Para la variable de la localización de la lesión, en el grupo de cerebrolisina 5 (45.4%) pacientes presentaron lesión en un solo sitio de acuerdo con los reportes de los estudios de imagen (TAC o RMN) y 6 (54.5%) pacientes tuvieron lesión en dos o más sitios. Para el grupo control solo un (11.1%) paciente presentó lesión en un lóbulo, y 7 (77.7%) pacientes fueron reportados con lesión en dos o más sitios (Tabla 5). En cuanto a los lóbulos cerebrales más afectados en el grupo cerebrolisina, se reportó lesión en el lóbulo frontal en 7 (63.6%) pacientes, en el parietal en 6 (54.5%) pacientes y en el temporal en 4 (36.3%) pacientes; los sitios menos afectados fueron el tronco encefálico reportado en dos (18.1%) pacientes, el cerebelo y el tálamo afectados en una ocasión cada uno. En cuanto al grupo control, el lóbulo frontal fue el más afectado, el cual se encontró lesionado en 6 (66.6%) pacientes, seguido por el lóbulo parietal, temporal y occipital los cuales se encontraron afectados en 3 (33.3%) pacientes cada uno. En las figuras 4 y 5 podemos observar la distribución específica del sitio anatómico de la lesión, de acuerdo con el grupo.

Tabla 5. Pacientes con uno o más sitios de lesión.

Variables	Grupo		p
	Cerebrolisina (n = 11)	Control (n = 9)	
Pacientes con lesión en 1 sitio	5 (45.4%)	1 (11.1%)	0.157
Pacientes con lesión en dos o más sitios	6 (54.5%)	7 (77.7%)	0.374

Figura 4. Distribución localización de la lesión en grupo cerebrolisina

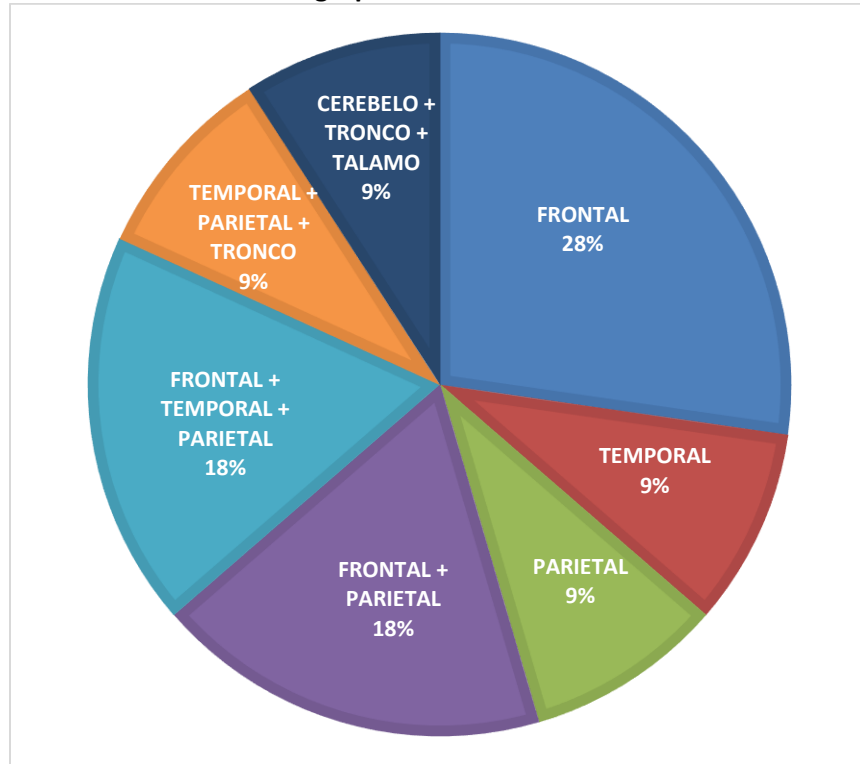
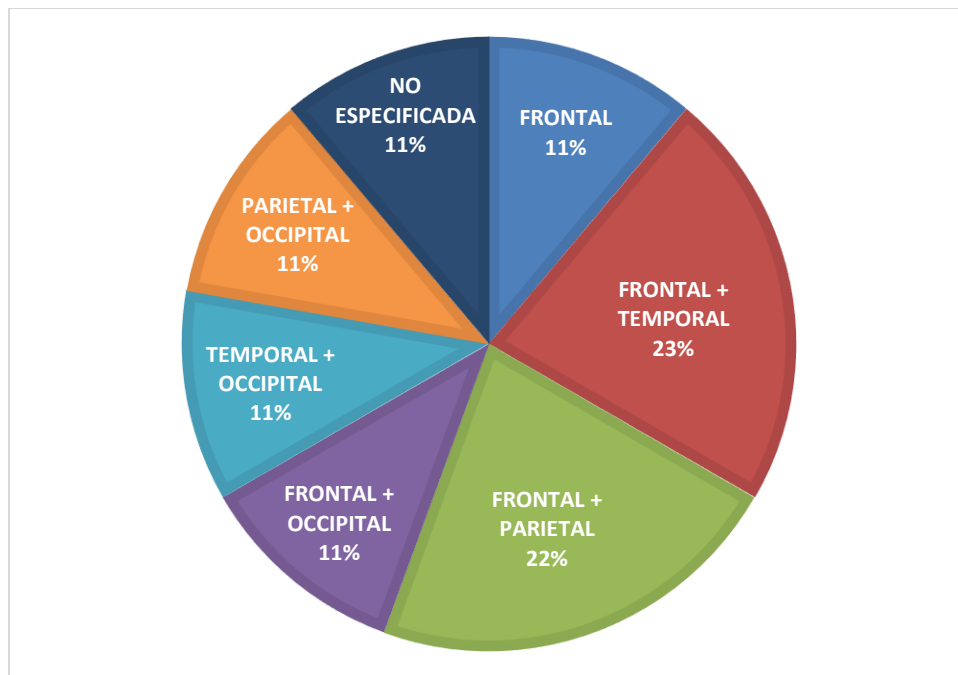


Figura 5. Distribución localización de la lesión en grupo control



En la tabla 6 se muestra los resultados obtenidos de las escalas independientemente de si recibieron cerebrolisina o no, encontrándose que hubo una mejoría estadísticamente significativa para todas las escalas ($p < 0.005$).

Tabla 6. Resultados de las escalas de valoración funcional en todos los pacientes

Escola		Media	DE	p
FIM	Ingreso	83.8	± 34.9	0.001
	Egreso	98.5	± 29.7	
Barthel	Ingreso	62.5	± 34.7	0.001
	Egreso	73.5	± 30	
Escala Rancho los Amigos	Ingreso	6.1	± 1.07	0.001
	Egreso	6.45	± 1.05	
Escala de Control de Tronco	Ingreso	78.4	± 33.8	0.001
	Egreso	90.4	± 23.5	
Escala de Equilibrio de Berg	Ingreso	29.6	± 20.6	0.001
	Egreso	38.9	± 19.5	
MMSE	Ingreso	21.1	± 8.2	0.001
	Egreso	25.7	± 4.3	

En cuanto a los resultados obtenidos para las escalas de valoración funcional por grupo, encontramos para la escala de independencia funcional FIM, una media al ingreso hospitalario de 92.5 y de 105.1 al egreso para el grupo de pacientes tratados con cerebrolisina; en el grupo control el puntaje promedio al ingreso fue de 73.2 y al egreso de 90.3. Para la escala de Barthel la media obtenida en el grupo cerebrolisina al ingreso fue de 71.3, y la media al egreso resultó de 78.6; para el grupo control los promedios del puntaje fueron, 51.6 para el ingreso y de 67.2 para el egreso. La escala de Rancho Los Amigos tuvo una media al ingreso de 6.3 y de 5.7 para el grupo cerebrolisina y el grupo control respectivamente; para el egreso el grupo cerebrolisina tuvo una media de 6.5 y para el grupo control la media fue de 6.3. Para los promedios obtenidos en la escala de control de tronco, el grupo cerebrolisina tuvo 78.1 al ingreso y de 90.8 al egreso; para el grupo control la media al ingreso fue de 78.6 y la del egreso de 90. Para la escala de Equilibrio de Berg, el grupo cerebrolisina tuvo una media al ingreso de 33.1 y 42.3 al egreso; para el grupo control la media al ingreso fue de 25.3 y al egreso de 34.6. En cuanto al MMSE se obtuvo una media al ingreso de 19.9 y de 22.5 para el grupo cerebrolisina y control respectivamente; las medias al egreso fueron 22.5 y 26.8 para el grupo cerebrolisina y control respectivamente.

En la tabla 7 podemos observar los resultados obtenidos de las escalas por grupo, así como el análisis de las mejorías, encontrándose una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.005$) al egreso en todas las escalas en ambos grupos.

Tabla 7. Resultados de las escalas al ingreso y al egreso por grupo.

Escala	Grupo Cerebrolisina					Grupo Control				
	Ingreso		Egreso		p	Ingreso		Egreso		p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
FIM	92.5	± 38.8	105.1	30.2	0.001	73.2	± 27.8	90.3	± 28.5	0.001
Barthel	71.3	± 37.2	78.6	± 31.07	0.001	51.6	± 29.8	67.2	± 29.1	0.001
Escala Rancho los Amigos	6.3	± 1.2	6.5	± 1.3	0.001	5.7	± 0.6	6.3	± 0.5	0.001
Escala de Control de Tronco	78.1	± 38.2	90.8	± 26.4	0.001	78.6	± 29.8	90	± 21.01	0.001
Escala de Equilibrio de Berg	33.1	± 22.3	42.3	± 20.3	0.001	25.3	± 18.6	34.6	± 18.8	0.004
MMSE	19.9	± 8.1	24.8	± 4.6	0.001	22.5	± 8.6	26.8	± 3.8	0.001

Al comparar las mejorías de los puntajes al egreso entre los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna escala. Estos resultados los podemos observar en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados de las mejorías por grupo

Escala	Mejoría por grupo		p
	Cerebrolisina (n = 11)	Control (n = 9)	
FIM	12.6 ± 11.8	17.1 ± 8.3	0.350
Barthel	7.27 ± 12.1	15.56 ± 12.8	0.156
Escala Rancho los Amigos	0.18 ± 0.4	0.55 ± 0.53	0.089
Escala de Control de Tronco	12.6 ± 26.01	11.3 ± 20.6	0.904
Escala de Equilibrio de Berg	9.1 ± 12.08	9.3 ± 10.8	0.997
MMSE	2.4 ± 11.6	4.3 ± 8.4	0.691

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía revisada se han encontrado resultados favorables con el uso de cerebrolisina posterior al traumatismo craneoencefálico en la etapa aguda y a diferentes dosis. Nuestro estudio difiere en que se aplicó cerebrolisina en una etapa subaguda (> 1 mes posterior del TCE) y a una dosis de 50 ml/semana, siendo esta última una de las principales diferencias ya que diversos autores han utilizados dosis de 20 o 30 ml/día de forma diaria por hasta dos semanas.

Una de las fortalezas de nuestro estudio, son las escalas de valoración funcional que se utilizan en la práctica clínica habitual en el instituto, en comparación con otros estudios, esto hace que nuestra valoración sea más completa, ya que como se revisó anteriormente la mayoría de ellos utiliza dos o tres escalas en el análisis (FIM, escala pronóstica de Glasgow, escala modificada de Rankin, Minimental y CASI). Decidimos retirar la escala pronóstica de Glasgow del análisis al egreso del paciente ya que es una escala que tiene un puntaje muy corto (1-5) y al tratarse de pacientes en una etapa subaguda la mayoría de ellos no presentaron ningún cambio en la escala (todos tenían una puntuación de 3 y 4), por lo cual solo se utilizó como criterio de inclusión al estudio.

Los resultados encontrados demuestran, que tanto el Grupo con cerebrolisina, como el Grupo Control tuvieron mejorías estadísticamente significativas en todas las escalas después del tratamiento rehabilitatorio, pero al comparar los resultados entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas (tabla 7), sin embargo, en el Grupo Cerebrolisina aparentemente se encontraron mejores resultados para la Escala de Control de Tronco aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 8).

Al observar los puntajes al momento del ingreso, encontramos que el Grupo Cerebrolisina tiene puntajes mayores en la mayoría de las escalas, exceptuando la Escala de Control de Tronco y el MMSE (tabla 7); por lo cual suponemos que el tamaño del efecto en el Grupo Control sea mayor, sin embargo, como vemos en la tabla 1, no hubo diferencias estadísticamente significativas al ingreso para ambos grupos.

Con respecto al tiempo de evolución en ambos grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, a pesar de que el grupo control tenía un tiempo de evolución mayor en días comparado con el grupo Cerebrolisina (180.6 vs 123.7). Es probable que al ser muestras pequeñas para ambos grupos, no se encontraran los resultados esperados.

Daia y et al²², utilizaron cerebrolisina en etapa subaguda (> 2.5 meses de evolución), encontrando mejoría de 36.53 puntos en la escala de FIM para el grupo con cerebrolisina, casi tres veces más del tamaño del efecto encontrado en el presente estudio (12.6 ± 11.8). La dosis aplicada por Daia fue de 10 ml/día durante un promedio de 14 días, dosis que difiere de nuestro estudio, la cual fue de 50 ml/semana por cuatro semanas. Los pacientes de ambos estudios fueron sometidos a un programa de terapia física intrahospitalaria y tratamiento farmacológico de acuerdo con las necesidades individuales.

Dentro de los fármacos permitidos por Daia y et al, se encontraron los neurotrópicos, siendo este un criterio de exclusión para nuestro estudio, lo que podría ser una explicación para los mejores resultados encontrados por Daia y et al; además de la diferencia en la dosis.

En el estudio CAPTAIN I²⁸, se encontraron beneficios con el uso de cerebrolisina en comparación con placebo de acuerdo con las escalas utilizadas, en todas se encontraron resultados favorables. Dentro de estas, podemos mencionar la prueba de Minimental y el Índice de Barthel, en donde se encontró una pequeña superioridad a favor del grupo cerebrolisina de acuerdo con el análisis utilizado. Además, se utilizaron escalas neurocognitivas específicas como el Índice de velocidad de procesamiento, el test de palabras y colores (Stroop), Span de dígitos en progresión y Span de dígitos en regresión, entre otras, en las cuales se obtuvieron resultados significativos a favor del uso de cerebrolisina.

En nuestro estudio solo se utilizó la escala de Minimental para valorar la función cognitiva, la cual se considera un cuestionario de tamizaje para alteraciones cognitivas, por lo que su sensibilidad es muy baja. Así mismo, durante el período de hospitalización, la aplicación del test se realizó de forma semanal, lo que lleva al paciente a presentar un efecto de aprendizaje de la prueba. Consideramos que una de las secuelas de mayor relevancia posterior al traumatismo craneoencefálico es el déficit cognitivo, y para la evaluación de forma correcta se requiere la aplicación de escalas cognitivas específicas como las utilizadas en el estudio CAPTAIN I.

Se han reportado efectos secundarios cognitivos en pacientes bajo tratamiento con anticomiciales, en los que podemos mencionar, afasia, anomia, disminución de la concentración y la memoria, enlentecimiento psicomotor y cognitivo, confusión y desorientación. Arif y et al.²⁹, reportan una incidencia de 15.8% de efectos secundarios cognitivos en pacientes tratados con Fenitoína; en nuestro estudio el fármaco más usado en los 10 pacientes que estaban en tratamiento con anticomiciales fue la Fenitoína (6 pacientes, 3 por grupo), sin embargo, no se realizó la correlación entre el fármaco y las alteraciones cognitivas, debido a la falta de aplicación de otras pruebas neurocognitivas.

CONCLUSIÓN

Ambos grupos presentaron resultados significativos con el tratamiento recibido, sin embargo, no hubo diferencia entre ellos. Al tratarse de un estudio ambispectivo, se pueden presentar una cantidad importante de sesgos con la información recabada, creemos que existen variables que pueden influir directamente en la evolución del paciente como son las toxicomanías previas, los anticomiciales y las características de la lesión (tipo y localización).

Nuestra principal limitación es el tamaño de la muestra para ambos grupos, lo cual no permitió hacer otro subanálisis y evaluar los posibles efectos de otras variables, como la edad, el sexo, la escolaridad, el tratamiento farmacológico previo,

entre otras; por lo cual consideramos que se debe de realizar un ensayo clínico aleatorizado y tener un tamaño de muestra suficiente para encontrar resultados más confiables.

Este estudio nos sirve de preámbulo para mejorar la planeación de investigaciones futuras, en las cuales, en la batería de pruebas se considere incluir escalas neurocognitivas específicas para evaluar de manera adecuada el área cognitiva, escalas para valorar el estado de ánimo (ansiedad y depresión) y toxicomanías. Así mismo que los pacientes incluidos se encuentren en etapa aguda posterior al traumatismo craneoencefálico, evitar el uso de fármacos que podrían influir negativamente en la rehabilitación del paciente y de acuerdo con la bibliografía internacional, contemplar realizar un cambio en la dosis de cerebrolisina, lo cual requiera posiblemente aumentarla y administrarla de forma diaria.

Finalmente considerar en futuras investigaciones la comparación entre cerebrolisina con otros neurotrópicos, o la combinación de estos, como lo reporta Daia y et al., en su estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Muresanu DF, Ciurea AV. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity- related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*.2015. 14 (5): 587-99.
- 2.-Ángel O. Matute E., et al. Factores pronósticos de recuperación y reinserción laboral en adultos con traumatismo craneoencefálico. *Rev mex neuroci*. 2014.15(4): 211-217.
- 3.-Chen CC, Wei ST, et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br JNeurosurg*. 2013. 27 (6): 803-7.
- 4.-Quijano MC, Lasprilla JC, et al. Alteraciones cognitivas, emocionales y comportamentales a largo plazo en pacientes con trauma craneoencefálico en Cali, Colombia. *Rev Col Psiquiat*. 2010. 39 (4): 716-731.
- 5.- De Silva MJ, Roberts I, et al. Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle- and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries. *Int J Epidemiol*. 2009. 38(2):452-8
- 6.- Irdesel J, Aydiner SB, et al. Rehabilitation outcome after traumatic brain injury. *Neurocirugía*. 2007. 18: 5-15.
- 7.- Khan F, Baguley IJ, et al. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Med JAust*. 2003. 178: 290-295.
- 8.- Peters D, Jain S, et al. Individuals with Chronic Traumatic Brain Injury Improve Walking Speed and Mobility with Intensive Mobility Training. *ArchPhysMedRehabil*. 2014. 95(8):1454-60.
- 9.-CENETEC. Detección y manejo inicial de la lesión traumática aguda en el adulto en el primer nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones: guía de práctica clínica. México: secretaria de salud.Actualización 2013.
- 10.- Onose G, Muresanu DF, et al. Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. *J Med Life*. 2009. 2 (4): 350-360.
- 11.-CENETEC. Diagnostico y tratamiento inicial del traumatismo craneoencefálico en paciente menores de 18 años de edad. Guía de evidencias y recomendaciones: guía de práctica clínica. México: secretaria de salud. Actualización 2017.
- 12.- Gruenbaum SE, Zlotnik A, et al. Pharmacologic neuroprotection for functional outcomes after traumatic brain injury: a systematic review of the clinical literature.*CNS Drugs*. 2016. 30(9):791-806.
- 13.-Ghaffarpasand F, Torabi S, et al. Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019. 15: 127–135.
- 14.- Chen H, Tung Y, et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2 induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobil Aging*. 2007. 28 (8): 1148-62.
- 15.- Hawryluk GW, Bullock MR. Past, present, and future of traumatic brain injury research. *Neurosurg Clin N Am*. 2016.27 (4): 375–396.

- 16.-Masliah E, Díez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drug Today*. 2012. (48):3–24.
- 17.- Zhang C, Chopp M, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res*. 2010. 88 (15): 3275-3281.
- 18.- Rockenstein E, Mante M, et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2007. 113 (3): 265-75.
- 19.-Vanderbeken I, Kerckhofs E. A systematic review of the effect of physical exercise on cognition in stroke and traumatic brain injury patients. *Neurorehabilitation*. 2017. 40 (1): 33-48.
- 20.-Carney N, Totten AM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017. 80(1):6–15.
- 21.- El Sayed I, Zaki A, et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. 2018. 41(2):427–438.
- 22.- Daia CO, Haras M., et al. A long-term, complex, unitary appraisal regarding neurorestorative, including neurorehabilitative, outcomes in patients treated with Cerebrolysin following traumatic brain injury. *J Neurorestoratology*. 2014. 2: 85-93.
- 23.-Poon W., Vos P., et al. Cerebrolysin Asian Pacific Trial in Acute Brain Injury and Neurorecovery: Design and Methods. *J Neurotrauma*. 2015. 32(8), 571–580.
- 24.-Muresanu DF, Ciurea AV, et al. A retrospective, multi-center cohort study evaluating the severity- related effects of cerebrolysin treatment on clinical outcomes in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015. 14(5):587-99.
- 25.- Khalili H, Niakan A, et al. Effects of cerebrolysin on functional recovery in patients with severe disability after traumatic brain injury: A historical cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017. 152: 34-38.
- 26.- Ghaffarpasand F, Torabi S, et al., Effects of cerebrolysin on functional outcome of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019. 15: 127–135.
- 27.- Álvarez X, Sampedro C, et al., Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate–severe traumatic brain injury. *J Neural Transm*. 2008.
- 28.- Poon W., Matula C., et al., Safety and efficacy of Cerebrolysin in acute brain injury and neurorecovery: CAPTAIN I – a randomized, placebo – controlled double – blind, Asian-Pacific trial. *Neurol Sci*. 2020. 41: 281-293.
- 29.- Arif H., Buchsbaum R., et al., Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2009. 14: 202-209.