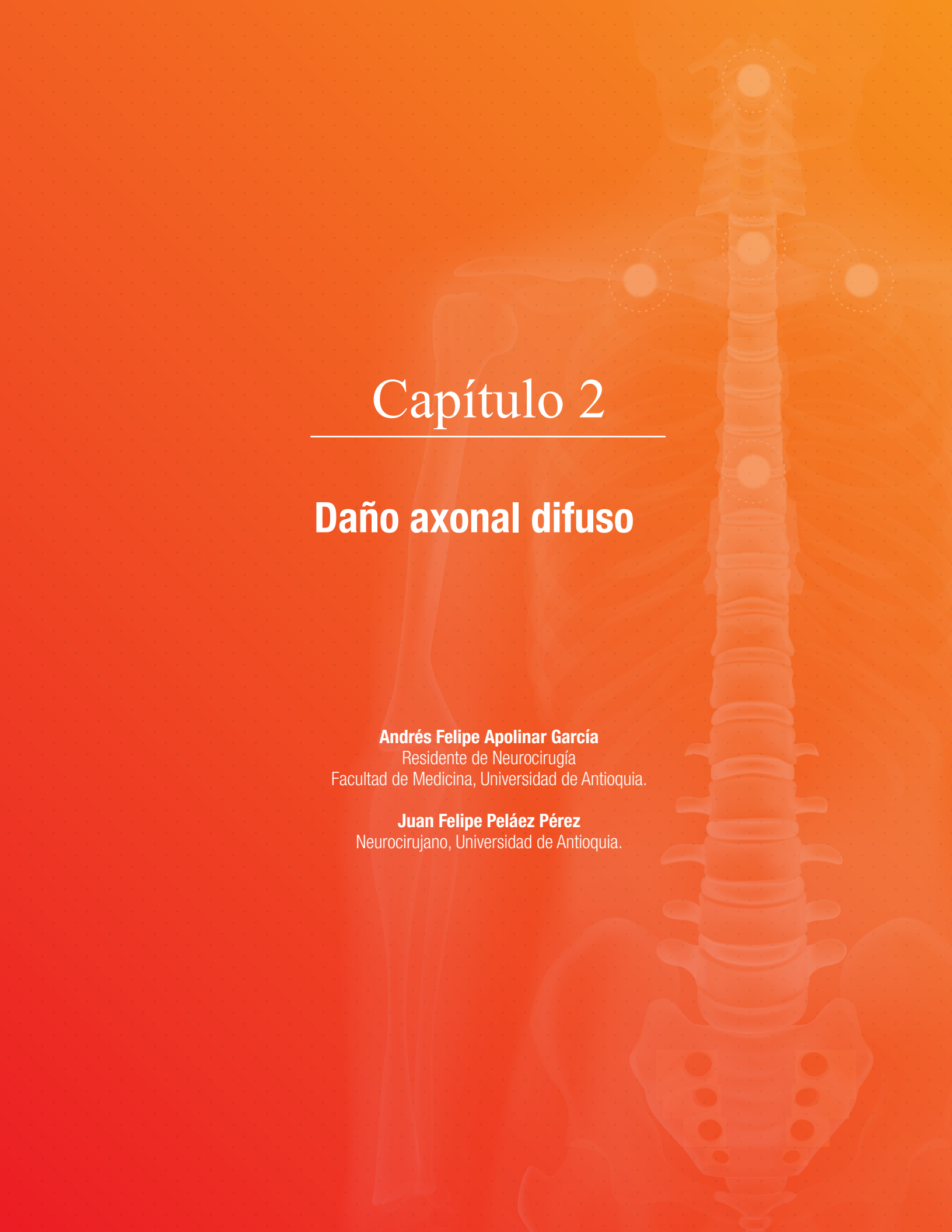




Capítulo 2

Daño axonal difuso

Andrés Felipe Apolinar García

Residente de Neurocirugía
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Juan Felipe Peláez Pérez

Neurocirujano, Universidad de Antioquia.

Definición

Tipo de noxa traumática que resulta en una lesión contundente del cerebro que presenta lesiones múltiples, dispersas, pequeñas, hemorrágicas y/o no hemorrágicas, junto con edema cerebral; localizados principalmente en los tractos de materia blanca en el cerebro asociado a transporte axoplásmico alterado, inflamación axonal y desconexión con más de 3 de estos focos presentes en los estudios de imágenes (1).

Anteriormente se definía como pérdida de conciencia prolongada (>6 horas), excluidos los casos de tumefacción o lesiones cerebrales isquémicas (1,2).

Etiología

Su causa más frecuente son los traumas de alta energía, y el principal mecanismo son los accidentes de tránsito, secundario a un movimiento de aceleración y desaceleración que generan fuerzas de cizallamiento en los tractos de sustancia blanca del cerebro; con lo cual se producen daños microscópicos y macroscópicos en los axones del cerebro, específicamente en la unión corticosubcortical, cuerpo calloso y tronco encefálico (3).

Epidemiología

Se estima que 69 millones (intervalo de confianza [IC] 95 %: 64-74 millones) de personas en todo el mundo sufren un trauma cráneo-encefálico (TCE) cada año (4); aunque se desconoce la incidencia de daño axonal difuso (DAD), se estima que aproximadamente el 10 % de todos los pacientes con TCE ingresados en el hospital tendrán algún grado de DAD, de estos el 25 % fallecerán y el 50 % tendrán algún grado de discapacidad; estas cifras pueden estar subestimadas dado que otras lesiones son más frecuentes como hematomas subdurales o hematomas epidurales, por lo cual no se diagnosticará el DAD (3,5).

Fisiopatología

La deformación por esfuerzo cortante rotacional da como resultado un daño bilateral generalizado que afecta tanto a las estructuras profundas como a las superficiales, cercanas o alejadas del sitio de la lesión; a medida que el cráneo gira, el cerebro tiene que depender de su rigidez para evitar quedarse

atrás; sin embargo, algunas estructuras cerebrales quedan rezagadas en un grado considerable y puede producirse una distorsión anatómica, debido a la relativa fijación de ciertas partes del cerebro al cráneo rígido, es posible que las porciones profundas y superficiales no se muevan al mismo ritmo, e incluso pueden moverse en diferentes direcciones. Esto dará como resultado una tensión de cizallamiento que se manifiesta a través de los axones y da como resultado una lesión y ruptura axonal. Estas fuerzas de tensión de cizallamiento se desarrollan en lugares especiales, como la unión de la sustancia gris y blanca, la interfaz cerebro/pia-aracnoides, la interfaz del líquido cefalorraquídeo (LCR)/cerebro y la interfaz cráneo/duramadre.

La localización más común de las lesiones por cizallamiento es en la unión sustancia blanca-gris y en la sustancia blanca centroaxial profunda como el cuerpo calloso, áreas periventricular e hipocámpica, pedúnculos cerebrales, pedúnculo cerebeloso superior, colículo superior y formación reticular profunda; puede generarse hemorragia intraventricular en lesiones del cuerpo calloso por cizallamiento de las venas subependimarias (6).

Las lesiones del tronco encefálico puede ser de dos tipos, el primero se da por las lesiones de cizallamiento en la cara dorsolateral de la parte superior del tronco encefálico y respeta la cara ventral, las cuales son lesiones edematosas pero sin hemorragia de difícil visualización en la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, o con algunas lesiones hemorrágicas periacueductales; el segundo tipo no se relaciona con el mecanismo del trauma, si no con el resultado final del edema y la compresión del tronco encefálico asociadas con la hernia del hipocampo que dan como resultado cambios edematosos o hemorrágicos en la cara anterolateral del mesencéfalo (6).

Con este contexto, de las principales localizaciones de las lesiones del DAD se realizó la clasificación de *Adams* para lesión axonal difusa; que a mayor grado configura un riesgo elevado de morbilidad (3):

- Grado 1: lesión axonal difusa leve con cambios microscópicos en la sustancia blanca, corteza cerebral, cuerpo calloso y tronco del encéfalo.
- Grado 2: lesión axonal difusa moderada con lesiones focales macroscópicas en el cuerpo calloso.

- Grado 3: lesión axonal difusa grave con hallazgo de grado 2 y lesiones focales adicionales en el tronco encefálico.

Clínica

El DAD genera desconexiones o mal funcionamiento en la interconexión de las neuronas por cambios patológicos microscópicos difusos en el tejido cerebral; lo que produce la afección de múltiples áreas elocuentes del cerebro (3).

Se considera en pacientes con escala de coma de Glasgow (ECG) de menos de 8 durante más de seis horas; su presentación clínica depende de la gravedad de la lesión axonal difusa.

Pacientes con DAD leve sufren un trastorno de conmoción cerebral con síntomas como cefalea, mareos, náuseas, vómito y fatiga (3), dificultad para concentrarse, problemas de memoria, desequilibrio; y las pruebas neuropsicológicas revelan deficiencias en el procesamiento de la información; en estos al revisar la imagen se encuentran lesiones en áreas corticosubcorticales que respetan el cuerpo calloso y el tronco encefálico (6).

Sin embargo, en el caso de TCE grave (ECG 3 - 8) como TCE moderado (ECG 9 - 13), la pérdida de la conciencia puede prolongarse de forma indefinida dado el cizallamiento de los axones a nivel del cuerpo calloso y el tronco encefálico.

Diagnóstico

Los pacientes con pérdida de la conciencia persistente sin causa metabólica que lo explique requerirán una neuroimagen, las técnicas de imagen más utilizadas son la tomografía y la resonancia magnética. Sin embargo, en el caso de pacientes con TCE, la imagen inicial debe estar disponible en o cerca de la sala de emergencias y debe ser fácil y segura.

Tomografía de cráneo simple

La TAC es rápida, fácil de realizar, y generalmente adecuada para determinar la necesidad de cirugía, por lo cual se ha vuelto la imagen de elección, en el caso del DAD incluye focos discretos de hipodensidad en el cerebro. Por lo general, miden menos de 1 cm y respetan la superficie cortical adyacente del cerebro. Las lesiones suelen ser bilaterales y se localizan por completo dentro de la sustancia blanca o en la interfase entre

la sustancia gris y la sustancia blanca. La gran mayoría no son hemorrágicas y pueden afectar el cuerpo calloso, la cápsula interna, la cara posterolateral del tronco encefálico, los hemisferios cerebelosos y, a veces, los ganglios basales y los tálamos. La inflamación cerebral bilateral con compresión del sistema ventricular puede ser un hallazgo temprano. Dentro de dos a tres semanas se produce un agrandamiento atrófico de los ventrículos, con focos bien definidos de hipodensidad observados en la sustancia blanca (6).

Las lesiones hemorrágicas por cizallamiento se identifican más fácilmente en la TAC en la etapa aguda, excepto en el tronco encefálico y la fosa posterior, debido a los artefactos del hueso. Sin embargo, la TAC sigue siendo limitada. Además, se encontró que muchos pacientes tenían una discrepancia entre una TAC de cráneo "normal" y un estado neurológico "malo". En estudios se ha demostrado que la TAC tiene una baja sensibilidad, al detectar solo el 19 % de las lesiones, mientras que la resonancia en sus secuencias ponderadas en T1 y las imágenes ponderadas en T2 detectaron el 72,3 % y el 92,4 % de las lesiones, respectivamente (6).

Resonancia magnética (RM) cerebral

Poder ver la lesión depende de factores como: ubicación, tamaño, presencia de hemorragia y la secuencia utilizada. Las hiperintensidades ponderadas en T2 suelen ser secundarias a infiltración por células inflamatorias, desmielinización, extravasación de suero o daño isquémico secundario postraumático, según el tiempo posterior a la lesión del estudio, pero tiene limitaciones en caso de encontrarse periventricular o cortical, para eso utilizamos el FLAIR que anula la señal de LCR (6).

El 80 % de las lesiones en el DAD son no hemorrágicas, es decir, son de tipo edema. Las hemorragias en estas lesiones son especialmente demostrables mediante RM con secuencias T2 de gradiente para destacar el efecto de susceptibilidad magnética de los productos de la hemoglobina. Hasta un 20 % de las lesiones se localizan en el esplenio del cuerpo calloso y a nivel periventricular. Las lesiones en el cuerpo calloso se relacionan frecuentemente con la presencia de DAD en hemisferios cerebrales y con daño primario del tronco encefálico, que usualmente afecta las porciones posterolaterales del mesencéfalo y puente (7,8).

Cuando un paciente tiene un DAD, las lesiones casi siempre

Daño axonal difuso

pueden ser demostradas si se implementan estudios de RM complementarios. En T1 y T2, los cambios de señal en las lesiones dependen si son por edema o microsangrado. En

caso de sangrado puede cambiar la apariencia de la imagen de RM, como se muestra en la **Tabla 1** (8).

Apariencia de la imagen de resonancia en hematoma intracraneal				
	Tiempo	Producto sanguíneo	T1	T2
Hiperagudo	<24 horas	Oxi-Hb	Isointenso	Hiperintenso
Agudo	1-3 días	Deoxi-Hb	Isointenso	Hipointenso
Subagudo temprano	3 días a 1 semana	Meta-Hb intracelular	Hiperintenso	Hipointenso
Subagudo tardío	>1 semana	Meta-Hb extracelular	Hiperintenso	Hiperintenso
Crónico	Meses	Hemosiderina	Hipointenso	Hipointenso

Tabla 1. Apariencia de la imagen de Resonancia en hematoma intracraneal. Hb: Hemoglobina. Adaptado de *Altmeyer W, Steven A, Gutierrez J. Use of Magnetic Resonance in the Evaluation of Cranial Trauma. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2016;24(2):305–23.*

La espectroscopia es una técnica de resonancia mediante la cual se obtiene medición de diferentes metabolitos, con significado importante en el DAD la disminución del NAA (N-acetil-aspartato); NAA es un marcador sólido de integridad neuronal y axonal, juega un papel importante en los oligodendrocitos y la producción de mielina, y es un marcador de disfunción mitocondrial. Las reducciones o alteraciones en NAA medido por RM pueden reflejar disfunción mitocondrial en curso, pérdida de neuronas viables o interrupción en la mielinización. Los estudios de RM en TCE también se han centrado en la concentración de Colina (Cho) en compuestos de retención, que son precursores y catabolitos de los fosfolípidos que forman las membranas de células/orgánulos y las membranas de mielina; la disminución de Cho puede reflejar pérdida celular, el aumento de Cho puede significar recambio de membrana, proliferación celular y/o gliosis. Mediante el uso de métodos por RM de un solo voxel o de un solo corte, investigaciones anteriores han demostrado que en el TCE hay reducciones en NAA y elevaciones en Cho, que se correlacionan con el resultado neurológico y neuropsicológico posterior (8).

Tratamiento

No existen muchas opciones de tratamiento para el DAD como tal, y se ha orientado más a manejar las situaciones y complicaciones propias del coma prolongado, denominado como tratamiento de soporte. De hecho, la tasa de mortalidad de estos casos puede ser hasta del 32 % y la mayoría de las veces obedece a complicaciones infecciosas o de los traumas asociados producto de la postración. No obstante, aquellos pacientes que no fallecen requieren de soporte y cuidado básico porque se sabe que en DAD, el tiempo es un factor determinante y a veces se tienen respuestas inesperadas.

Existen medicamentos de desarrollo experimental que buscan al menos intervenir en 3 aspectos del daño axonal: homeostasis iónica, inhibición de proteasas o estabilización mitocondrial. También se ha encontrado que la hipotermia podría impactar la extensión del daño. Sin embargo, a la fecha no hay tratamiento específico del daño axonal. Por lo tanto, además del soporte del paciente, la atención farmacológica se centra en los cambios cognitivos y del comportamiento, los cuales pueden ser temporales o permanentes, además comprometen la reintegración social y laboral, el retorno a la productividad y la calidad de vida de los pacientes y sus

familias.

El tratamiento específico del DAD se basa en los siguientes pilares:

1. Manejo interdisciplinario: fisioterapia, fonoaudiología, psicología, nutrición, terapia respiratoria, neuropsicológica y psiquiatría.
2. Evitar complicaciones: evaluar requerimiento de gastrostomía, traqueostomía, profilaxis antitrombótica, úlcera gástrica, prevención de escaras, entre otros.
3. Manejo farmacológico específico con medicamentos con acción neurocognitiva o moduladores del afecto: Se han utilizado múltiples (ácido valproico, metilfenidato, levodopa-carbidopa, levetiracetam, eritropoyetina, ciclosporina A, donepezil, hormona de crecimiento), pero el único medicamento que tiene soporte por estudios es la amantadina, este medicamento se ha usado en dosis progresivas desde 100 mg cada 12 horas hasta 200 mg cada 12 horas (9–11); y existen reportes en contra de un efecto terapéutico de este medicamento (12).
4. Manejo de las descargas simpáticas paroxísticas o lo que se conoce como disautonomía en el DAD: Los pacientes tienen aumentos súbitos de la presión arterial, taquicardia, sudoración y taquipnea. El manejo se basa en el uso de medicamentos como la Bromocriptina, Gabapentin, Oxidodona, Clonidina o Propranolol. Medicamentos de uso frecuente en unidad de cuidados intensivos (UCI) como la Dexmedetomidina han mostrado beneficio al disminuir mortalidad asociada a la disautonomía del DAD (13).

Bibliografía

1. Bruggeman GF, Haitsma IK, Dirven CMF, Volovici V. Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging—a narrative review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):31–44.
2. Vieira R de CA, Paiva WS, De Oliveira DV, Teixeira MJ, De Andrade AF, De Sousa RMC. Diffuse axonal injury: Epidemiology, outcome and associated risk factors. *Front Neurol*. 2016;7(OCT):1–12.
3. Mesfin FB, Gupta N, Shapshak ÁH, Taylor RS. Diffuse Axonal Injury. *StatPearls*. 2021;1–6.
4. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. Vol. 130, *Journal of Neurosurgery*. 2019. p. 1080–97.
5. Palmieri M, Frati A, Santoro A, Frati P, Fineschi V, Pesce A. Diffuse axonal injury: Clinical prognostic factors, molecular experimental models and the impact of the trauma related oxidative stress. an extensive review concerning milestones and advances. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
6. Hammoud DA, Wasserman BA. Diffuse axonal injuries: Pathophysiology and imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12(2):205–16.
7. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez PA, Lagares A. Magnetic resonance in traumatic brain injury: A comparative study of the different conventional magnetic resonance imaging sequences and their diagnostic value in diffuse axonal injury. *Neurocirugia*. 2017;28(6):266–75.
8. Altmeyer W, Steven A, Gutierrez J. Use of Magnetic Resonance in the Evaluation of Cranial Trauma. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(2):305–23.
9. Smith DH, Hicks R, Povlishock JT. Therapy development for diffuse axonal injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(5):307–23.
10. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *Surv Anesthesiol*. 2013;57(5):216–7.
11. Abbasivash R, Valizade Hasanloei MA, Kazempour A, Mahdkhah A, Shaaf Ghoreishi MM, Akhavan Masoumi G. The Effect of Oral Administration of Amantadine on Neurological Outcome of Patients With Diffuse Axonal Injury in ICU. *J Exp Neurosci*. 2019;13:117906951882485.
12. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL, Hinson HE, Health O, Hwang DY. Medical Management of the severe TBI patient. *Neurocrit Care*. 2017;27(3):430–46.

Daño axonal difuso

13. Tang Q, Wu X, Weng W, Li H, Feng J, Mao Q, et al. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: A retrospective study. PeerJ. 2017;2017(2).