

ARTÍCULO ORIGINAL

## Citoquinas Circulantes y su Relación con el Eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal en Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico

Olivia M. Chávez Grimaldi, M.D.,<sup>1</sup> María E. Flores Chávez, M.D.,<sup>2</sup> María Chacón de Petrola, M.D.,<sup>3</sup> Mariela Pacheco Rondón, L.B.A.,<sup>4</sup> Aracelys Hernández,<sup>5</sup> Sabá Infantes.<sup>5</sup>

**RESUMEN**—Con el fin de conocer mejor los eventos fisiopatológicos que ocurren durante el trauma cerebral y de esta manera contribuir al mejor manejo de los mismos; se realizó esta investigación, dirigida a evaluar la relación existente entre el sistema inmunológico a través de la determinación de las interleukinas (IL) 1,6,10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) a través de la determinación de cortisol y adrenocorticotropa (ACTH) en los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE); analizando su repercusión en la evolución de estos enfermos. Se realizó un estudio en pacientes en una edad comprendida de 12 a 50 años, que ingresaron por la Unidad de Trauma Shock de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera de Valencia con un trauma cerebral, desde el mes de Abril hasta el mes de Junio del año 2007, un total de 35 pacientes. A todos los pacientes, se les tomó una muestra de sangre en las primeras 24 horas, a las 72 horas, y a los seis días de ocurrido el evento. Para el análisis de los resultados se utilizó el promedio, análisis de varianza de una vía (ANOVA) y en caso que fuera significativo se aplicó las pruebas de comparación múltiple. Se concluye que existe una disfunción del eje HHA representada por un descenso significativo del cortisol a los seis días del TCE a pesar de la severidad del mismo. La IL-6 es el marcador mejor relacionado con la evolución clínica de los pacientes con TCE, manteniéndose elevado hasta los seis días del TCE. El resto de las interleukinas estudiadas se elevaron durante las primeras 24 horas del trauma.

**PALABRAS CLAVE**—Traumatismo Craneoencefálico, Citoquinas, Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.

**MEDICRIT 2008; 5(3):95-102**

*Medicrit © 2008. Derechos Reservados.*

---

<sup>1</sup>Médico Internista Intensivista de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" de Valencia (CHET) y del Hospital Metropolitano del Norte. Magister en Investigación Educativa; —<sup>2</sup>Magister en Inmunología Clínica; —<sup>3</sup>Inmunólogo Clínico; —<sup>4</sup>Coordinadora del Laboratorio de Inmunología de la CHET; —<sup>5</sup>Profesores del Departamento de Matemáticas de la Universidad de Carabobo; Valencia. Estado Carabobo. Venezuela. *Correspondencia:* om.chavezgrimaldi@gmail.com.

**Como citar este artículo:** Chávez OM, Flores ME, Chacón M, Pacheco M, Hernández A, Infantes S. Citoquinas Circulantes y su Relación con el Eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal en Pacientes con Traumatismo Craneoencefálico. *Medicrit* 2008; 5(3):95-102.

NLMID: 101253595 Includida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA. Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIOMED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México. Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a: ediciones@medicrit.com

EL CONOCIMIENTO DE LA PATOLOGÍA de las lesiones producidas en el trauma cerebral resulta esencial para el diagnóstico y proporciona una base para el tratamiento de las mismas. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE), en la mayoría de los países, constituye la primera causa de morbimortalidad en las personas menores de 40 años; representando por tanto uno de los mayores problemas de salud pública en la sociedad moderna, agravado en los últimos años por el mayor número de automóviles y otros vehículos que desarrollan altas velocidades. Los accidentes automovilísticos, así como los actos de violencia del hombre contra el hombre, son los responsables de una alta y costosa incidencia de TCE.<sup>1</sup>

Al revisar la literatura se puede apreciar que existe una variedad de evidencias experimentales, básicas y clínicas, *in vitro* e *in vivo*, que sustentan la comunicación bidireccional entre el SNC y varios componentes del sistema inmunológico y neuroendocrino.<sup>2-7</sup> Tiene sentido que estos dos sistemas deben unirse; ambos relacionan al organismo con el mundo externo y evalúan sus componentes como indemnes o peligrosos, ambas funciones sirven de defensa y adaptación, ambos poseen memoria y aprenden por la experiencia, ambos contribuyen a la homeostasis, así también los errores en la defensa pueden producir enfermedad, por ejemplo autoinmunidad o alergias por un lado e inmunosupresión por el otro; conduciendo en este caso a una mayor predisposición a las infecciones; lo que marcaría la pauta en la evolución de un paciente en condiciones críticamente enfermo.

Conociendo que los TCE ocupan un lugar importante para el médico a nivel de diferentes especialidades; y sabiendo que los mismos conducen a secuelas neurológicas importantes que determinan la calidad de vida del paciente que los padece; y por otra parte dicha patologías pueden ser causa directa de muerte en un gran número de estos pacientes; se hace necesario, conocer cada vez más la fisiopatología de esta entidad; así como también todos aquellos factores susceptibles de ser modificados para así contribuir a mejorar la evolución de estos enfermos; evitando o previniendo complicaciones posteriores que agravarían aún más su estado clínico.

En tal sentido, la utilidad clínica de estos con-

ceptos demuestra con claridad que su conocimiento es fundamental para la práctica médica en los pacientes con TCE. Su estudio constituye un buen ejemplo de los mecanismos que se ponen en marcha para la defensa ante la agresión del tejido cerebral y de cómo estos eventos pueden, bajo ciertas circunstancias tener efectos dañinos y no protectores en un momento dado.

La escasa experiencia publicada sobre el tema motivó a los autores a la realización de este estudio con el fin de identificar y reconocer el comportamiento de estos sistemas ante un paciente con un TCE. De esta manera, se podrá relacionar la evolución de este tipo de pacientes con la respuesta entre el cerebro y el sistema inmune y sus consecuencias clínicas que marcarán una pauta en el mantenimiento de la salud o en el desarrollo de complicaciones; dependiendo del tipo de respuesta generada. En tal sentido, se delimitó este estudio a los pacientes que presentan TCE, de ambos sexos, con una edad comprendida entre 18-50 años; con la intención de lograr un mejor conocimiento en la fisiopatología de las lesiones producidas y de esta forma poder contribuir a un manejo más adecuado de las mismas que contribuya a mejorar el pronóstico y la evolución de los pacientes afectados de dichas entidades clínicas.

## MÉTODO

Se realizó un estudio en pacientes en una edad comprendida de 12 a 50 años, que ingresaron por la Unidad de Trauma Shock de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera de Valencia con un trauma cerebral, desde el mes de Abril hasta el mes de Junio del año 2007, un total de 35 pacientes.

A todos los pacientes, se les tomó una muestra de sangre para la determinación de las ILs 1,6,10 y factor de necrosis tumoral alfa en suero, así como también los niveles ACTH y Cortisol. Esta muestra se tomó a las 24 horas del traumatismo, al tercer día y a los seis días de ocurrido el evento. Fueron evaluados al momento del ingreso y durante su evolución clínica dentro de la Unidad. Para recoger los datos se utilizó un formulario que incluye los datos personales (nombre, edad, sexo), datos positivos del examen realizado y antecedentes personales de importancia así como la evolución clínica du-

rante su estadía en la Unidad.

Se elaboraron gráficos en donde se comparan los promedios obtenidos de los diferentes marcadores con las diferentes variables; para lo cual se utilizó, en una primera fase, un análisis de una vía (ANOVA), si por este método se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, se llevó a cabo el análisis múltiple, donde se consideraron todos los grupos incluidos en las variables simultáneamente, permitiendo así un análisis más completo de los resultados obtenidos.

## RESULTADOS

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0,05; se aprecia que no existe una diferencia significativa entre los valores promedios del cortisol (Fig. 1) a las 24 y 72 horas del trauma y la evolución de los pacientes, (P-valor de 0.501 y 0.898), respectivamente. En los valores promedio de cortisol obtenidos a los seis días del trauma se obtuvo un  $P=0.071$ , aunque mayor de 0.05 es cercano al nivel de significancia, el cual con un nivel de significancia del 10% (0.10) si se obtiene una diferencia significativa. Por tanto en este último caso se aplicó la prueba de comparación múltiple. El P-valor entre los pacientes que no se recuperaron y los recuperados totalmente es de 0.069, lo cual nos permite decir que existe una ligera diferencia entre ambos grupos. El P-valor entre los pacientes recuperados parcialmente y los pacientes que se recuperaron totalmente es de 0.033 existiendo en este caso una diferencia estadísticamente significativa, tomando en cuenta que el grado de secuela está muy relacionado con la intensidad del trauma; estando por tanto incluidos dentro de los pacientes con recuperación total todos los pacientes con TCE leve y en los parcialmente recuperados los TCE severos que sobreviven pero generalmente con secuelas neurológicas.

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05; se aprecia que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores promedios de ACTH (Fig. 2) a las 24, 72 horas y seis días del trauma y la evolución de los pacientes, (P-valor de 0.672, 0.559 y 0.891), respectivamente. El P-valor obtenido en cada caso; nos

permite decir que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos considerados en cada caso.

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05; se aprecia que existe una ligera diferencia entre los valores promedios de IL-1 (Fig. 3) a las 24 horas y a los seis días del trauma y la evolución de los pacientes, ( $P=0.117$ ), respectivamente. Al observar el cuadro de comparación múltiple los niveles medio de IL-1 a las 24h para los pacientes que no se recuperaron es ligeramente menor que la de los pacientes que se recuperaron parcialmente ( $P=0.097$ ), de igual manera entre los pacientes no recuperados y los recuperados totalmente niveles ambos intervalos de confianza se inclinan ligeramente hacia el lado negativo ( $P=0.065$ ). Entre los pacientes recuperados parcialmente y los que tuvieron una total recuperación no hay una diferencia importante entre ambos grupos ( $P=0.781$ ). La P-valor en el análisis de varianza de una vía (ANOVA) en los promedios de IL-1 obtenidos a las 72 horas del trauma es de 0.658, con un nivel de significancia de 0.05. Concluyéndose en este último caso que las diferencias entre los grupos considerados, tomando en cuenta la evolución de los pacientes, no es estadísticamente significativa.

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05; se aprecia que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores promedios de IL6 (Fig. 4) a las 24h, 72h y a los seis días del trauma y la evolución de los pacientes, (P-valor de 0.000, 0.029, 0.000), respectivamente. Al observar el cuadro de comparación múltiple los niveles medio de IL-6 a las 24h, 72h y seis días entre los pacientes que no se recuperaron es significativamente mayor que la de los pacientes que se recuperaron parcialmente (P-valor 0.001, 0.018, 0.000), y los pacientes con recuperación total (P-valor 0.000, 0.015, 0.000). Entre los pacientes recuperados parcialmente y los que tuvieron una total recuperación no existe una diferencia importante entre ambos grupos (P-valor 0.380, 0.820, 0.641).

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05; se aprecia que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores promedios de IL-10 (Fig. 5) y la evolución de los pacientes,

( $P=0.014$ ). Al observar el cuadro de comparación múltiple los niveles medio de IL-10 a las 24h entre los pacientes que no se recuperaron es significativamente mayor que la de los pacientes que se recuperaron parcialmente ( $P=0.011$ ), y los pacientes con recuperación total ( $P=0.013$ ). Entre los pacientes recuperados parcialmente y los que tuvieron una total recuperación no existe una diferencia importante entre ambos grupos ( $P=0.454$ ). No hubo una diferencia significativa en los valores promedios de IL-10 obtenidos a las 72H y seis días del trauma. (P-valor 0.623, 0.721).

Al aplicar el análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05; se aprecia que existe una ligera diferencia la cual es significativa con un nivel de significancia del 10% entre los valores promedios de TNF (Fig. 6) a las 24h y la evolución de los pacientes, ( $P=0.175$ ). Al observar el cuadro de comparación múltiple los niveles medio de TNF a las 24h entre los pacientes que no se recuperaron es significativamente mayor que la de los pacientes que se recuperaron parcialmente ( $P=0.066$ ), y los pacientes con recuperación total ( $P=0.287$ ). No hubo una diferencia significativa en los valores promedios de TNF obtenidos a las 72h y seis días del trauma (P-valor 0.887, 0.955).

## DISCUSIÓN

Al relacionar los valores promedios de los marcadores con la evolución clínica de los pacientes se aprecia que los pacientes recuperados mantuvieron elevados los niveles de cortisol hasta los seis días del trauma inclusive; mientras que los pacientes no recuperados descendieron los niveles séricos del cortisol a pesar de lo grave del TCE. Al descender significativamente los valores de cortisol sérico en los pacientes no recuperados a pesar del stress; se evidencia que existe en estos enfermos una disfunción importante del eje HHA con una respuesta inadecuada al stress lo cual no sucedió en el grupo de pacientes con evolución satisfactoria.

Estudios previos al presente, en pacientes con TCE severo y evaluación del eje HHA a través de la determinación de los niveles de Cortisol y de ACTH pre y post estimulación con corticotropina endovenosa, demostraron en un porcentaje importante una disfunción neurológica notable

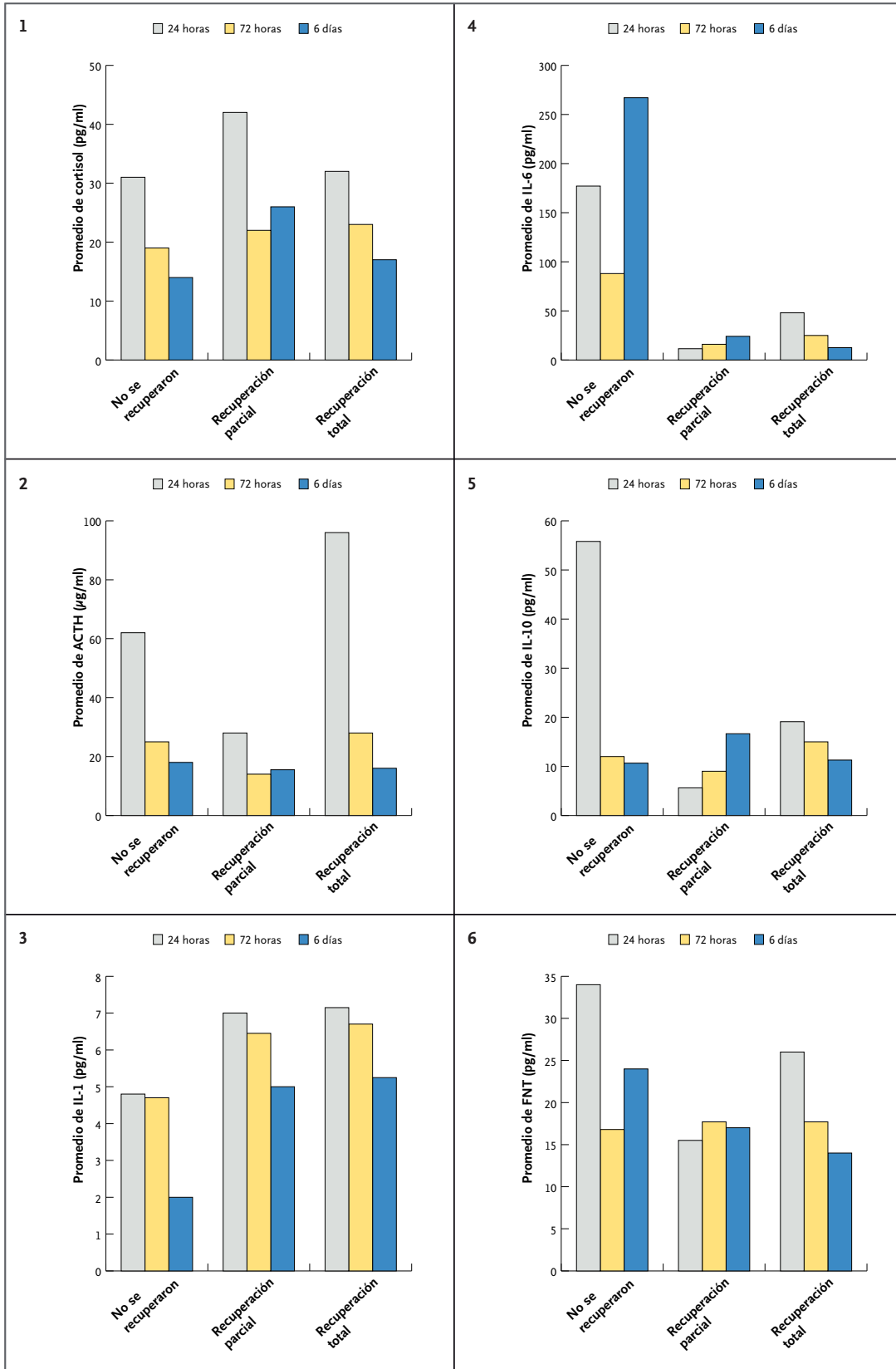
del eje HHA, más severa en los pacientes que ameritaron tratamientos más enérgicos durante la hospitalización.<sup>8</sup>

La respuesta endocrina alterada se ha relacionado más con cambios en el hipotálamo que con disfunciones en la hipófisis, aunque no se conoce exactamente como y por qué estas anomalías en el eje HHA afectan adversamente el curso clínico de los pacientes con edema cerebral secundario o no a TCE durante el periodo crítico del evento.<sup>9</sup>

No está claramente establecido si las deficiencias hormonales son secundarias a daños estructurales del eje hipotálamo hipofisario, o si reflejan mecanismos adaptativos a una agresión aguda; en relación con este último punto, se ha demostrado un déficit de hormonas sexuales en enfermedades graves, tanto agudas como crónicas, que probablemente traduce el esfuerzo del organismo para ahorrar sustratos metabólicos, disminuyendo la producción de andrógenos anabólicos, sin embargo, las carencias de cortisol y ACTH no pueden ser explicadas en este mismo contexto, y probablemente la injuria directamente sea la causa de esta deficiencia, ya sea través de incremento de la presión intracraneana o por edema alrededor de la zona hipotálamo hipofisaria.<sup>10</sup>

El edema postraumático alrededor de la silla turca compromete la circulación portal hipofisaria resultando isquemia o franca necrosis del lóbulo anterior de la glándula, así no es de extrañar que más de las dos terceras partes de los pacientes que fallecen a consecuencias de TCE tengan anomalías estructurales tanto en el hipotálamo como en la hipófisis.<sup>11</sup> En el presente estudio, es posible que la severidad del edema entre los pacientes no recuperados, haya conducido a un déficit de ACTH que, paradójicamente, no se acompañó de un incremento en los niveles de cortisol como sería lo esperado; en relación a la respuesta incoordinada entre hipófisis y glándula adrenal, llama la atención este punto, pues entre los pacientes con niveles de ACTH elevados se encontraron conjuntamente altos niveles de cortisol. Trabajos previos al presente mencionan

**Figuras 1 a la 6 (siguiente página).** Relación del promedio de: 1: cortisol; 2: ACTH; 3: IL-1; 4: IL-6; 5: IL-10; 6: FNT; a las 24, 72 horas y 6 días del trauma, con la evolución de los pacientes.



la no inhibición de la producción de ACTH en estos enfermos, a pesar de elevarse en forma importante los niveles de cortisol, adicionalmente se reporta una secreción deficiente del cortisol por la glándula adrenal después de la estimulación dinámica con corticotropina sintética, en pacientes con daño cerebral de moderado a severo, probablemente relacionada con una pobre dependencia vasopresora y niveles elevados de interleucina 6 (IL-6).<sup>9</sup> Las microglías y los astrocitos del sistema nervioso central, producen diversas interleukinas, entre las que destacan la IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y FNT, cuya producción está incrementada en situaciones de stress; se conoce que algunas de estos mediadores modulan la producción de ACTH y cortisol, siendo esta acción bidireccional, por lo que podría esperarse que ante situaciones de alarma, con un compromiso severo del sistema hipocampo-hipófisis, es posible que se pierdan los mecanismos compensadores que condicionan la re-orientación del eje HHA; no existen datos concluyentes en relación con la respuesta a la estimulación de producción de cortisol en pacientes críticamente enfermos, estudios previos demuestran que en algunos casos no se produce incremento con dosis adecuadas estimuladoras de glucagon, sobre todo en pacientes con traumatismos medianos a severos y niveles de ACTH por debajo del grupo control, en estos casos los autores recomiendan terapia de reemplazamiento, aunque hacen la advertencia de que dicha deficiencia puede ser transitoria y no la relacionan con el pronóstico de los pacientes.<sup>12</sup>

Independientemente de la causa de la disfunción hipofisaria, dado que estas hormonas regulan muchos procesos críticos para la función metabólica normal y por ende para mantener las funciones vitales, actualmente se discute la posible potencial contribución del eje HHA en la recuperación después de una injuria severa, y se comienza a plantear la necesidad en estos pacientes de un monitoreo hormonal precoz y continuo. La deficiencia de una o más de estas hormonas producirá diversos signos y síntomas, frecuentemente enmascarados por la magnitud del traumatismo, con aumento de la morbilidad y de la expectativa de vida. En este sentido, algunos investigadores, además de la edad y la severidad del trauma, incluyen la respuesta a la administración de hidrocortisona como factor

relacionado con el pronóstico del cuadro, estando la terapia de reemplazo con esta hormona conectada con la recuperación neurológica.<sup>13</sup>

Se ha descrito que en un porcentaje variable de pacientes con TCE y edema cerebral secundario puede presentarse, en un periodo de tiempo variable según los estudios, un hipopituitarismo secundario con insuficiencia adrenal.<sup>14</sup>

En el presente trabajo no se encontró ningún caso en el control realizado a los 6 días, sin embargo se hace necesario la evaluación periódica de estos pacientes por periodos de tiempo más prolongados.

La elevación del cortisol y ACTH en este estudio durante las primeras 72 horas del TCE no tuvo una relación directa con la recuperación o no de los pacientes, sin embargo sabemos que la estimulación del eje HHA a través de la elevación de estas hormonas se relaciona en forma directa con la respuesta inmunológica que en este estudio se evaluó a través de la determinación de los niveles de ILs 1, 6, 10 y TNF- $\alpha$ . Kariagina y col., en el 2004;<sup>15</sup> encontraron en estudio realizados en animales un aumento de los niveles de ACTH posterior a una lesión aguda cerebral que se acompañó también de una elevación importante de los niveles de IL 1, 6 y TNF- $\alpha$  tanto a nivel central como a nivel periférico; así mismo Sojka y col., en el 2006,<sup>16</sup> estudiaron un total de 69 pacientes con TCE en los cuales se observó una elevación importante de los niveles de cortisol en las primeras horas de ocurrido el evento lo cual fue considerado como un marcador bioquímico de stress en estos enfermos.

En esta investigación los niveles de cortisol a los seis días sí se relacionaron en forma significativa con la evolución de los pacientes apreciándose un descenso importante de los niveles séricos de este marcador en aquellos pacientes que no se recuperaron. Christeen y col., en el 2004;<sup>17</sup> determinaron niveles de cortisol en 172 pacientes con isquemia cerebral aguda encontrando una relación directa del cortisol con la severidad de la isquemia. Ikeda y col., en el 2004;<sup>18</sup> determinaron los valores de cortisol, TNF- $\alpha$  e IL-6 CD4/8 y conteo blanco en 29 pacientes post craneostomía, encontrándose elevación del cortisol y de IL-6 con descenso de TNF- $\alpha$  en estos pacientes.

En esta investigación para la evaluación de la respuesta inmunológica se determinaron los

niveles de IL 1, 6, 10 y TNF- $\alpha$  a las 24, 72 horas y seis días del TCE relacionando los valores encontrados con la evolución clínica de los pacientes. Se pudo observar que los pacientes que no se recuperaron tuvieron una elevación estadísticamente mayor de las cuatro interleukinas en las primeras 24 horas, apreciándose un descenso de la IL 1, 10 y TNF- $\alpha$  en las próximas horas del trauma. La IL-6 se mantuvo elevada a las 72 horas y los seis días del TCE en los pacientes que no se recuperaron en relación con los pacientes que tuvieron una evolución satisfactoria, encontrándose que a mayor elevación de este marcador la evolución es más tórpida, y esta relación directa con la evolución clínica de estos pacientes se mantiene incluso hasta los seis días del TCE, siendo este el marcador bioquímico que refleja mejor el curso clínico de los pacientes. Kossman y col., en 1996;<sup>19</sup> determinaron los niveles de IL-6 en 22 pacientes con TCE encontrando una elevación importante de este marcador que se relacionó en forma directa con la evolución clínica.

Zhu y col., en el 2004;<sup>20</sup> en estudios en animales determinaron niveles de IL 1, 6 y TNF- $\alpha$  posterior a daño neuronal (TCE) severo; encontrándose una elevación significativa de la IL-6 tanto a nivel central como periférico, los niveles de IL-1 y de TNF- $\alpha$  se elevaron significativamente solo a nivel del SNC.

Baraczka y col., en el 2004<sup>21</sup> encontraron elevación de IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes con esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico. Hans y col., en 1999<sup>22</sup> encontraron igualmente una elevación importante de la IL-6 en pacientes con severo trauma cerebral. En este estudio se observa un descenso progresivo de las interleukinas posterior al trauma, en estudios similares en los cuales se determinó niveles de IL-10 y TNF- $\alpha$  posterior a TCE se pudo apreciar un ascenso importante de la IL-10 y un ascenso no significativo del TNF- $\alpha$  lo cual se interpretó como una inmunosupresión posterior al trauma lo cual no tuvo relación con la evolución clínica de los pacientes.<sup>23</sup>

La neuroinflamación ocurre después de un trauma cerebral, es un fenómeno complejo que incluye tanto eventos endocrinos como inmunológicos que marcarán una pauta en la recupera-

ción del tejido cerebral. Aunque la inmunoactivación y su relación con los niveles de cortisol y ACTH representa solo una de las múltiples cascadas iniciadas en la fisiopatología del TCE; la función exacta de cada mediador y su papel en la recuperación o no de estos pacientes requiere un mayor y mejor entendimiento que nos permita incluso plantearnos nuevas pautas de tratamiento que conduzca a la mejor recuperación de estos enfermos. Muchas veces la liberación de estos mediadores puede favorecer o representar un daño adicional al tejido cerebral por liberación de sustancias neurotóxicas. El estudio de la inmunoactivación en el neurotrauma es un campo que requiere un estudio cada vez más amplio que permita conocer mejor los eventos fisiopatológicos e intervenir en forma adecuada en la inhibición de esta cascada cuando la misma va en detrimento de la recuperación del tejido neuronal.<sup>24</sup>

---

#### CONCLUSIÓN

---

Existe una disfunción del eje HHA representada por un descenso significativo del cortisol a los seis días del TCE a pesar de la severidad del mismo. A pesar de que existe una elevación significativa del cortisol y ACTH en las primeras 24 horas del TCE; ello no se relaciona en forma directa con la recuperación o no de los pacientes con TCE. Sin embargo, estas alteraciones hormonales conducen a alteraciones importantes y significativas en los valores séricos de las interleukinas 1, 6, 10 y TNF- $\alpha$ , marcando una pauta en su evolución clínica.

Se hace necesario la continuación de otros estudios que permitan nuevos caminos dentro del campo de la psiconeuroendocrinoinmunología en los pacientes con TCE; creando así nuevas pautas de prevención y terapéutica dirigidas a mejorar la calidad de vida de estos enfermos. Al prevenir de una manera más efectiva las secuelas neurológicas en estos pacientes, ello marcará definitivamente una pauta en su vida futura. Nuestra meta debe ir dirigida no solo a curar o lograr la superación del trauma cerebral; sino en alcanzar una mejor y más pronta recuperación del paciente y su reintegración de una manera productiva a su entorno social.

## REFERENCIAS

1. Rippe JM, Iswin RS, Alpert J, Fink MP. Intensive Care Medicine. Second Edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto, 1999.
2. Solomon GF. Psiconeuroinmunología: Sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias. Segundo Congreso Virtual de Psiquiatría, Interpsiquis. Mesa Redonda: Psicopatología, Febrero- Marzo, 2001.
3. Ader RA, Felten DL, Cohen N. Psychoneuroimmunology. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego; Academic Press, 1991.
4. Cabelos R. Función cerebrovascular en la enfermedad de Alzheimer. Centro de Investigación Biomédica Euroespes. Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central. <http://www.sinapsis.org/barrera.html>.
5. Franzen R, et al. Nervous system injury: focus on the inflammatory cytokine granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Neurosci Lett* 2004;6:361:76-8.
6. Hernandez KM, Garcia JS, González CM, et al. Falla Orgánica múltiple: acercamiento al tema. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas* 1999;13:61-71. <http://bvs.sld.cu/revistas/car/voll13-1-99/car10199.htm>.
7. Hartung HP, Kieseier B. Inmunología clínica de la esclerosis múltiple. Departamento de Neurología, Universidad Karl-Franzens. 2004. <http://www.fedem.org/revista/n3/hk1.html>.
8. Dimopoulou I, Tsagarakis S. Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and nontraumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2005; 31:1020-8.
9. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004;32: 596-7.
10. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol* 2004;60:584-91.
11. Urban RJ, Harris P, Masel B. Anterior Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 2005;19:349-58.
12. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005;35:2358-66.
13. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Clin Endocrinol* 2006;64:481-8.
14. Niederland T, Makovi H, Gal V, et al. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma* 2007;24:119-27.
15. Kariagina A, Romanenko D, Ren SG, Chesnokova V. Hypothalamic-pituitary cytokine network. *Endocrinology* 2004;145: 104-12.
16. Sojka P, Stalnacke B, Bjonnstig U, Karisson K. Occurrence of post-traumatic stress-related symptoms at follow-up and serum levels of cortisol, s-100b and neuron-specific enolase in acute phase. *Brain Injury* 2006;20:613-20.
17. Cristensen H, Boysen G, Johannsen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *Neurol Sci* 2004;217:175-80.
18. Ikeda K, Oshiro S, Kimura H, et al. The influence of craniotomy on cytokines and immunological function. *Brain and Nerve* 2004;56:225-9.
19. Kossmann T, Hans V, Imhof HG, et al. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production astrocytes. *Brain Res* 1996;713:143-52.
20. Zhu T, Yao Z, Yuan HN, et al. Changes of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in brain and plasma after brain injury in rats. *Chin J Traumatol*. 2004;7:32-5.
21. Baraczka K, Nekam K, Pozsonyi T, et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10) concentration in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Neurol* 2004;11:37-42.
22. Hans VH, Kossmann T, Joller H, et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in serum and cerebrospinal after cerebral trauma. *Neuroreport* 1999;10:409-12.
23. Maskin B, Gammella D, Solari L, et al. Early release of the antiinflammatory cytokine il-10 in traumatic brain injury. *Medicina* 2001;61:573-6.
24. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain-injury: a revis concept. *Shock* 2001; 16:165-77.