

Consideraciones actuales sobre lesión axonal traumática

Current considerations on traumatic axonal injury

Camila Morejón Peña; ^{I*} **David Acosta Francés;** ^I **Yanet Fonseca Rey.** ^{II}

^I Estudiante de 3^{er} año. Alumno Ayudante de Neurocirugía. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesor Instructora. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: camilamorejon@nauta.cu

RESUMEN

Fundamento: la lesión axonal traumática ha emergido como una de las lesiones más devastadoras del trauma craneoencefálico en los últimos años, y es responsable de más de un tercio de las muertes en estos casos.

Objetivo: profundizar en el conocimiento de la lesión axonal traumática.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos SciELO, MedLine y PubMed en el mes de enero 2017, de las 33 fuentes seleccionadas mediante el gestor de búsquedas y administrador de referencias EndNote, el 50 % corresponde a los últimos cinco años.

Resultados: se describió la morfofisiología de la célula neuronal, la fisiopatología y los cambios celulares de la lesión axonal traumática, así como su cuadro clínico. Se enfatizó en cómo se realiza su diagnóstico.

Conclusiones: esta enfermedad es producida por el desplazamiento inercial centrípeto del cráneo durante los movimientos de aceleración y desaceleración en el momento del trauma. En el axón ocurren los principales cambios histopatológicos: formación de bulbos de retracción axonal, acúmulo de células microgliales y degeneración walleriana. El diagnóstico se basa en la clínica del paciente, estudios radiológicos, histopatológicos y de biomarcadores.

DeCS: LESIÓN AXONAL DIFUSA/diagnóstico; LESIÓN AXONAL DIFUSA/complicaciones; LESIÓN AXONAL DIFUSA/fisiopatología; LESIÓN AXONAL DIFUSA/mortalidad; TRAUMATISMOS CRANEOCEREBRALES/mortalidad.

ABSTRACT

Background: traumatic axonal injury has emerged as one of the most devastating injuries of cranio-encephalic trauma in recent years, and it is responsible for more than a third of deaths in these cases.

Objective: to deepen the knowledge of the traumatic axonal injury.

Methods: a bibliographic review was carried out in January 2017 of 33 sources selected from the SciELO, MedLine and PubMed databases through the search and reference manager EndNote, of which the 50 % correspond to the last five years.

Results: the morpho-physiology of the neuronal cell, the pathophysiology and cellular changes of the traumatic axonal injury were described, as well as its clinical symptoms and emphasis was placed on how the diagnosis is made.

Conclusions: this entity is produced by the centripetal inertial displacement of the skull during the acceleration and deceleration movements at the moment of the trauma. In the axon, the main histopathological changes occur: formation of axonal retraction bulbs, accumulation of microglial cells and Wallerian degeneration. The diagnosis of this entity is based on the patient's clinical, radiological, histopathological and biomarker studies.

DeCS: DIFFUSE AXONAL INJURY/diagnosis; DIFFUSE AXONAL INJURY/complications; DIFFUSE AXONAL INJURY/physiopathology; DIFFUSE AXONAL INJURY/mortality; CRANIOCEREBRAL TRAUMA/mortality.

INTRODUCCIÓN

En la sociedad contemporánea el traumatismo craneoencefálico (TCE) ha adquirido una importancia capital por su alta incidencia y letalidad, así como por la tasa de resultados desfavorables y costos en la atención sanitaria. Las indemnizaciones, las pensiones vitalicias y la pérdida de años trabajados afectan a numerosos grupos poblacionales a causa de este flagelo. Por tales razones, la Organización Mundial de la Salud definió a los traumatismos en el siglo XX como la epidemia silenciosa.^{1,2}

De acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemio

lógica de Lesiones por Causa Externa de la secretaría de salud en México, el TCE ocupa el primer lugar en hospitalizaciones. En los Estados Unidos 1 700 000 de personas sufren un TCE cada año, con un costo aproximado de 60 000 000 000 de dólares. En Cuba, constituye la primera causa de muerte entre 1 y 49 años, con marcada incidencia por debajo de 35 años y predomina en el sexo masculino.^{3,4}

La cabeza es la parte del cuerpo humano más afectada en los traumas. En la mayoría de los casos la lesión cerebral se produce en

un 75 %. En los últimos 70 años, la lesión axonal traumática (LAT) ha emergido como una de las más devastadoras del TCE, y ha sido señalada como la de peor pronóstico.^{5,6}

La LAT se presenta en el 50 % de los pacientes con TCE y es responsable de más de un tercio de las muertes. Aparece aproximadamente en la mitad de los casos de trauma cerebral severo y, al menos, en el 85 % cuando tienen como causa accidentes vehiculares. Se presenta con menor frecuencia en traumas leves y moderados.^{7,8}

La LAT se extiende a axones en la sustancia blanca cerebral como consecuencia de un trauma craneal, y constituye la causa más común del estado vegetativo persistente y de discapacidad grave posterior al mismo. Puede dejar secuelas como: la disminución de la capacidad de aprendizaje, alteraciones de la atención y velocidad de procesamiento de la información, así como de las funciones ejecutivas.^{5,9}

Johnson V et al.¹⁰ describen que, en 1943, Holburn A. realizó los primeros estudios sobre el efecto de la aceleración rotacional en el tejido cerebral en modelos experimentales. Luego en 1956, Strich S. constató en una serie necrópsica una degeneración difusa de la sustancia blanca en enfermos con demencia postraumática severa, y afirmó que el daño era producido por la torsión de los axones en el momento inicial del trauma.

Amaro P et al.⁷ plantean que Gennarelli y colaboradores, en el año 1980 desarrollaron el primer modelo experimental de LAT en primates en la Universidad de Pennsylvania, quienes

postularon que el daño axonal puede variar desde anomalías funcionales a una disrupción axonal difusa y severa.

En las investigaciones de Adams y otros autores en 1982, se realizó una caracterización de esta enfermedad y se introdujo el término *diffuse axonal injury*, en español lesión axonal difusa, para describir los hallazgos en los axones dañados a causa de un TCE.^{8,10}

En la actualidad, el término adecuado para referirse a este tipo de daño es lesión axonal traumática, el cual permite diferenciarla de otras enfermedades de la sustancia blanca (enfermedades desmielinizantes), en las cuales se denomina daño axonal difuso a lesiones por hipoxia e isquemia.¹⁰

La LAT se asocia con frecuencia a accidentes de tráfico, agresiones, caídas de gran altura y lesiones deportivas, fundamentalmente en deportes como el rugby.¹¹

Durante los años 2013 y 2014 en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de la provincia Camagüey, se llevó a cabo el primer estudio de la LAT, donde se evidenció el predominio de la lesión en varones entre 18 y 30 años, involucrados en accidentes de tránsito. Este estudio mostró resultados satisfactorios con respecto a la supervivencia de los pacientes.¹²

Durante los últimos años la creciente incidencia de los traumas craneales en la sociedad cubana ha convertido a la LAT en un problema de salud latente. En la provincia Camagüey, la existencia de pocos estudios sobre el tema dificulta el conocimiento de las características

clínico-patológicas de la lesión por parte del personal de salud; por lo que la presente revisión bibliográfica permite fortalecer dicho conocimiento y de esa forma, contribuir al mejor manejo de la LAT.

La investigación se trazó como objetivo profundizar en el conocimiento de la lesión axonal traumática se decidió realizar la investigación.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema. La búsqueda de la información se realizó en el mes de enero de 2017. A partir de la información obtenida de un total de 33 artículos publicados en las bases de datos PubMed, SciELO, y Medline; mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote. Se calificaron como artículos útiles los referentes a: morfofisiología de la célula neuronal, fisiopatología, cuadro clínico y diagnóstico de la lesión axonal traumática. Del total de artículos consultados, 16 pertenecen a los últimos cinco años.

DESARROLLO

La neurona es la unidad básica integradora del sistema nervioso, encargada de la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso. Son células altamente especializadas que pierden su potencialidad, por lo que permanecen en la etapa G del ciclo celular. Están constituidas por tres partes fundamentales: dendritas, cuerpo o soma, y axón o cilindroeje.^{13,14}

Producto de un traumatismo se origina un daño cerebral, por lo general acompañado de grados variables de fuerzas rotacionales que causan la ruptura de axones en la sustancia blanca cerebral del sistema nervioso central (SNC), y se denomina lesión axonal traumática.^{15,16}

Las regiones más afectadas en la LAT se corresponden con la sustancia blanca parasagital superior (próxima al cíngulo), cuerpo calloso, tractos subcorticales mayores (fórnix, cápsula interna y externa), pedúnculos cerebrales superiores, tronco cerebral (tracto corticoespinal, lemnisco medial, haz longitudinal medial y tracto tegmental central).⁵

En base a consideraciones biomecánicas y datos experimentales, Prat Acín R et al.¹⁷ han propuesto que el mecanismo básico de producción de la LAT es el desplazamiento inercial centrípeto (aceleración angular) del cráneo, ante los movimientos de aceleración/desaceleración que se producen durante el trauma. Estos desencadenan una cascada de eventos bioquímicos, electrofisiológicos y citoestructurales que conducen a la ruptura de los axones (lesiones por cizallamiento).

En algunos axones se produce una disrupción de su membrana citoplasmática (ruptura física) a los pocos minutos del traumatismo. Esta alteración recibe el nombre de axotomía primaria, y ocurre en menos del 6 % de las fibras afectadas; solo se aprecian en fibras finas o poco mielinizadas que son más vulnerables al desgarramiento.⁴

En la mayoría de los axones dañados la lesión no se debe a interrupción anatómica sino al

aumento de la permeabilidad para el calcio extracelular en los nodos de Ranvier y en el citoesqueleto. Esta alteración recibe el nombre de axotomía secundaria (diferida), y según consideraciones de Villarreal Reyna G,⁴ es la forma principal de reacción axonal ante el trauma.

Estudios realizados con microscopía electrónica han demostrado que el rasgado de axones ocurre entre 20 a 35 minutos después de la lesión en la región del nodo de Ranvier, donde se evidencian vesículas citoplasmáticas unidas a la membrana que contienen retículo endoplasmático rugoso y neurofilamentos.⁷

La membrana plasmática es la envoltura que individualiza a cada célula y permite la comunicación e interrelación con el microambiente. Producto de un traumatismo craneal esta estructura experimenta cambios que inciden en la gravedad y evolución de la lesión axonal.¹⁸

Cuando la membrana citoplasmática es sometida a un estiramiento reacciona como una malla elástica, y la bicapa lipídica se separa temporalmente de las estructuras proteicas (receptores y canales) que la atraviesan. La consecuente formación de poros permite la entrada masiva de iones sodio (Na^+), esto provoca una despolarización de la membrana del axón (axolema), y activa los canales con compuertas de voltaje para el calcio (Ca^{2+}).^{19,20}

La entrada masiva de Ca^{2+} al interior del axón provoca la activación de fosfolipasas, cisteínas proteasas y de calpaínas, estas últimas son proteasas que fraccionan los complejos forma-

dos y conducen a la desintegración del citoesqueleto, lo cual le confiere al axón el aspecto característico apreciado en la microscopía electrónica de acúmulo de organelos y material filamentoso. Este ion también permite la activación de mensajeros secundarios que pueden conducir a la separación del axón y a la muerte de la célula.¹⁹

Según Adams JH et al.²¹ la disrupción del citoesqueleto es el efecto inicial del daño mecánico. Sin embargo, Grady M et al.²² plantean que es una consecuencia de los cambios en la permeabilidad del axolema.

Los autores del trabajo coinciden con el planteamiento de Grady M et al.²² pues en la mayoría de la bibliografía consultada se constató que posterior al trauma se producen alteraciones en la permeabilidad del axolema que conducen a la entrada masiva de Ca^{2+} al medio intracelular y a la posterior disrupción del citoesqueleto. Incluso en los casos severos de la lesión, las alteraciones del citoesqueleto son causadas por la activación de proteasas calcio-dependientes que destruyen las ramificaciones de los neurofilamentos. En estos casos el citoesqueleto se compacta.

La activación de cisteínas proteasas por el Ca^{2+} desencadena efectos nocivos en las mitocondrias como el aumento de su tamaño, lo que produce la disrupción de las crestas mitocondriales y su posterior fragmentación. Además de otros efectos como los cambios en la permeabilidad mitocondrial y la activación de radicales libres de oxígeno, los cuales traen como consecuencia la muerte mitocondrial y,

por tanto, la pérdida de la energía metabólicamente útil para mantener la estructura y función de los axones dañados.¹⁰

Buki A et al.²³ aplicaron la ciclosporina A en ratones como inhibidor de la calcineurina para evitar el deterioro de las mitocondrias durante la lesión axonal, y prevenir la apertura de poros que alteraran la permeabilidad de las membranas mitocondriales. El modelo experimental logró atenuar los daños mitocondriales y la extensión del daño axonal.

Los autores de la revisión consideran que dicho estudio corrobora el papel que desempeña el ion Ca^{2+} en el desarrollo de la LAT, pues al impedir su acción activadora sobre ciertas enzimas dependientes del mismo, el daño axonal no es tan extenso.

Los cambios morfofuncionales enunciados con anterioridad producen un bloqueo del transporte axonal anterógrado y retrógrado, y edema axonal pasadas unas horas o días. La hiperfosforilación de la proteína tau, asociada a los microtúbulos, conduce a la formación de filamentos dobles helicoidales.^{20,24}

La LAT produce pérdida de eferencias axonales, desmielinización, lo cual se pone de manifiesto histológicamente como palidez de la sustancia blanca que disminuye a mayor distancia de la lesión.¹⁸

Según Sorin H et al.²⁵ se producen cambios evidentes en la neurona:

- La célula nerviosa se torna tumefacta y redondeada.
- El tamaño del cuerpo celular se reduce.

- El núcleo y el citoplasma muestran hipercromatismo.

- El núcleo aumenta su tamaño y es desplazado hacia la periferia celular.

- Las membranas nucleares y las de los orgánulos citoplasmáticos muestran irregularidad.

- Los gránulos de Nissl quedan dispersos hacia la periferia del citoplasma.

Según Villareal Rein G,⁴ a nivel del axón ocurren cambios evidentes y se corresponden con:

- Formación precoz de bulbos de retracción axonal.

- Acúmulo de células microgliales.

- Presencia de largos tractos con fenómenos de degeneración walleriana.

La primera alteración axonal apreciable con medios convencionales es la presencia de esfereoides o bulbos de retracción axonal. Los esfereoides son masas ovoides argirófilas que se corresponden ultra estructuralmente con axones localmente dilatados de 10 a 20 μm de diámetro, pueden alcanzar los 50 μm durante las 48 horas posteriores al trauma. En la zona dañada se presenta un cúmulo de organelos y desestructuración del citoesqueleto. Estas formaciones son el resultado de la interrupción del transporte axonal, y la tumefacción del axón, mediada por aquaporinas.^{18,24}

Con el paso de las semanas aparecen racimos o estrellas microgliales y proliferación de astrocitos y sus múltiples prolongaciones citoplasmáticas (proceso de gliosis).²⁶

Luego, el segmento distal queda desconectado de su soma y sufre una degeneración walleria,

con pérdida del segmento axonal distal y de su campo sináptico. Ocurre con frecuencia en la vía piramidal (haz corticoespinal, corticoprotuberancial y corticobulbar), pero puede afectar a otras vías de sustancia blanca.²⁶

Esta degeneración, se produce en cuatro fases diferenciadas:

Primera fase: los cambios físicos de la degeneración se observan en ausencia de cambios bioquímicos de la mielina y, por tanto, no son fácilmente detectables mediante técnicas convencionales de neuroimagen.

Segunda fase: a partir de la cuarta semana se producen cambios en las proteínas de la mielina, y se altera la relación lipídico-proteica.

Tercera fase: entre las seis y ocho semanas tras el TCE, se incrementa el edema y la ruptura lipídica.

Cuarta fase: meses después de la lesión, se observa una clara atrofia cerebral que se evidencia por la pérdida de volumen cerebral global.^{26,27}

El segmento inicial del axón es de extrema importancia en la neurona pues constituye el sitio donde se genera el impulso nervioso, actúa como una barrera que diferencia el dominio somato-dendrítico y axonal, y controla el tráfico de proteínas hacia el axón. Es por ello que su integridad es necesaria para la regeneración de axones tras una lesión.²⁸

En el sitio de la ruptura axonal ocurren cambios reactivos con el desarrollo de brotes de regeneración axonal y conos de crecimiento. Distal a la lesión las neuronas inervadas por los axones dañados se hacen desaferentadas. Funcionalmente, esto se traduce en la despola-

rización y liberación de neurotransmisores inmediatamente y puede añadirse un daño neurocitotóxico adicional. Además, existe pérdida de terminaciones nerviosas durante un período de uno a varios días. Los sitios vacíos pueden ser reinervados como resultado de brotes de neuronas adyacentes no dañadas. Este proceso puede contribuir a la recuperación si es que la inervación es la apropiada, de lo contrario sobreviene disfunción persistente como ocurre en lesiones severas.^{7,29}

La gravedad del cuadro clínico y el pronóstico de la LAT dependen del número total y localización de axones dañados, y de la proporción entre afectados y sanos. Los pacientes se caracterizan por presentar un coma prolongado postraumático, y lesión focal o isquémica.³⁰

La LAT puede clasificarse en tres categorías:

1. Ligera: es la menos frecuente. El estado de coma dura entre seis a 24 horas; pasado este tiempo, el enfermo obedece órdenes y tiene buen pronóstico.
2. Moderada: se presenta en el 45 % de los casos de LAT. El estado de coma tiene una duración mayor de 24 horas, sin signos de disfunción del tallo cerebral.
3. Severa: representa el 35 % de los casos de LAT. Al paciente lo caracteriza un estado de coma profundo por tiempo prolongado, flacidez o signos de descerebración. Con frecuencia se acompaña de signos de disfunción autonómica, como hipertensión arterial, hiperhidrosis, arritmia respiratoria y bradifigmia. El pronóstico de estos pacientes es sombrío y los que sobreviven presentan incapacidades severas.³⁰

El diagnóstico de la LAT se basa en tres pilares fundamentales: los estudios radiológicos, de biomarcadores e histopatológicos.

La secuencia de cambios progresivos que conducen a la degeneración del axón y a la desconexión (axotomía) solo es detectable a nivel microscópico. A pesar de ello, hay indicios macroscópicos que sugieren su presencia como son: lesiones focales (petequias) en el cuerpo calloso o en el cuadrante dorso-lateral del tronco cerebral, hemorragias en la sustancia blanca parasagital, y lesiones por deslizamiento entre regiones de diferente composición tisular; las cuales pueden ser apreciadas mediante los estudios radiológicos.¹⁸

Estudios radiológicos

a. Tomografía axial computarizada cerebral: en la fase aguda del trauma permite que signos de la LAT puedan identificarse, en dependencia de su sensibilidad y protocolo usado. Esta muestra signos de compresión cerebral que consisten en la reducción del tamaño ventricular y cambios en la densidad del tejido que reflejan el edema, se observan también microhemorragias. La correlación con los hallazgos patológicos es conocida, pero estudios tomográficos previos han mostrado falsos negativos hasta en un 50 %.^{4,7}

b. Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral: permite la visualización de pequeños focos ovoideos de edema secundario al daño de vainas axonales. Estos se aprecian hipointensos en secuencias T2 (tiempo de relajación transversal). El 50 % de ellos se observan en la sustancia blanca hemisférica subcortical. En los meses o años siguientes a la lesión, la sus-

tancia blanca pierde volumen, y se observa un aumento del tamaño ventricular y de surcos (atrofia cerebral), con áreas aisladas de hiperintensidad en T2 en los lugares donde ocurre degeneración walleriana. La RMN ha demostrado una clara correlación entre la ocurrencia de lesiones en la sustancia blanca subcortical y pérdida de conciencia después de la lesión.^{7,28}

Según los hallazgos en las imágenes por RMN, la LAT puede clasificarse en tres grados:

- Grado I: lesiones a nivel de la sustancia blanca subcortical.
- Grado II: lesiones a nivel de cuerpo calloso.
- Grado III: lesiones a nivel de la porción dorsal del tronco.³¹

Los autores de este trabajo consideran que la RMN es la técnica imagenológica de mayor sensibilidad para diagnosticar la LAT, pues la TAC puede mostrar falsos negativos. Sin embargo, en algunas ocasiones los resultados de estas técnicas no se corresponden con las características clínicas del paciente, por lo que el empleo del método clínico es el medio diagnóstico ideal de esta entidad.

Biomarcadores

El uso de biomarcadores de lesión cerebral contribuye a un mejor conocimiento de la fisiopatología del daño, aporta información complementaria esencial para el diagnóstico y la predicción pronóstica de los pacientes.¹ Los más utilizados son:

- Neurofilamentos ligeros de 68 kilodaltons (kDa): forman parte del citoesqueleto axonal. Ante daño axonal esta proteína aumenta su concentración en el axón y se libera al líquido cefalorraquídeo (LCR) y al torrente sanguíneo.¹

- Proteína precursora amiloidea, en inglés *amyloid precursor protein* (β -APP): es una glicoproteína de membrana que es procesada por el aparato de Golgi y enviada al axón mediante un transporte rápido anterógrado. Participa en procesos de adhesión celular, por lo que a nivel de la unión sináptica neuronal existen concentraciones elevadas. Solo es positiva en los axones lesionados de forma que indica el sitio de la agresión y el deterioro del transporte axonal.¹

Investigaciones realizadas por Kay A et al.³² en 29 pacientes con TCE grave, evidenciaron niveles bajos de esta proteína en el LCR debido a su reabsorción en forma de placas de amiloide. En contraposición, Emmerling M et al.³³ encontraron niveles incrementados en el LCR tras el daño traumático y postularon como posible explicación la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica.

- Proteína tau: es una proteína estabilizadora del citoesqueleto axonal que constituye uniones tubulares que intervienen en el flujo de proteínas neuronales. Existen seis isoformas diferentes que, bajo la acción de las proteasas inducidas tras la lesión traumática, liberan fragmentos de esta proteína a la sangre y al LCR en su forma *cleaved tau* (c-tau), cuyo peso molecular es de 30 a 50 kDa. Los niveles de c-tau en el LCR aumentan durante las primeras 24 horas tras el TCE grave.¹

- Proteína S100 beta: biomarcador de lesión cerebral más estudiado por la comunidad científica. Es una proteína de unión al calcio con bajo peso molecular (20 kDa), sintetizada en los astrocitos del SNC. Es metabolizada por el riñón y

eliminada a través de la orina. Su vida media es de 30 a 113 minutos, sin verse afectada por fenómenos de hemólisis. La máxima concentración sérica se alcanza transcurridos 20 minutos de la lesión cerebral, por lo cual es detectable desde el ingreso del paciente en el hospital. Sus concentraciones elevadas, son inductoras de fenómenos de apoptosis. Su valor normal es 0,1 $\mu\text{g/L}$, se consideran patológicos los niveles plasmáticos superiores al rango de 0,13-0,20 $\mu\text{g/L}$. Las determinaciones de esta proteína en el LCR pueden verse influidas por la edad y el sexo.¹

Los autores de la investigación consideran que los estudios de biomarcadores muestran relación directa con la extensión del daño cerebral y el pronóstico de LAT. Sin embargo, los altos costos de los mismos no han permitido su uso a mayor escala para diagnosticar dicha afección.

Estudios histopatológicos

El estudio de la progresión de las alteraciones axonales y mielínicas precoces no es fácil debido al escaso número de casos que se pueden estudiar en fase aguda y subaguda. De manera tradicional se describe que estos cambios se pueden observar entre 24 y 48 horas posteriores al traumatismo, aunque se han observado a las 7 horas de la lesión.

La mejor técnica para observar la degeneración axonal era la impregnación argéntica sobre secciones en parafina. En la actualidad, otros métodos más sensibles como las técnicas inmunohistoquímicas mediante anticuerpos frente a neurofilamentos o a la β -APP han simplificado y hecho más reproducibles los hallazgos.^{12,32}

Los esferoides axonales son el paradigma diag-

diagnóstico del daño axonal. Estos no son visualizados fácilmente con tinción de hematoxilina-eosina pero sí con tinciones de plata o con anticuerpos dirigidos contra los neurofilamentos o la β -APP. El tiempo de supervivencia necesario para visualizar los esferoides axonales oscila de seis a 12 horas con anticuerpos frente a los neurofilamentos. La β -APP revela el daño axonal en períodos de supervivencia de dos horas después del traumatismo, por lo que es la técnica de oro para el diagnóstico de la LAT.²⁹

CONCLUSIONES

La lesión axonal traumática se produce por desplazamiento inercial centrípeto del cráneo durante los movimientos de aceleración y desaceleración en el momento del trauma. En el axón ocurren los principales cambios histopatológicos: formación de bulbos de retracción axonal, acúmulo de células microgliales y degeneración walleriana. El diagnóstico de esta lesión se basa en la clínica del paciente complementada con estudios radiológicos, histopatológicos y de biomarcadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordillo Escobar E, Egea Guerrero J, Rodríguez Rodríguez A, Murillo Cabezas F. Utilidad de los biomarcadores en el pronóstico del traumatismo craneoencefálico grave. Medicina Intensiva [Internet]. 2016 [citado 24 Ene

2019];40(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/linkresolver/utilidad-los-biomarcadores-el-pronostico/S0210569115002521/>.

2. Mosquera Betancourt G, Varela Hernández A. Trauma craneoencefálico. En: Cruz L, editor. Traumatismo craneoencefálico en el adulto. Temas para la Atención Primaria de Salud. La Habana: Ciencias Médicas; 2011. p 1.

3. Maya Entenza CM. Traumatismos craneoencefálicos. Urgencias Neurológicas. La Habana: Ciencias Médicas; 2015. p 246.

4. Villarreal Reyna G. Lesión axonal difusa, contusión y daño del tallo cerebral. Neurocirugía Endovascular [Internet]. 2012 [citado 24 Ene 2019]:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.neurocirugiaendovascular.com/pdf2/LESION%20AXONAL%20DIFUSA,%20CONTUSION%20Y%20LESION%20DEL%20TALLO%20ENCEFALICO.pdf>

5. Mosquera Betancourt G, Van Duc H, Casares Delgado JA, Hernández González EH. Caracterización de los pacientes con traumatismo craneoencefálico y lesión axonal traumática. AMC [Internet]. 2016 [citado 24 Ene 2019];20(6): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000600004&lng=es

6. Reis C, Wang Y, Akyol O, Ho WM, Li RA, Stier G, et al. What's new in traumatic brain injury: update on tracking, monitoring and treatment. International Journal of Molecular Science [Internet]. 2015 [citado 24 Ene

- 2019];16:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/6/11903>
7. Amaro P, Pajarito L. Daño axonal difuso post trauma craneoencefálico. Cuad Neurol [Internet]. 1999 [citado 24 Ene 2019];23(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://publicacionesmedicina.uc.cl/cuadernos/1999/pub_23_99.html#
8. Neuro&Spine de Nayarit [Internet]. Lesión axonal difusa [actualizado 15 Dic 2016; citado 24 Ene 2019]. Disponible en: <https://neuroqx.wordpress.com/2012/12/15/lesion-axonal-difusa/>.
9. Ignacio Rey J. Traumatismo encefalocraneano, lóbulo frontal y trastornos cognitivos. 2011 [citado 11 Nov 2019]. En: Medicina y Ley. Foro de medicina legal y bioética [Internet]. Disponible en: <http://medicinayley.blogspot.com/2011/04/1.html>
10. Johnson V, Stewart W, Smith D. Axonal pathology in traumatic brain injury. ExpNeurol [Internet]. 2014 [citado 24 Ene 2017];246(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285252>
11. Raisanen J, Ghougassian DF, Moskvitch M, Lawrence C. Diffuse axonal injury in a rugby player. Am J Forensic Med Pathol [Internet]. 1999 [citado 24 Ene 2019];20(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208342>
12. Van Duc H. Caracterización de los pacientes con daño axonal difuso en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" [Tesis]. Camagüey: Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey; 2015.
<http://www.revprogaleno.sld.cu/>
13. Herrera Batista A, Iglesias Ramírez B, Rodríguez Pérez I, Pomares Bory E, et. al. Tejidos básicos. En: Collazo S, editor. Morfofisiología. Tomo I. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 203-204.
14. Gartner LP, Hiatt JL. Tejido nervioso. En: Texto Atlas de Histología. 2da ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 179-211.
15. Alicia Brusco H, López Costa JJ, Fabián Loidl C. Tejido nervioso. En: Histología médico-práctica. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 115-117.
16. Máximo Mujica B, Guido González T, Larrín Galindo C, Miller Tejeda P, Castoldi F. Resonancia magnética cerebral en daño axonal difuso. Rev Chilena Radiol [Internet]. 2003 [citado 24 Ene 2019];9(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082003000400004&script=sciabstract>
17. Prat Acín R, Calatayud Maldonado V. Daño axonal difuso: factores pronósticos clínico-epidemiológicos. Neurocirugía [Internet]. 1997 [citado 24 Ene 2019];8(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revista-neurocirugia.com/es/dano-axonal-difuso-factores-pronosticos/articulo/S1130147397710303/>.
18. Smith D, Hicks R, Povlishock JT. Therapy development for diffuse axonal injury. Journal of Neurotrauma [Internet]. 2013 [citado 24 Ene 2019];30:[aprox. 23 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252624>
19. Peregrino FC. Traumatismo craneoencefá-

lico: fisiopatología, monitorización y tratamiento. Neurolatinvet [Internet]. 2010 [citado 24 Ene 2019];1(1):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/profile/FernandoPellegrino2/publication/260418907TRAUMATISMOCRANEOENCEFALICOFISIOPATOLOGIAMONITORIZACIONYTRATAMIENTO/links/0deec53114b9b7ea1d000000.pdf>

20. Siedler Declan G, Chuah MI, Kirkcaldie MT, Vickers JC, King AE. Diffuse axonal injury in brain trauma: insights from alterations in neurofilaments. Frontiers in Cellular Neuroscience [Internet]. 2014 [citado 24 Ene 2019];8(429): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fncel.2014.00429/abstract>

21. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1991 [citado 24 Ene 2019];54(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880506>

22. Grady M, Mc Laughlin M, Christman C, Valadka A, Fligner CL, Povlishock JT. The use of antibodies targeted against the neurofilament subunits for the detection of diffuse axonal injury in humans. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 1993 [citado 24 Ene 2019];52(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8440996>

23. Buki A, Okonkwo DO, Povlishock JT. Post injury cyclosporin a administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. J Neurotrauma [Internet]. 1999 [citado 24 Ene 2019];16:[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revprogaleño.sld.cu/>

24. Lafuente Sánchez JV. Daño axonal difuso. Importancia de su diagnóstico en medicina forense. Cuad Med Forense [Internet]. 2005 [citado 24 Ene 2019];11(41):[aprox 9 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062005000300001

25. Hostiuc H, Pirici D, Negoii I, Ion DA, Ceausu M. Detection of diffuse axonal injury in forensic pathology. Rom J Legal Med [Internet]. 2014 [citado 24 Ene 2019];22(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.rjlm.ro/index.php/arhiv/370>

26. Hospital Privado de Comunidad [Internet]. Degeneración walleriana: hallazgos en resonancia magnética. A propósito de un caso [actualizado 7 Ene 2017; citado 24 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.hpcorg.ar/v2/vartrev.asp?id=540&offset=0>

27. Junqué C. Valoración del daño axonal difuso en los traumatismos cráneo-encefálicos. Escritos de psicología [Internet]. 2008 [citado 24 Ene 2019];2(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1989-38092008000300007>

28. Instituto Cajal [Internet]. Crecimiento axonal y función del segmento inicial del axón. [actualizado 07 Feb 2016; citado 24 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.cajal.csic.es/departamentos/garrido-jurado/garrido-jurado.html>

29. Matthew Hemphill A, Dauth Steven S, <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/neu.1999.16.511>

Chung Jong Y, Borna Dabiri E, Kit Parker K. Traumatic brain injury and the neuronal micro-environment: a potential role for neuropathological mechanotransduction. *Neuron* [Internet]. 2015 [citado 24 Ene 2019];85(6): [aprox 12 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315001567?via%3Dihub>

30. Roca Goderich R, Smith Smith V, Paz Presilla E, Losada Gómez J. Traumatismos craneoencefálicos y raquimedulares. En: Robert L, Hechavarría A, editores. *Temas de Medicina Interna*. 4ta ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2002. p. 440.

31. Neurowikia [Internet]. Fisiopatología del traumatismo en el sistema nervioso. [actualizado 17 Feb 2016; citado 24 Ene 2019]. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/fisiopatolog%C3%AD-del-traumatismo-en-el-sistema-nervioso>

32. Kay A, Petzold M, Kerr G, Keir E, Thomp-

son E, Nicoll JA. Alterations in cerebrospinal fluid apolipoprotein E and amyloid beta-protein after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* [Internet]. 2003 [citado 24 Ene 2019];20(7): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14588111>

33. Emmerling MC, Morganti-Kossmann T, Kossmann PF, Stahel MD, Watson MD, Evans LM, et al. Traumatic brain injury elevates the Alzheimer's amyloid peptide A beta 42 in human CSF. A possible role for the nerve cell injury. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2000 [citado 24 Ene 2019]; 903(8): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10818496>

Recibido: 13 de septiembre de 2019

Aprobado: 09 de octubre de 2019