



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
NEUROPROTECCIÓN EN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO SEVERO
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
NEUROLOGIA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL ANGEL SERNA GUERRERO

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA**

**DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
TUTORA DE TESIS**

**MAESTRA EN CIENCIAS MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTORA METODOLÓGICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
NEUROPROTECCIÓN EN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO
SEVERO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: REVISIÓN DE LA LITERATURA**



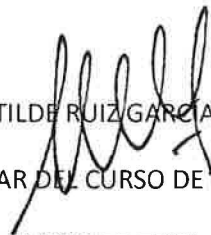
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



MATILDE RUIZ GARCÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

CO-TUTOR DE TESIS



DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ

TUTOR DE TESIS



M. en C. MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA

TUTOR METODOLÓGICO

Dedicatoria y agradecimientos.

Este trabajo de tesis quiero dedicarlo especialmente a mis hijas *Samanta* y *Aitana* por ser la mayor inspiración de mi vida.

A mi esposa Erika por todo su apoyo y entusiasmo durante estos años.

A mis padres Gloria y Miguel Ángel por su amor y seguir siendo un ejemplo de superación.

A mi hermana Fátima, su esposo Javier y con mucho cariño y amor a mi sobrino Paulo.

Al resto de mi gran familia por preocuparse siempre de mi.

Agradecer al Instituto Nacional de Pediatría y a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de ser parte de estas grandes instituciones.

A mis maestros: Dra. Matilde Ruiz, Dra. Violeta Medina, Dra. Patricia Herrera y Dr. Guillermo Dávila por todas sus enseñanzas.

A mis tutoras de tesis: Dra. Gloria Hernández y M. en C. Luisa Díaz por su gran apoyo para la realización de este proyecto.

A mis compañeros de generación por todo lo compartido y por ser un gran equipo.

Por último agradecer a Dios, por darme vida, fuerza y esperanza para cumplir uno más de mis sueños.

ÍNDICE.

I.	Índice.....	1
II.	Título y resumen estructurado.....	2
III.	Antecedentes.....	3
IV.	Pregunta de investigación	20
V.	Objetivo	20
VI.	Justificación.....	20
VII.	Tipo de estudio.....	21
VIII.	Criterios para la evaluación de estudios de esta revisión.....	21
IX.	Estrategias de búsqueda.....	22
X.	Análisis cualitativo.....	22
XI.	Definición de las variables.....	23
XII.	Aspectos éticos.....	23
XIII.	Análisis de artículos.....	24
XIV.	Resultados.....	45
XV.	Discusión.....	47
XVI.	Bibliografía.....	49
XVII.	Anexos.....	58

Anexo 1: Herramienta CONSORT

Anexo 2: Bitácora de búsqueda de artículos

Eficacia del tratamiento farmacológico de neuroprotección en traumatismo craneoencefálico severo en población pediátrica: revisión de la literatura

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. La investigación respecto de intervenciones farmacológicas aplicadas en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo se ha intensificado en las últimas décadas con la finalidad de contar con nuevas opciones terapéuticas que ayuden a minimizar el daño tisular y secundariamente muerte celular ocasionados por mecanismos bioquímicos complejos que se presentan a lo largo de horas a días posterior al evento, y de esta forma, mejorar el pronóstico a largo plazo al disminuir el porcentaje de secuelas secundarias al daño neurológico. **Objetivo.** Evaluar la evidencia actual de ensayos clínicos en los que se estudie alguna modalidad terapéutica farmacológica neuroprotectora en pacientes de 0-18 años que hayan presentado traumatismo craneoencefálico severo. **Justificación.** Dar a conocer el análisis de los ensayos clínicos más relevantes en el área pediátrica sobre fármacos neuroprotectores en traumatismo craneoencefálico severo, de tal forma que podamos formular conclusiones a partir de las cuales podamos desechar las modalidades terapéuticas de poca o nula utilidad o que empeoren el pronóstico de los pacientes, o por el contrario impulsar la investigación de aquellas que por sus características sean la más prometedoras. **Material y métodos.** Se procederá a recabar la información en los centros de documentación e información electrónica utilizando las bases de datos: Pub med, MEDLINE, Cochrane, Lilacs, Artemisa. Se utilizarán los siguientes términos MESH o palabras de texto: “Traumatic Brain Injury” OR “Closed Head Injury” OR “Brain Injury” OR “TBI” OR “Brain Damage” AND “fármaco a investigar”. Dos de los revisores seleccionarán los estudios a partir de la lista de referencias y los evaluarán de forma independiente. Los desacuerdos se resolverán en una reunión de consenso o por un tercer evaluador. **Resultados y Discusión.** Se hizo un rastreo de 32 fármacos de los cuales se encontraron 37 artículos en total 41-76; 10 fueron los que se incluyeron en el análisis 41-50. Los fármacos que reportaron tener cierta utilidad en el manejo del traumatismo craneoencefálico severo fueron progesterona⁴¹, dexanabol (HU-211)⁴², bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ y taxoprodil⁴⁵, sin embargo, sin ser recomendados para el uso cotidiano del manejo del TCE severo. Existe una gran variedad de drogas que están siendo estudiadas como fármacos “neuroprotectores”, sin embargo, uno de los principales obstáculos para poder evaluar la efectividad de un fármaco es la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos.

Las complicaciones y secuelas relacionadas al traumatismo craneoencefálico severo tienen gran repercusión física, psicológica y económica en la población. Es por esto que el estudio dirigido a encontrar nuevas y mejores estrategias para su manejo ha incrementado de forma importante en las últimas dos décadas. Múltiples ensayos a nivel experimental que investigan los posibles blancos moleculares en la fisiopatología del daño tisular secundario a un traumatismo craneoencefálico han sido realizados; se han desarrollado fármacos o se ha investigado sobre otros ya existentes que puedan incidir en dichos blancos con la finalidad de disminuir o bloquear la cascada de eventos que llevan a la hipoxia tisular y secundariamente a la muerte celular. Otro problema importante con el que nos enfrentamos, sobre todo para fines de esta investigación, es la falta de ensayos clínicos en población pediátrica, lo que dificulta aún más la interpretación de los resultados de los estudios analizados. El único trabajo donde se incluye exclusivamente población pediátrica es en el que se utilizan dosis altas de dexametasona, dicho trabajo, reporta resultados muy alentadores, sin embargo, fue el que obtuvo la calificación más baja con el instrumento CONSORT, encontrándose poca calidad metodológica con la cual fue realizado. En conclusión, apreciamos que no hay evidencia suficiente para recomendar la utilización de algún fármaco como “neuroprotector” en el TCE severo en población pediátrica.

1. ANTECEDENTES

Introducción

El traumatismo craneoencefálico es una de las principales causas de discapacidad adquirida y muerte en niños. Existen diferencias anatómicas del cerebro en niños respecto de los adultos que los vuelven más susceptibles a ciertos tipos de lesiones que siguen al TCE.

A pesar de los avances en investigación y mejoría en el manejo de las unidades de cuidados intensivos en los últimos años los resultados clínicos de los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo son aún pobres en cuanto a su pronóstico final. Es por esto que varios investigadores han intensificado la búsqueda de intervenciones farmacológicas dirigidas a objetivos moleculares que han sido identificados como parte importante de la fisiopatología del TCE y que intentan interrumpir o disminuir la progresión del daño y por lo tanto mejorar el pronóstico de los pacientes con TCE severo, dichas intervenciones se conocen como “*neuroprotección*”

Etiología y Epidemiología

En general, se ha visto que existe un patrón de lesión dependiente de la edad. En lactantes y preescolares las lesiones no intencionales se presentan como resultado de caídas y accidentes vehiculares (sitios de mayor riesgo: hogar, vía pública y los lugares de recreo). Los niños en edad escolar presentan un incremento en las lesiones causadas por accidentes en bicicleta mientras que en los adolescentes son las originadas por accidentes automovilísticos, deportes y asaltos. Por otro lado, el maltrato físico severo es más común en menores de tres años. Por último, la incidencia del TCE severo se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino que en el femenino con un rango de 2:1 en general.¹⁻⁶

Fisiopatología

Lesión cerebral primaria

La lesión cerebral primaria se genera en el mismo momento en que un sujeto con ciertas características determinadas recibe un tipo particular de traumatismo, es decir, surge del impacto que causa que la superficie del cerebro choque contra los huesos rígidos del cráneo, generando zonas de penumbra o en riesgo de convertirse en zonas dañadas. En niños, la lesión cerebral resulta por mecanismo de “golpe”, a diferencia de los adultos, en quienes el cerebro es forzado contra protuberancias óseas opuestas al punto del impacto, resultando en daño por “contragolpe”. El daño por aceleración-desaceleración puede generar fuerzas por inercia y angulares, resultando en cizallamiento o desgarro axonal denominado “axotomía primaria”. Fuerzas por contacto lineales como resultado de un golpe directo a la cabeza pueden generar lesiones focales como hemorragias intracraneales y contusiones. Las hemorragias intracraneales que resultan de un traumatismo craneoencefálico se presentan típicamente en 4 localizaciones: epidurales, subdurales subaracnoideas e intraparenquimatosas.

Daño Cerebral Secundario

El daño cerebral secundario se desarrolla en minutos a semanas posterior al daño cerebral primario y se presenta de dos formas: 1) potenciado por múltiples alteraciones fisiológicas y metabólicas que incluyen hipoxemia, hipotensión, presión intracraneal elevada, hipercarbia o hipocarbia, hiperglucemia o hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, coagulopatía, convulsiones e hipertermia. Esta forma de daño es potencialmente prevenible y es susceptible de tratamiento. 2) La otra forma incluye eventos de la cascada celular, como consecuencia, producen degeneración neuronal, daño axonal “secundario” y por último muerte celular.⁷ Algunos de estos eventos que a continuación se describen, se incluyen en a) alteración en la regulación cerebrovascular, b) edema cerebral, c) daño axonal difuso y d) necrosis y apoptosis.

a) Regulación cerebrovascular alterada: La entrega de oxígeno o sustratos metabólicos al cerebro se mantiene a través de un flujo constante de sangre al cerebro, conocido como

flujo sanguíneo cerebral (FSC). Este se define como la cantidad de sangre en tránsito a través del cerebro en un momento determinado, y se estima es de 50ml/100g/min en adultos (el flujo sanguíneo hacia la materia gris es mayor: 80 ml/100g/min que en la materia blanca: 20 ml/100g/min) y mucho mas alto en niños.⁸⁻⁹ Se conocen varios mecanismos que pueden afectar la autorregulación y con ello el FSC, pueden ser divididos en productos metabólicos y miogénicos, neurogénicos y factores dependientes del endotelio (daño directo a las paredes vasculares, disminución de niveles de vasodilatadores, incluyendo óxido nítrico, AMPc, GMPc y disminución de vasoconstrictores como endotelina-1). Se desconoce la cantidad mínima de FSC necesaria para prevenir la isquemia, pero se sabe que cuando este disminuye < 20ml/100g/min en las primeras 24 hrs posterior al TCE severo en niños se asocia con pobres resultados.⁹⁻¹²

b) Edema cerebral difuso: definido como una reducción del espacio subaracnoideo, especialmente de las cisternas basales, puede favorecer significativamente la hipertensión intracraneal, pudiendo ocasionar isquemia y/o herniación. Se piensa que este edema es resultado de la ruptura de la barrera hemato-encefálica (edema vasogénico), cambios osmolares y edema a nivel celular (edema citotóxico o celular). Estudios clínicos mas recientes sugieren que el edema celular juega un papel más prominente en el desarrollo del edema cerebral. Los cambios osmolares ocurren en primera instancia en áreas de necrosis donde la osmolaridad se incrementa con la destrucción neuronal. En tanto se presenta la reperfusión, el agua entra en el área por la alta carga osmolar y las neuronas que la rodean se vuelven edematosas. El edema celular, independiente de la carga osmolar también se presenta en los astrocitos y se piensa se debe a la excitotoxicidad mediada por la captura de glutamato. Esta aceptación de glutamato se acopla a la ATPasa de Na-K con acúmulo de sodio y agua en los astrocitos. Los canales endógenos de agua conocidos como acuaporinas presentes en los astrocitos se han implicado también en el desarrollo de edema cerebral.¹³⁻¹⁵

c) Daño axonal difuso: la afección extensa de la sustancia blanca se presenta de forma primaria en el cuerpo calloso, ganglios basales y sustancia blanca periventricular. Alteraciones del flujo iónico (calcio, sodio), daño hipóxico-isquémico, disfunción mitocondrial y del citoesqueleto se han relacionado de forma importante con este tipo de

lesión.¹⁶⁻¹⁷ Mientras que el desgarró físico del axón (“axotomía primaria”) puede presentarse posterior al TCE, se cree que el traumatismo axonal difuso se presenta por un proceso retrasado llamado “axotomía secundaria”. Esto sugiere que puede existir una “ventana terapéutica” durante la cual se pueda intervenir sobre este tipo de daño axonal y mejorar los resultados clínicos (secuelas/discapacidad) a largo lazo.¹⁸

d) Necrosis y apoptosis: la excitotoxicidad se presenta con la liberación de cantidades excesivas de aminoácidos excitatorios que provoca daño neuronal. Esto se presenta en dos fases: 1) edema neuronal dependiente de sodio, seguido de, 2) degeneración neuronal dependiente de calcio. Estos efectos son mediados a través de la activación de receptores de glutamato como NMDA y receptores metabotrópicos como kainato y AMPA (ligados a sistemas de segundos mensajeros), los cuales conducen a un incremento en el calcio intracelular por la activación mediada de proteasas y lipasas lo que facilita la destrucción neuronal y necrosis celular. Además, el daño posterior por *isquemia-reperfusión* y *especies reactivas del oxígeno juega un papel importante*. En situaciones de isquemia/reperfusión, la enzima xantinodeshidrogenasa es transformada en xantinoxidasa. En condiciones de isquemia, el aumento del consumo de ATP tiene como consecuencia la acumulación de los catabolitos purínicos xantina e hipoxantina, los cuales utilizan el oxígeno como sustrato. En el momento de la reperfusión y al aumentar la disponibilidad de oxígeno estos catabolitos son metabolizados por la xantinoxidasa convirtiéndolos en superóxido y este por acción de la superóxido-dismutasa en presencia de hierro ($\text{Fe}^{+2,3}$) es transformado en peróxido de hidrógeno. La enzima NADPH oxidasa y el ciclo de oxidación-reducción del hierro constituyen otras fuentes de producción de especies reactivas del oxígeno durante la reperfusión, aunque su rol es menor al de la xantinodeshidrogenasa. Los radicales libres destruyen la membrana celular mediante la peroxidación lipídica. Por otro lado, alteran la función de algunas enzimas como la sintetasa de glutamina, transformando el glutamato en glutamina. Existe evidencia de que la lesión producida por las especies reactivas del oxígeno alcanza su actividad máxima entre las 20 y 24 horas posteriores a la lesión, lapso en el que la intervención terapéutica pudiera reducir la magnitud del daño cerebral secundario.¹⁹⁻²⁰

En contraste con el edema celular y disolución de membranas celulares que se observa en la muerte celular por necrosis, en la apoptosis se aprecia fragmentación de DNA y formación de cuerpos celulares apoptóticos asociados con disminución en la cantidad de neuronas.

La apoptosis puede ser desencadenada por mecanismos o señales intrínsecas o extrínsecas. Las señales intrínsecas se inician en la mitocondria como resultado de una depleción en el ATPd, estrés oxidativo, o entrada de calcio. La disfunción mitocondrial lleva a una liberación del citocromo C en el citosol, el cual en presencia del factor activador de proteasas (APAF-1, *por sus siglas en inglés*) y ATPd activan al iniciador de proteasas: caspasa 9; esta caspasa se encarga de activar a la proteasa efectora caspasa 3, que en última instancia provoca la apoptosis. Las señales extracelulares se dan a través de receptores en la superficie celular pertenecientes a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (FNT), los cuales incluyen TNFR-1 y Fas/Apo/CD95, quienes promueven dominios de “muerte” que activan a la caspasa 8, que a su vez estimula a la caspasa 3 provocando la muerte celular (Figura 1).

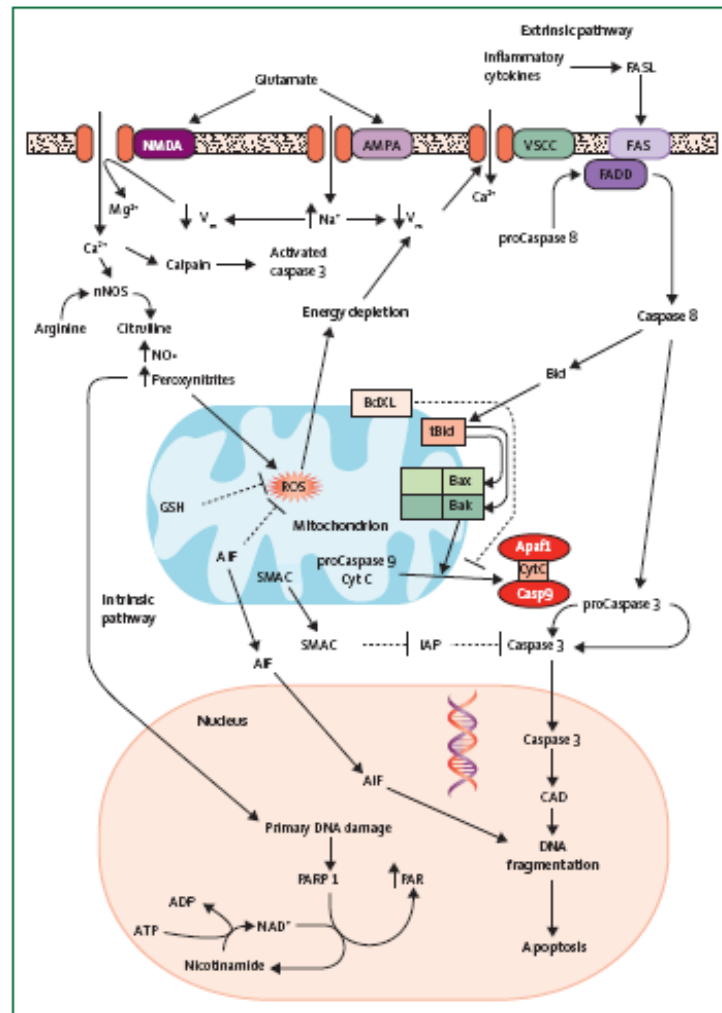


Figura 1. Apoptosis por hipoxia-isquemia. Tomado de: la revista *Lancet Neurol* 2011; 10: 372-82.

La apoptosis caspasa – independiente es capaz de inducir la apoptosis sin la participación de las caspasas y por lo tanto, no es afectada por inhibidores de las caspasas. Tiene su origen en varias proteínas mitocondriales, entre las que se encuentra el factor de inducción de apoptosis (AIF), la cual es una flavoproteína que se libera como consecuencia de la despolarización de la membrana de la mitocondria. Una vez liberado el AIF se introduce en el núcleo celular y produce una fragmentación del DNA a gran escala. Este tipo de apoptosis mediada por AIF ocurre en neuronas bajo condiciones de stress oxidativo, TCE e isquemia cerebral.

Tanto la apoptosis caspasa – dependiente como independiente son reguladas a su vez por la presencia de la familia de las proteínas Bcl-2. Esta familia de Bcl-2 se encuentra en la mitocondria y regula la permeabilidad de la membrana exterior de la mitocondria y la formación de poros. De acuerdo a su papel en la apoptosis, unas de estas proteínas son proapoptóticas y otras antiapoptóticas. Entre las proapoptóticas se encuentran Bax, Bid, Bad que facilitan la liberación de citocromo C y endonucleasa G de la mitocondria. En contraposición con las anteriores existen miembros antiapoptóticos como Bcl2, Bcl –xl, gadd45 y Mcl-1l que inhiben la formación de poros mitocondriales. La sensibilidad de las células al estímulo apoptótico puede depender del balance de proteínas pro y antiapoptóticas Bcl2.

Parece existir una respuesta a la excitotoxicidad y apoptosis dependiente de la edad. Estudios experimentales han mostrado que las neuronas inmaduras son más susceptibles de daño por excitotoxicidad, probablemente hay una mayor transmisión de calcio mediado por receptores NMDA en el cerebro inmaduro. Sin embargo, se ha visto que la acumulación de calcio en el cerebro dañado es más extensa y permanece por más tiempo en el cerebro maduro. Esto sugiere que tanto la edad como la severidad del daño juegan un papel importante en la extensión de la excitotoxicidad.

Por otro lado, el papel de la inflamación ha sido apoyado en estudios de investigación como parte de la patogenia del TCE. Por ejemplo, interleucina-6, interleucina-10 se incrementan en LCR de niños con TCE severo. Además, se ha visto una relación dependiente de la edad en cuanto a la producción de interleucina-10 con las concentraciones máximas observadas en niños menores de 4 años.^{19,20,21,29,31}

Cuadro Clínico

Los niños con TCE pueden presentar una o combinación de lesiones primarias dependiendo de la severidad del traumatismo. Tipos específicos de lesiones primarias incluyen lesión de cuero cabelludo, fracturas de cráneo, fracturas de la región basilar, conmoción cerebral, contusiones, daño axonal difuso y diferentes formas de hemorragia intracraneal.¹³

Al presentar alguna lesión intracraneana puede haber incremento de la PIC, la hipertensión intracraneana puede presentarse con cefalea, vómitos o rápidamente progresar a un estado

mental alterado. Conforme la presión intracraneana continúa incrementando puede establecerse algún síndrome de herniación. También puede haber cambios posturales y crisis convulsivas debido a compresión del tallo cerebral.¹⁸

Signos de lesión cerebral traumática oculta sin historia de trauma incluyen la presencia de hemorragias retinianas, comúnmente asociadas a hematomas subdurales en el síndrome del niño sacudido.^{3,5}

Clasificación

El trauma de cráneo se ha clasificado usando la escala de coma de Glasgow (ECG) que evalúa la respuesta verbal, respuesta motora y apertura ocular.

De los tres componentes, el motor es el más confiable para predecir los resultados. Esta evaluación tiene una calificación mínima de tres hasta 15. Según esta escala, el trauma leve corresponde a un valor entre 13 y 15, el moderado a un valor entre 9 y 12, y el severo cuando luego de una adecuada reanimación el niño tiene un valor en la escala igual o menor a 8, o cae 2 puntos en lapso de una hora. Hay que tener en cuenta que a pesar de tener un valor en la ECG entre 13 y 15, si hay alguna alteración en la tomografía de cráneo, el traumatismo se clasificará como moderado. En lo relativo a la respuesta verbal se modifica para niños menores de cuatro años de edad.²²⁻²³

Diagnóstico

Como se comenta anteriormente la valoración inicial y estadificación del TCE se realiza mediante el interrogatorio y hallazgos clínicos.

La tomografía computarizada provee imágenes de forma rápida del cráneo y cerebro y es el primer tipo de modalidad de imagen utilizada para todos los TCE severos. En 1991 Marshall presentó una clasificación para los hallazgos en la tomografía: Marshall I: no hay lesiones visibles; Marshall II: cisternas abiertas, desviación de la línea media entre < 0.5 cm; Marshall III: cisternas comprimidas o ausentes, desviación de la línea media entre <

0,5 cm; Marshall IV: desviación de la línea media mayor a 0.5 cm. La TAC de cráneo sirve también para calcular el volumen del hematoma, que en algunas situaciones es la clave para decidir si es necesaria la cirugía.²⁴

Las imágenes por resonancia magnética proveen información mas detallada y se utilizan para visualizar mejor lesiones de la fosa posterior. Recientemente B. Levine y cols., en su publicación "*The Toronto traumatic brain injury study*" evalúan la relación entre volúmenes regionales y la severidad del TCE en pacientes con y sin lesiones focales, encontrando una relación entre la pérdida de volumen de parénquima cerebral y la severidad del traumatismo, mostrando una mejor correlación en los hallazgos localizados en las regiones frontales, temporales y el cíngulo, sin embargo, este no es un estudio que se utilice de forma rutinaria para la valoración inmediata del TCE.²⁵

Tratamiento

El manejo inicial de los pacientes con TCE severo se enfoca en la detección de lesiones primarias debiéndose seguir las recomendaciones actuales de soporte vital. Después de esto el enfoque debe ir dirigido a las estrategias que minimicen el edema cerebral, limiten la hipertensión intracraneal, mantengan una perfusión cerebral adecuada, evacuar lo más pronto lesiones expansivas (hematomas) y prevenir el daño cerebral secundario, para lo cual varias estrategias han sido desarrolladas, incluyendo derivaciones del LCR, hiperventilación, terapia hiperosmolar, barbitúricos, agentes vasoactivos, sedación entre otros.^{13,18,26-28}

Por otro lado, en la década pasada, el conocimiento sobre la evolución dinámica y los cambios moleculares que se presentan después de un TCE severo ha incrementado significativamente, identificándose varios blancos potenciales en la terapéutica de éste.

Se han realizado numerosos estudios con diferentes modalidades terapéuticas dirigidas a frenar los eventos fisiopatológicos ya mencionados. De esta manera podemos decir que el conocimiento de todas las etapas que conducen hasta la muerte neuronal nos permite la posibilidad de "manipular" la bioquímica celular mediante la administración de diversos fármacos neuroprotectores.

En la definición de neuroprotección podemos incluir:

- Aquella medida profiláctica encaminada a interferir con una cascada de eventos celulares que producen la muerte celular: Liberación de neurotransmisores excitatorios, aumento de calcio, producción de productos tóxicos que incluyen óxido nítrico, radicales libres y activación de fosfolipasas como resultado de isquemia secundaria a una lesión cerebral.²⁹⁻³²

En síntesis, respecto del manejo de neurotoxicidad, podemos decir que comprende tres principales estadios: inducción, amplificación y expresión.

En la fase de ***inducción*** está básicamente implicado un aminoácido excitatorio: el glutamato. En esta fase la acción terapéutica se dirige a controlar la liberación de glutamato o a interceptar su interacción con los receptores NMDA (N-metil-aspartato); Selfotel (GCS 19755) es un antagonista competitivo del glutamato el cual ha sido estudiado en ensayos preclínicos como clínicos fase II y III, aún con resultados inciertos respecto de su seguridad y eficacia. Traxoprodil es otro antagonista no competitivo de los receptores NMDA con buena penetración a SNC, tiene gran afinidad por los receptores contenidos en la subunidad NR2B los cuales se encuentran distribuidos principalmente hacia regiones frontales, que son áreas altamente susceptibles de sufrir daño en TCE. Topiramato, fármaco antiepiléptico (FAE), ha demostrado su eficacia como agente neuroprotector en estudios animales. Entre sus funciones principales se encuentra el incremento de GABA en el cerebro, homocarnosina (dipéptido de GABA e histidina) y pirrolidona, bloqueo de los canales de sodio e inhibición de la liberación de glutamato a través de sus vesículas presinápticas. Otro grupo interesante de fármacos estudiados en la década pasada son los canabinoides sintéticos, los cuales parecen tener propiedades neuroprotectoras. Este sistema consiste en dos receptores: CB1 y CB2 y tres tipos de ligandos endocanabinoideos. El receptor CB1 está presente principalmente en el SNC y en numerosos tejidos periféricos, mientras que el CB2 se encuentra principalmente en tejidos del sistema inmune. Los efectos neuroprotectores de los cannabinoides incluyen la inhibición de la liberación de glutamato y citoquinas inflamatorias. También contrarrestan el efecto vasoconstrictor de la endotelina-

1. Entre los fármacos más representativos de este grupo se encuentra el dexanabinol (HU-211), un canabinoide sintético no psicotrópico.^{30,31,37,38}

En la fase de **amplificación**, el calcio es el elemento implicado, que contribuye a potenciar la lesión intracelular. Las acciones terapéuticas en esta fase se dirigen a la regulación de los canales del calcio voltaje dependientes. Nimodipino, un bloqueador de los canales de calcio es conocido por prevenir el vasoespasma en la hemorragia subaracnoidea aneurismática y ha mostrado tener ciertas propiedades neuroprotectoras. El sulfato de magnesio (MgSO₄) es un compuesto que ha sido estudiado ampliamente. Se trata de un catión intracelular que se sabe modula la permeabilidad de los receptores NMDA al calcio y sodio, además es un bloqueador potente de los canales de calcio con lo que modula la actividad de este ion a nivel intracelular. Así también, se ha visto que la hipomagnesemia es un efecto común en pacientes con TCE severo, lo que lleva a una disfunción de la bomba de ATPasa, ocasionando una disminución del ATP intracelular y subsecuentemente incremento del calcio intracelular, por lo que su administración se cree puede contribuir a mediar estos efectos^{30,31}.

La **expresión** de la neurotoxicidad sería la última fase de la lesión neuronal, en la que hay liberación importante de citoquinas inflamatorias que perpetúan e incrementan dicho proceso; se produce la degeneración de los ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y la disrupción de las membranas celulares, fenómenos íntimamente relacionados con la liberación y acción de radicales libres. En este punto, la acción terapéutica debería dirigirse a "recaptar" e inhibir la acción de estos radicales a través de protectores de membrana (inhibidores de la peroxidación de lípidos como lazaroides y esteroides) y "secuestradores" de radicales libres así como la disminución del proceso inflamatorio. Por ejemplo, el mesilato de tirizalad, es un aminoesteroide que ha demostrado inhibir la peroxidación lipídica en estudios experimentales. Este penetra pobremente la barrera hematoencefálica (BHE) intacta, pero tiene una gran afinidad por el endotelio vascular^{30,31}. Respecto de los esteroides, fármacos vinculados también con la inhibición de la peroxidación lipídica, se convirtieron en una herramienta comúnmente utilizada hacia la década de los años 70's, asumiendo que se presentaban efectos benéficos cuando se administraban en dosis

elevadas, sin embargo múltiples estudios desde 1980 a 1990 no fueron capaces de proveer suficiente evidencia de su efecto benéfico en pacientes con TCE. Esta falta de conocimiento científico adecuado llevó al diseño del ensayo clínico mas largo en cuanto a TCE (dirigido a reclutar 20,000 pacientes de forma prospectiva), conocido como estudio CRASH (siglas en inglés: “Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury”), ensayo multicéntrico, dirigido a determinar con alto grado de evidencia científica si existía un beneficio potencial al administrar dosis elevadas de metilprednisolona en pacientes con TCE. Sin embargo, el ensayo tuvo que ser suspendido después de reclutar sólo el 50% de los pacientes (n= 10,008) debido a que se encontró de forma inesperada un incremento en la mortalidad en los primeros 14 días en los pacientes que fueron tratados con este medicamento comparados con el grupo placebo (21.1% vs 17.9%, $P < 0.001$)²⁹⁻³⁰.

En las estrategias terapéuticas encaminadas a la protección de las membranas celulares tras el daño cerebral se encuentra la citicolina (citidin-5´difosfocolina). A través de la administración oral o endovenosa, la citicolina libera sus dos principales componentes: citidina y colina. Estas se dispersan ampliamente a través del organismo, cruzan la BHE y llegan al SNC donde se incorporan a la fracción fosfolípídica de la membrana y microsomas³³. En el rubro de antioxidantes, el fármaco mas significativo de este grupo es la pergogoteina, formalmente conocido como polietinel-glicol. Estudios en fase II de pacientes comatosos tras un TCE mostraron beneficio, con buena tolerabilidad y sin reacciones inmunológicas de importancia³⁸. Dentro del grupo de fármacos moduladores de la respuesta inflamatoria del sistema kinina/kalikreina se encuentra Bradicor (Delbitant) y Anatibant (LF16-0687Ma), el primero un antagonista peptídico del receptor B2 y el segundo antagonista no peptídico del mismo receptor. En estudios de investigación, ambos han mostrado proporcionar beneficios potenciales al disminuir el edema cerebral, disminuir la respuesta inflamatoria y subsecuentemente mejorar las funciones neurológicas en la recuperación³⁰. Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) se desarrollaron como alternativa de los antiinflamatorios no esteroideos COX-no selectivos, los cuales pueden ocasionar efectos gastrointestinales importantes. La COX-2 se ha localizado en neuronas y células asociadas con vasculatura cerebral relacionándose en el componente inflamatorio de la cascada isquémica y el daño cerebral posterior a una lesión a este nivel. Los inhibidores

de la COX2 actúan como neuroprotectores in vivo al suprimir acciones tóxicas de magrófagos/microglia. Nimesulid, un inhibidor selectivo de la COX2 ha mostrado retrasar la muerte neuronal de la región CA1 del hipocampo en modelos animales, con una ventana terapéutica de hasta 24hrs, además de que parece tener efectos neuroprotectores in vivo en contra de la exitotoxicidad medida por el ácido kaínico (kainato) ³⁷.

Algunas de estas estrategias se mencionan en el cuadro 1, así como otros fármacos con mecanismos de acción diferentes.³³⁻³⁴.

Cuadro 1. ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCION EN TCE SEVERO

ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCION EN TCE SEVERO
<p>Agentes farmacológicos con varios mecanismos de neuroprotección:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Antagonistas de receptores AMPA:</i> ejemplo zanampanel - <i>Fármacos antiepilépticos:</i> topiramato y levetiracetam - <i>Agentes antiinflamatorios:</i> inhibidores de COX2 y minociclina - <i>Antioxidantes:</i> PEG-SOD, ebselen, alopurinol - <i>Inhibidores de la apoptosis:</i> eritropoyetina - <i>Antagonistas de bradiquinina:</i> Anatibant - <i>Ligandos inmunológicos:</i> ciclosporina A, FK506 - <i>Bloqueadores de canales iónicos:</i> antagonistas de canales de calcio - <i>Inhibidores de necrosis:</i> inhibidores de calpaina - <i>Factores neurotróficos:</i> NNZ-2566 - <i>Neuroesteroides:</i> estrógenos, progesterona - <i>Antagonistas de receptores NMDA:</i> traxoprodil, aptiganel, eliprodil, memantina, arcaina. - <i>Antagonistas no-NMDA:</i> NBQX - <i>Moduladores de oxido nítrico</i> - <i>Transportadores de oxígeno:</i> Oxycytem - <i>Polietilen glicol</i> - <i>Análogos de hormona liberadora de troponina</i>
<p>Agentes neuroprotectores con mecanismos de acción no definidos</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Barbitúricos</i> - <i>Canabinoides:</i> dexanabinol, KN3871 - <i>Citicolina</i> - <i>Glutatinon</i> - <i>Corticoesteroides</i> - <i>Creatina</i> - <i>Sulfato de magnesio</i> - <i>Ácidos grasos omega 3</i>
<p>Neuroprotección en TCE basada en nanobiotecnología</p>
<p>Abordajes innovadores</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Terapia celular/genética</i> - <i>Vacunas</i>
<p>Manejos no farmacológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Estimulación cerebral profunda</i> - <i>Oxígeno hiperbárico</i> - <i>Hipotermia</i>

El estudio y desarrollo de fármacos con mecanismos de acción diversos (drogas “multipotenciales”) puede maximizar la posibilidad de hallar una intervención terapéutica que mejore los resultados de pacientes con TCE severo. La progesterona (y su metabolito, alopregnanolona), una hormona gonadal y neuroesteroide cuyos receptores se expresan en el SNC ha mostrado tener ciertas propiedades neuroprotectoras. En investigaciones recientes, se ha encontrado que protege a la BHE por incremento de la glicoproteína-P, atenúa la excitotoxicidad ocasionada por el glutamato, reduce el edema cerebral, pérdida neuronal, modula las vías de la apoptosis, disminuye el daño axonal difuso y reduce la peroxidación lipídica de las membranas posiblemente por incremento la enzima superóxido dismutasa. También se ha visto que tanto la progesterona como su metabolito alopregnanolona incrementan la producción de CD55, una proteína de superficie de cadena única tipo 1, la cual es un potente inhibidor de los activadores del complemento y subsecuentemente de la cascada inflamatoria.^{30,33,35}

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (Estatinas), se han señalado como agentes potencialmente neuroprotectores, ya que además de ser inhibidores de la síntesis de colesterol, se ha visto tienen propiedades pleiotropicas adicionales. A nivel de la microvasculatura las estatinas incrementan la producción de óxido nítrico derivado del endotelio y reducen la inflamación vascular. En estudios experimentales de TCE se ha visto reducen la hipoperfusión y la hiperemia de “rebote”, mejoran la supervivencia neuronal al proteger de la muerte inducida por exitotoxicidad por glutamato, además de que alteran de forma favorable la proporción de factores antiapoptóticos - apoptóticos y promueven la neurogénesis probablemente por incremento de factores neurotróficos como el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Por otro lado, las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios, en parte al disminuir la formación de isoprenoides y de la expresión de IL-1B, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, y moléculas de adhesión intracelular tipo 1 (ICAM-1). En estos estudios, se ha postulado una ventana terapéutica relativamente prolongada para este grupo de medicamentos, con posibilidades de iniciar el manejo hasta 24 hrs después del TCE con buenos resultados a largo plazo ^{35,36}. La ciclosporina A también ha mostrado tener efectos

multipotenciales en estudios preclínicos. Atenúa la falla mitocondrial al unirse a la ciclofilina D y estabilizar la permeabilidad de los poros de transición de la mitocondria (mPTP) previniendo el escape de calcio al exterior con lo que se presume se detiene el daño secundario persistente del SNC. También disminuye la peroxidación lipídica y el daño por radicales libres y además ha demostrado tener una ventana terapéutica amplia (cerca de 24hrs) lo que la ha convertido en un blanco interesante para la realización de ensayos clínicos en TCE ^{30,33,35}. La minociclina, un derivado de la tetraciclinas tiene una alta penetrancia al SNC cuando se administra por vía oral. Este medicamento ejerce sus efectos neuroprotectores mediante varios mecanismos. Es un agente antiapoptótico, además, suprime algunas reacciones inflamatorias en el SNC inducidos por la activación de la microglia. Dichos mecanismos han sido evaluados en estudios donde la minociclina provee neuroprotección en contra de la muerte celular por hipoxia, evaluada mediante la medición de liberación de lactato con citometría de flujo. En modelos animales, ha demostrado que reduce la zona de infarto a través dosis intravenosas que son seguras en seres humanos. Estas características la han convertido en un potencial candidato en la terapia de daño neurológico agudo ^{33,37,38}.

También han sido estudiados los efectos neuroprotectores de algunos fármacos que en la actualidad son utilizados como antiepilépticos (además de topiramato que se menciona anteriormente). Fenitoína, es uno de los primeros antiepilépticos, su mecanismo de protección ha sido reportado en varios estudios experimentales. Este fármaco reduce el flujo sanguíneo cerebral pero no el metabolismo del mismo. Estabiliza membranas neuronales, disminuye la liberación de potasio de neuronas isquémicas y atenúa la acumulación de ácidos grasos libres durante el evento isquémico. Un estudio donde se utilizaron micro-arreglos de DNA mostró que la fenitoína ejerce un efecto neuroprotector relacionado con genes, denominados genes anti-oxidantes y promotores de supervivencia: v-akt oncogén murino, FK506-proteína de unión asociada a la 12-rapamicina (Frap1), reductasa de glutatión y la subunidad catalítica ligada a cisteína de glutamato. Su papel clínico aún está en estudio. Levetiracetam es un derivado de pirrolidona que no se relaciona con ninguno de los otros fármacos antiepilépticos (FAE's). Ha demostrado tener efectos neuroprotectores en el modelo experimental con ratas de isquemia secundaria a lesión de la

arteria cerebral media. También, se ha estudiado su efecto neuroprotector en un modelo clínico relevante de hemorragia subaracnoidea y traumatismo craneo encefálico, donde una sola dosis de levetiracetam posterior al evento se relacionó con resultados favorables a nivel histológico y funcional. Su interacción farmacológica, la necesidad de monitorear los niveles séricos y efectos adversos en estos pacientes se encuentra en estudio, pero se considera ser una buena alternativa como profilaxis de crisis convulsivas posterior a un TCE severo.

Dentro de los agentes antiapoptóticos se han postulado diversos fármacos. los inhibidores de la Calpaína, pueden tener ventajas respecto de fármacos con efectos convencionales como bloqueadores de canales iónicos o antagonistas de glutamato al ejercer sus efectos en la proteólisis de esta proteasa, la cual representa un componente tardío de la vía de apoptosis iniciada por excitotoxicidad y niveles incrementados de calcio. Los inhibidores de las caspasas, son péptidos que se parecen a los sitios de unión o receptores de algunos sustratos de las caspasas. Muchos de estos se encuentran en estudio en modelos animales de neuroprotección en daño cerebral. La eritropoyetina (EPO) es un fármaco vinculado con mecanismos de inhibición de la apoptosis. Se ha observado la existencia de abundantes de receptores de EPO en capilares cerebrales, los cuales pueden ser la ruta de acceso para este fármaco hacia el cerebro. En estudios preclínicos se ha observado que la administración de EPO alfa 6 hrs después de la inducción de isquemia cerebral focal reduce el daño en un 50-70%. También limita la extensión de daño cerebral posterior a una contusión, el daño autoinmune y la excitotoxicidad inducida por kainato, por lo tanto, se cree que su administración sistémica tenga efectos potenciales tras un TCE.

El papel de la creatina (ácido orgánico nitrogenado) en cuanto neuroprotección parece relacionarse con el mantenimiento bioenergético de la mitocondria al incrementar significativamente el potencial de membrana mitocondrial, disminuir considerablemente el calcio y especies reactivas de oxígeno intramitocondrial así como el mantenimiento de los niveles de ATP. Se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado en población pediátrica donde se apreció mejoría en varios parámetros, incluyendo la duración de amnesia post-traumática, duración de intubación, estancia en la unidad de cuidados intensivos,

discapacidad, recuperación adecuada, auto cuidados, comunicación, locomoción, y función cognitiva en el grupo que recibió creatina, sin reportarse efectos adversos de importancia, sugiriendo que la administración de este compuesto puede útil en el TCE severo.³⁷⁻³⁸

En cuanto a estrategias innovadoras podemos encontrar el uso de factores neurotróficos (FNT's) en TCE. La habilidad de la neuronas lesionadas para recuperarse de una lesión depende la expresión de genes de crecimiento y la respuesta señales de supervivencia y crecimiento en el ambiente. Estas señales incluyen a los factores neurotróficos y moléculas que promueven el crecimiento neural. Varios estudios de FNT's en TCE han mostrado tener actividad neuroprotectora y que mejoran los sistemas involucrados en la homeostasis del Ca^{2+} y metabolismo de radicales libres. La acción neuroprotectora del factor de crecimiento neural (FCN) tras su infusión ha sido demostrada durante la fase aguda de daño cerebral experimental. El NNZ-2566 es una molécula pequeña con adecuada biodisponibilidad, la cual está siendo desarrollada en estudios experimentales y ensayos clínicos fase II para el tratamiento tanto de fases agudas como de recuperación posterior a un TCE.^{33,38} El trasplante de células madre ha sido otra estrategia con un papel potencial terapéutico en el TCE. Aunque el mecanismo mediante el cual ejercen su efecto aún no ha sido aclarado, se considera que la médula ósea derivada de las células madre hematopoyéticas puede migrar al área lesionada del cerebro, diferenciarse en nuevas neuronas y células de soporte e inducir la reparación del cerebro.³⁸

Muchas otras estrategias están siendo estudiadas y desarrolladas, en general, como ya se ha mencionado, el objetivo primordial de todas estas investigaciones es desarrollar fármacos que intervengan en la cascada isquémica y reduzcan la cantidad de tejido dañado, pudiendo prevenir el inicio o reducir el grado de lesiones cerebrales secundarias.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe en la actualidad evidencia con suficiente rigor científico que justifique la utilización de un fármaco posterior a un traumatismo craneoencefálico severo en población pediátrica con la finalidad de aminorar el daño agudo ocasionado por la lesión así como las secuelas secundarias a la misma?

3. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia reportada en ensayos clínicos sobre tratamiento neuroprotector en población pediátrica con traumatismo craneoencefálico severo.

4. JUSTIFICACIÓN

El TCE severo continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo, con consecuencias socioeconómicas importantes debido a su alta tasa de morbi-mortalidad sobre todo en población pediátrica. En la década pasada, el conocimiento de su fisiopatología (cambios celulares y moleculares) ha incrementado significativamente y se han identificado un número importante de posibles objetivos terapéuticos con la finalidad de minimizar el daño cerebral, lo que se le ha definido como “*neuroprotección*”. Numerosos ensayos clínicos han sido publicados respecto a este tema, la mayoría estudios fase II/III, cuyos resultados no son concluyentes.

Mediante esta investigación se pretende analizar los ensayos clínicos más relevantes en el área pediátrica de tal forma que podamos formular conclusiones a partir de las cuales se fundamente la investigación de aquellas opciones terapéuticas que por sus características tengan los mejores resultados al disminuir la morbi-mortalidad en nuestra población pediátrica.

5. TIPO DE ESTUDIO

- a) Revisión de la literatura

6. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

a) Tipos de estudio

- Ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparen el uso de algún fármaco conocido como neuroprotector más terapia convencional vs solo terapia convencional en el TCE severo

b) Tipos de participantes

- Pacientes pediátricos que requieran manejo para TCE severo (definido por una calificación en la escala de Glasgow <8)

c) Tipos de intervención

- Manejo convencional o manejo convencional mas fármaco neuroprotector

d) Tipos de medidas de resultados

- Morbi-mortalidad global
- Tiempo de hospitalización
- Tiempo de recuperación
- Medición de la discapacidad a través de escala de resultados de Glasgow. Se identificará el tiempo de medición en cada artículo y se reportará el resultado global en cada evaluación.

7. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

- Se realizó una búsqueda amplia en las principales bases de datos electrónicas de interés EMBASE, LILACS, MEDLINE , PubMed y el Registro Cochrane Central de Ensayos (desde 1980-2011).
- Se utilizaron palabras clave en base a los términos MeSH.

Ejemplo: “Traumatic Brain Injury” OR “Closed Head Injury” OR “Brain Injury” OR “TBI” OR “BrainDamage” AND “Selfotel”.

8. ANÁLISIS CUALITATIVO

- Métodos de revisión: dos de los revisores seleccionaron los estudios a partir de la lista de referencias y los evaluaron de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron en una reunión de consenso o por un tercer evaluador.
- La herramienta que se utilizó para revisar y evaluar los informes de los ensayos clínicos controlados aleatorizados y con esto obtener el nivel de evidencia y grado de recomendación adecuados fue el instrumento CONSORT, que comprende una lista de comprobación de 22 puntos y un diagrama de flujo (ver anexo 1).³⁹⁻⁴⁰

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

REFERENCIA (autor, país, año de publicación)	TIPOS DE ESTUDIO (ensayos controlados aleatorizados)	POBLACION	INTERVENCION Y COMPARACION	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Variable cualitativa nominal Persona (s) encargada (s) de planear, estructurar, llevar a cabo una investigación siendo el responsable de un equipo de trabajo que le ayude en las expectativas esperadas en cuanto a número de pacientes reclutados, área geográfica donde se llevará a cabo, tiempos para hacerlo y calidad de los datos generados.	Variable cualitativa nominal Es un experimento controlado en voluntarios humanos que se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas.	Variable cuantitativa discreta Conjunto de individuos sometido a una evaluación estadística mediante muestreo.	Variable cualitativa nominal Tipo de tratamiento utilizado en los diferentes grupos de la muestra de un estudio controlado aleatorizado y la interpretación de su utilidad respecto de cada uno, así como de la superioridad respecto con los otros.	Variable cualitativa ordinal Efecto y consecuencia del (los) tratamientos utilizados en los diferentes grupos y su interpretación final, a través de los siguientes puntos: a) Morbi-mortalidad global b) Tiempo de hospitalización c) Tiempo de recuperación d) Medición de la discapacidad a 3, 6 ó 12 meses a través de escala de resultados de Glasgow	Variable cualitativa nominal Resolución que expresan los autores respecto del tratamiento propuesto en base a los resultados.

10. ASPECTOS ETICOS

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTOS DE INTERÉS

El grupo de investigación declaró no tener conflictos de interés y dicha investigación no fue financiada por ningún laboratorio.

11. TABLA DE ANALISIS DE ARTICULOS.

Autor, país, año de publicación	Tipos de estudio Nivel de evidencia según CONSORT	Población (características: edad, grupos que se realizaron, padecimiento)	Intervención y comparación	Resultados	Conclusiones
<p>- Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial</p> <p>- Guomin Xiao</p> <p>- China</p> <p>- 2008</p>	<p>- Ensayo prospectivo, aleatorizado, placebo-controlado.</p> <p>CONSORT: 18/23</p>	<p>- 159 pacientes aleatorizados</p> <p>-Edades de 16 a 60 años</p>	<p>* 82 pacientes recibieron progesterona</p> <p>* 77 pacientes recibieron placebo.</p> <p>* a los 3 meses se obtuvieron datos de 154 pacientes (94%) y a los 6 meses de 135 pacientes (84%)</p> <p>-La progesterona fue bien tolerada, sin reportarse efectos adversos ni complicaciones.</p>	<p>RESULTADOS PRIMARIOS</p> <p>- El rango de recuperación fue mejor en el grupo que recibió tratamiento con progesterona respecto del grupo control $P = 0.044$</p> <p>- Se obtuvieron mejores resultados en la calificación dicotomizada de la "escala de resultados de Glasgow" a los 3 meses en el grupo que recibió progesterona (47%) respecto del grupo control (31%) $P = 0.034$ con una respuesta no favorable en el 53% en el primer grupo y del 70% en el segundo grupo, $P = 0.044$. A los 6 meses los resultados favorables en el grupo que recibió progesterona se presentaron en el 58% y del 42% en el grupo control $P = 0.048$, con un 51% y 57% de resultados no favorables respectivamente $P = 0.048$</p> <p>RESULTADOS SECUNDARIOS</p> <p>- Los resultados de la escala modificada de "medición de la independencia funcional" también se realizó a los 3 y 6 meses.</p> <p>A los 3 meses, las</p>	<p>-Los datos sugieren que la administración de progesterona a pacientes con TCE severo mejora los resultados neurológicos hacia los 6 meses subsecuentes.</p> <p>-Estos resultados proveen información importante para estudios clínicos futuros, más grandes y multicéntricos que utilicen progesterona como fármaco neuroprotector.</p>

				<p>calificaciones fueron de 7.35 ± 1.89 para el grupo placebo y de 8.02 ± 1.73 para el grupo que recibió progesterona $P = 0.05$, a los 6 meses las calificaciones fueron de 8.95 ± 1.05 y de 9.87 ± 1.17 respectivamente con una $P = 0.01$</p> <p>- El porcentaje de mortalidad a los 6 meses en el grupo que recibió tx con progesterona fue de 18% y en el grupo control de 32% $P = 0.039$</p>	
<p>Dexanabiol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. Nacshon Knoller. Israel 2002</p>	<p>-Ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado. CONSORT: 18/22</p>	<p>-67 pacientes aleatorizados 1:1 -edad: 16-65 años</p>	<p>- 4 grupos: 1º medicamento 48mg en 1ml: 10 pacientes 2º 150mg en 3ml: 20 pacientes 3º placebo en 1ml:13 pacientes 4º placebo en 3ml: 24 pacientes Medidas y resultados principales: presión intracraneana, presión de perfusión cerebral, tensión arterial y frecuencia cardiaca. Medición de la escala de resultados de Glasgow a los 6 meses.</p>	<p>-La media del porcentaje en tiempo de la PIC que se mantuvo por arriba de los 25mmHg se redujo en el grupo con medicamento en 67%, 82% y 97% en los días primero, segundo y tercero respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los días 2 y 3 ($p < 0.02$ y $p < 0.005$ respectivamente)</p> <p>- La media del porcentaje en cuanto a tiempo que se mantuvo la presión sistólica por debajo de 90mm Hg se redujo significativamente en el grupo con medicamento, sin tener episodios de hipotensión en los días 2 y 3 posterior al TCE.</p> <p>-Se apreció una disminución dramática en la presión de perfusión cerebral (PPC) en el grupo de medicamento, de tal manera que la media del porcentaje del tiempo que la PPC se mantuvo por debajo de 50 fue cero en los días 2 y 3 ($p < 0.05$)</p>	<p>- Dexanabiol, en dosis de 48 y 150mg fue seguro y bien tolerado en este grupo de pacientes con TCE severo. No se observó toxicidad, lo que sugiere que pueden valorarse dosis más elevadas. - Una sola dosis administrada del medicamento fue suficiente en la mejoría significativa de la PIC y PPC con tendencia a presentar mejores resultados neurológicos en la escala de resultados de Glasgow.</p>

				<p>-La mortalidad fue de 13.5% en el grupo placebo (5/37) y 10% en el grupo con manejo farmacológico (3/30): no estadísticamente significativa</p> <p>-Los resultados a través de la "escala de resultados de Glasgow" se reportaron con una buena recuperación en 20% al mes, 40% a los 3 meses y de 47% a los 6 meses en el grupo de tratamiento farmacológico comparado con 2.7%, 19% y 32.4% respectivamente en el grupo placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa al mes.</p>	
<p>-Effects of Bradykinin Antagonist Bradycor (Delitibant, CP-1027) in Severe Traumatic Brain Injury: Results of a Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled Trail</p> <p>-Anthony Marmarou</p> <p>-E.U.A.</p> <p>-1999</p>	<p>- Ensayo clínico, prospectivo fase II, aleatorizado, doble ciego.</p> <p>CONSORT: 19/22</p>	<p>-Se evaluaron 160 pacientes en 31 centros de Norte América participantes del consorcio Americano de Daño Cerebral.</p> <p>-Edades de 16 a 70 años</p> <p>-Pacientes con TCE severo: calificación en escala de Glasgow de 3-8, con una calificación de 2 a 6 por TAC en base a los criterios de Marshall.</p> <p>- Se administró a los pacientes participantes 3mcg/kg/min de Bradycor o placebo en una infusión continua intravenosa durante 5 días. La infusión se inició a las 12hrs del evento.</p> <p>-La dosis de medicamento o placebo se colocó en 10ml de solución Ringer</p> <p>- Los efectos adversos (importantes y no importantes) se registraron en los primeros 6 días</p>	<p>-Los resultados se evaluaron a los 3 y 6 meses después, utilizando la "escala de resultados de Glasgow"</p> <p>-Adicionalmente se aplicaron a los 3 y 6 meses la batería de exámenes neuropsicológicos ABIC para cuantificar la extensión de la recuperación a nivel cognitivo y motor y calidad de vida.</p> <p>- También se utilizó el inventario funcional del comportamiento, para la medición de calidad de vida.</p> <p>- Los responsables del estudio detuvieron al estudio al acumular 139 pacientes.</p> <p>- Se definieron 2 poblaciones:</p> <p>a) la población "por intención de tratar", considerando a todos los pacientes que fueron aleatorizados dentro del estudio y recibieron medicamento (n=133): 66</p>	<p>- El modelo de variancia mixta reveló que el porcentaje de PIC >15 mm Hg en el día 4 y 5 fue significativamente menor en el grupo de Bradycor que en el grupo Placebo.</p> <p>- En general, los pacientes manejados con Bradycor requirieron menor utilización de manitol, presores, barbitúricos, drenaje ventricular, hiperventilación agresiva.</p> <p>- La mortalidad en el grupo de Bradycor a los 28 días fue de 20% vs 27% en el grupo placebo; con una muerte adicional en el grupo placebo entre los 3 y 6 meses, resultando en una mortalidad en este grupo de 28% vs 20% en el grupo de Bradycor (p=0.31).</p> <p>- La mortalidad basal por grupos de acuerdo a la</p>	<p>-Este estudio demuestra el perfil de seguridad de Bradycor.</p> <p>- Se mostró que los pacientes que fueron tratados con Bradycor tendieron a presentar hipertensión por menor tiempo, con significancia estadística en los 4 y 5 días.</p> <p>-También se mostro en este estudio que los pacientes tratados con Bradycor tendieron a presentar resultados mas favorables a los 3 y 6 meses, sin embargo las diferencias en "la escala de resultados de Glasgow" no alcanzaron significancia estadística. Aun así, las tendencias consistentemente positivas en cuanto PIC, NIT (nivel de intensidad de la terapia), ERG (escala de resultados de Glasgow) y</p>

			<p>pacientes en el grupo Bradycor y 67 pacientes en el grupo placebo, de quienes se discuten los resultados</p> <p>b) grupo "protocolo compatible", de pacientes que se excluyeron.</p>	<p>puntuación en escala de Glasgow fue de: Para el grupo con puntuación de 3-5, 27% para el grupo de Bradycor y de 39% en el grupo placebo; para el grupo con puntuación de 6-10, 14% para bradycor y 18% para el grupo placebo. En todas las estratificaciones la mortalidad asociada con el grupo de Bradycor fue menor, pero no alcanzó significancia estadística (p=0.1)</p> <p>-Al utilizar la escala dicotomizada de "puntuación de los resultados de Glasgow", los pacientes tratados con Bradycor mostraron un 10.3% de mejoría en resultados favorables a los 3 meses y de 12% a los 6 meses (p=0.26)</p> <p>- Se realizó un análisis de regresión logística en el grupo de mayor daño (ECG 3-4) para evaluar la significancia del efecto del tratamiento utilizando las covariantes de edad y calificación en área motora. El análisis se basó en un total de 55 pacientes a los 3 meses y 51 pacientes a los 6 meses. A los 3 meses, los pacientes tratados con Bradycor tuvieron resultados más favorables que el grupo placebo, alcanzando significancia estadística (p=0.013), a los 6 meses, el grupo de Bradycor resultó mejor, pero sin significancia estadística (p=0.072).</p> <p>-Puntajes en exámenes neuropsicológicos (placebo vs Bradycor) a los 3 meses: el</p>	<p>resultados neuropsicológicos tomados en conjunto, provee evidencia de los efectos neuroprotectores por un antagonista de bradikinina.</p> <p>- La inclusión de pacientes fue suspendida debido a resultados de toxicidad con Bradycor en animales, sin embargo, en este estudio no hubo evidencia de riesgo incrementado con la administración de Bradycor.</p>
--	--	--	---	--	--

				<p>promedio en la ejecución en las puntuaciones a los 3 meses fue de 8 a 40% de lo normal. Ninguno de los pacientes, incluyendo a aquellos en la categoría de buen desempeño de la escala de resultados de Glasgow alcanzó un equivalente a lo normal en la realización de ninguna de las evaluaciones. A los 3 meses el promedio de puntuación de los pacientes tratados con bradycor fue mayor que el del grupo placebo en cuatro de seis evaluaciones ($p=0.13$)</p> <p>-Se apreció una tendencia a la mejoría en los puntajes de exámenes neuropsicológicos en ambos grupos a los 3 meses. El puntaje en la evaluación "peg-board" fue el mismo para ambos grupos, sin embargo, los pacientes del grupo de Bradycor mostraron un promedio mayor del puntaje en las escalas de "REY COpy y Rey delayed" y puntuaciones significativamente mayores en la escala de "COWA" ($p=0.023$); a los 6 mese la evaluación de "SNC" para placebo (31.6 ± 28.8 DE) y bradycor (32 ± 23 DE) fue similar</p>	
<p>-Effects of Pergotein on Neurologic Outcome of Patiens with severe Head Injury - Byron Young - E.U.A.</p>	<p>- Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, placebo controlado, triple cegamiento, multicéntrico. CONSORT: 19/22</p>	<p>-Se enrolaron 463 pacientes de 29 centros hospitalarios- - Pacientes del sexo masculino y femenino de entre 15-70 años. - Los pacientes que se</p>	<p>- Tres grupos: 1º Recibieron placebo = 162 2º Recibieron Pergoteina 10,000 UI/kg en bolo en una sola dosis= 149 3º recibieron Pergoteina</p>	<p>-No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de la edad, sexo, peso, raza, mecanismo de lesión, calificación inicial en la escala de Glasgow, respuesta</p>	<p>- En este estudio fase 3, no se encontraron diferencias significativas en los resultados neurológicos o mortalidad entre los grupos que recibieron pergoteina o</p>

-1996		<p>incluyeron recibieron el manejo medico dentro de las primeras 8hrs posterior al traumatismo.</p>	<p>20,000 UI/kg= 152 Para los tres grupos la cantidad de la dosis fue de 0.8ml/kg -Se midieron los niveles plasmáticos de pergoteina antes del tratamiento y 24hrs y 14 días después de este. - En los resultados primarios se tomaron en cuenta los resultados neurológicos que se midieron a los 3 meses utilizando la “escala de resultados de Glasgow” la cual fue tricotomizada en: bueno (discapacidad moderada ó adecuada recuperación), pasable (discapacidad importante) y pobre (muerte o estado vegetativo). - Los resultados secundarios se midieron a través de la “escala de resultados de Glasgow” dicotomizada: favorable (discapacidad moderada o buena recuperación) o no favorable (discapacidad severa, estado vegetativo o muerte). También se utilizó la Escala de clasificación de Discapacidad.</p>	<p>pupilar inicial, o hallazgos en la TAC de cráneo. -Resultados Neurológicos: en el seguimiento a 3 meses, se encontraron disponibles los datos de 454 pacientes (98%) y a los 6 meses de 397 pacientes (86%). Los siguientes factores se asociaron con calificaciones bajas en la escala de resultados de Glasgow a los 3 meses: mayor edad, calificación baja en la escala de coma de Glasgow, calificaciones bajas en escala motora, hemorragia subdural, hemorragia subaracnoidea y el uso de manitol. - No se encontraron diferencias significativas en los resultados neurológicos a los tres meses en el análisis tricotomizado entre el grupo placebo y los grupos de 10,000 y 20,000 UI/kg. Hubo resultados discretamente mas favorables y sin incremento en la mortalidad o números de casos en estado vegetativo entre los pacientes que recibieron pergoteina, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En un análisis posterior, en donde se excluyo a los pacientes con calificaciones en ECG de 3, el análisis dicotomizado reveló resultados favorables en 67(51%) de los 132 pacientes que recibieron placebo y en 76 (63%) de los 121 pacientes que recibieron 10,000 UI/kg de pergoteina (p=0.06).</p>	<p>placebo. - No se encontraron efectos adversos significativos con pergoteina respecto del placebo.</p>
-------	--	---	---	---	---

				<p>Aunque la mayoría de los pacientes que recibieron 10,000 UI/kg experimentaron buenos (tricotomización) y favorables (dicotomización) resultados, la diferencia no alcanzó significancia estadística.</p> <p>-A los 6 meses, las diferencias en las puntuaciones de la escala de resultados de Glasgow entre los grupo fue similar en aquellas observadas a los 3 meses.</p> <p>-Mortalidad: No hubo diferencias en el rango de mortalidad o causa de muerte entre los tres grupos.</p> <p>- Escala de estatificación de discapacidad: se observo una menor discapacidad en el grupo de dosis de 10,000 UI/kg de pergoteina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.</p> <p>-Efectos adversos: La pergoteina fue bien tolerada en ambos grupos. Los únicos eventos adversos durante los segundos 3 meses de seguimiento fue 1 hemorragia intracraneal en cada uno de los grupos de pergoteina y 3 casos de neumonía en el grupo de 20,000 UI/kg. EL número total de efectos adversos reportado durante los segundos 3 meses de seguimiento fueron de 10 en el grupo placebo (9%) 4 en el grupo de 10,000 UI/kg (4%) y 6 en el de 20,000 UI/Kg (5)%. Todas las muertes que se presentaron fueron atribuidas al daño inicial por el TCE.</p>	
--	--	--	--	--	--

				-La incidencia de complicaciones intracraneales fue similar en todos los grupos. La incidencia de hemorragia intracraneana fue mayor, pero no significativa en ambos grupos de pergoteína (p=.08)	
<p>-The Effect of the Selective NMDA Receptor Antagonist Traxoprodil in the Treatment of Traumatic Brain Injury</p> <p>-LORRAINE YURKEWICZ</p> <p>-2005</p> <p>-E.U.A.</p>	<p>- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado.</p> <p>CONSORT: 19/22</p>	<p>-Se crearon 2 grupos que recibieron una infusión de traxoprodil ó solución placebo a 0.75 mg/kg/h durante 2 hrs, posteriormente a 0.37 mg/kg/h durante 70hrs para un total de 72hrs</p> <p>- Los pacientes fueron aleatorizados en un rango de 1:1</p> <p>- El estudio se llevo en 40 centros de traumatología en E.U.A. de marzo 22 de 1998 a febrero 27 del 2001.</p> <p>- Se incluyeron hombres y mujeres (no embarazadas de 16 a 70 años de edad) que hayan presentado un traumatismo craneoencefálico severo que requirieran de monitoreo de PIC, con una calificación en la escala de Glasgow de 4 a 8, con una calificación en el área motora de 2 a 5.</p> <p>-Se requería presentar lesión vista en la TAC</p> <p>-El medicamento ó placebo se administró en las primeras 8hrs</p> <p>- Se definieron criterios de inclusión y exclusión.</p> <p>- Un total de 404 sujetos: 298 mujeres y 106 hombres fueron aleatorizados</p> <p>-198 con traxoprodil y 206 con</p>	<p>- Para la medición de resultados primarios se utilizó la Escala de Resultados de Glasgow dicotomizada aplicada a los 6 meses</p> <p>- En la medición de los resultados secundarios se incluyeron:</p> <p>* La evaluación de la Escala de Resultados de Glasgow al 1er y 3er mes</p> <p>* Mortalidad</p> <p>* Clasificación del grado de discapacidad.</p> <p>* Medición de la funcionalidad cognitiva</p> <p>* Los análisis exploratorios se llevaron de acuerdo a las siguientes mediciones: marcadores bioquímicos de daño neuronal, medición de la presión intracraneana, medición de la presión de perfusión cerebral, nivel de terapia intensiva, empeoramiento-neurológico, y la escala extendida de resultados de Glasgow</p> <p>- Los pacientes fueron estratificados en uno de dos grupos de acuerdo a su mejor calificación en el área motora (2 o 3 vs 4 o 5) previo a la administración del medicamento/placebo</p> <p>Objetivo primario: comparar</p>	<p>- No hubo un desequilibrio aparente entre los dos grupos con respecto a los datos demográficos, antecedentes de ingesta de medicamentos, severidad de la lesión (calificación basal motora) o tiempo de inicio de la infusión del medicamento</p> <p>-En el grupo de Traxoprodil, 19.7% (39 sujetos) murieron, comparado con el 26.7% (55 sujetos) en el grupo placebo</p> <p>-De los sujetos sobrevivientes, solo 10 fueron descontinuados (6 en el grupo de traxoprodil y cuatro en el grupo placebo) y 98% de los sobrevivientes completaron el ensayo (153 y 147 en el grupo traxoprodil y placebo respectivamente.</p> <p>- Escala de Resultados de Glasgow dicotomizada (ERGd)</p> <p>* La proporción observada de los sujetos con resultados favorables en la ERGd a los 6 meses (variable de eficacia primaria) fue mayor en el grupo de traxoprodil (41.2%) que en el grupo placebo (35.7%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p: 0.21).</p>	<p>Las diferencias entre ambos grupos fueron más pronunciadas en el subgrupo de mayor severidad (delta 11.8% para la ERGd en la última visita y delta de 16.6% para la mortalidad); Traxoprodil fue bien tolerado.</p> <p>- Aunque estos resultados son alentadores, no hay una pretensión definitiva que pueda hacerse respecto de la eficacia del manejo con traxoprodil en el TCE severo.</p>

		<p>placebo - Los rangos de edad fueron de 16 a 66 años</p>	<p>el rango de respuesta favorable en los resultados a los 6 meses entre los dos grupos de tratamiento. Esta se definió como un rango de "bueno a moderado" en la escala de resultados de Glasgow dicotomizada.</p> <p>-Objetivos secundarios fueron comparar la media en la Escala de resultados de Glasgow, Escala de rango de discapacidad y del Instrumento de búsqueda de habilidades Cognitivas entre los grupos de traxoprodil y placebo y comparar los rangos de mortalidad entre los grupos de tratamiento.</p>	<p>* Cuando todos los sujetos fueron incluidos en el análisis de última visita, la diferencia observada entre ambos grupos se incremento al 7.5% (43.4% vs 35.9%), pero nuevamente sin ser estadísticamente significativa ($p: < 0.07$).</p> <p>* La odds ratio estimada para tener un resultado favorable fue de 1.33 a los 6 meses ($p: 0.21$, 95% de IC: (0.85,2.06) indicando no significancia estadística entre ambos grupos. El análisis correspondiente a la última visita mostró un estimado de 95% IC: (0.97,2.25)).</p> <p>* Cuando se examinaron los resultados de la última visita con los sujetos estratificados en los grupos de acuerdo a los valores basales en el área motora de la ECG, un mayor porcentaje de los sujetos tratados con traxoprodil tuvieron resultados favorables, sin embargo, la mayor diferencia se vio en aquellos sujetos con mayor grado de severidad basal (delta 11.8%) que aquellos con menor severidad en su calificación basal (delta 6.3%).</p> <p>* Cuando se utilizó la ERGd en la última visita, el grupo de traxoprodil tuvo 46.6% de masculinos con resultados favorables comparado con 34.6% de mujeres. La diferencia fue menor en el grupo placebo: 35.5% y 37.0% respectivamente y las</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>diferencias entre ambos grupos fue mucho mayor en el sexo masculino (delta 11.1), comparados con el sexo femenino (delta 2.4).</p> <p>*Cuando los resultados fueron evaluados por mes, el porcentaje de sujetos con un resultado favorable fue menor en ambos grupos al 1er mes e incremento hacia los 6 meses con una ventaja en el grupo placebo al primer mes (delta 4.2%) y una ventaja numérica en el grupo traxoprodil a los 3 meses (delta 7.5%) y 6 meses (delta 5.5%) así como en la última visita (7.5%). Aunque se presentaron estas diferencias numéricas no se realizaron análisis estadísticos para los resultados de los meses 1 y 3 toda vez que muchos sujetos mejoraron hacia los 6 meses posterior al traumatismo.</p> <p>- Mortalidad</p> <p>*Se presenta un 7% menor de muertes entre los sujetos que recibieron traxoprodil (39/198), 19.7%) comparados con aquellos que recibieron placebo (55/206, 26.7%), pero la diferencia en mortalidad no fue estadísticamente significativa ($p = 0.08$) después de ajustar la calificación en la estratificación motora basal.</p> <p>* Relativo al placebo, la proporción de sobrevivientes</p>	
--	--	--	--	---	--

				<p>a TCE severo para sujetos tratados con traxoprodil fue de 1.45 (95% de IC: [0.96,2.18]. La diferencia en mortalidad entre los sujetos tratados con traxoprodil (14/65, 21.5%) y los sujetos tratados con placebo (24/63, 38.1%) fue más pronunciada (delta 16.6%) entre aquellos con calificaciones motoras basales bajas (el subgrupo de mayor severidad basal).</p> <p>* Una evaluación de la distribución de sujetos en las categorías de la ERG en la última visita muestra que el déficit en el número de muertes en los sujetos tratados con traxoprodil parece incrementarse de forma primaria en aquellos con resultados “moderados” (definición de la ERG “moderado”: independiente, pero discapacitados). No hubo una diferencia sustancial entre los dos grupos de tratamiento en resultados de “bien” de la ERG.</p> <p>-Escala de Rango de Discapacidad (ERD)</p> <p>*Hubo una mejoría numérica tanto a los 6 meses como en la última visita, con la diferencia en el punto de tiempo sin ser estadísticamente significativo ($p = 0.27$ y 0.09, respectivamente). La diferencia observada entre los grupos de tratamiento fue mayor entre los sujetos con</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>una calificación baja basal en el área motora. Para la interpretación, los puntajes medios de 10-13 de la ERD se tomaron como “moderados-severos” (calificaciones 7-11) y severos (calificaciones de 12-16)</p> <p>-Instrumento de búsqueda de Habilidades Cognitivas * Hubo una mejoría en general en la función cognitiva en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio, sin ninguna diferencia sustancial observada en ninguno de los tiempos de corte</p> <p>-Criterios de Exploración</p> <p>*Los análisis exploratorios se llevaron a cabo en un numero de variables que podrían indicar mejoría clínica en los sujetos con TCE severo, sin embargo, no hubo ninguna diferencia entre ambos grupos de tratamiento en ninguna de estas valoraciones</p>	
-Safety and Tolerability of Cyclosporin A in Severe Traumatic Brain Injury Patients: Results from a Prospective	- Estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado -CONSORT: 17/22	-Pacientes mayores de 16 años con TCE severo (calificación en la ECG entre 3 y 8) que requirieron de ventriculostomía y catéter de	.La dosis de CsA fue de 5mg/kg en infusión continua durante 24hrs, diluida en 250ml de solución dextrosa 5%.	-Resultados de seguridad de vigilancia: efecto de la CsA sobre la función renal * BUN: Se vio una diferencia significativa en los niveles del	-Estos resultados demostraron el perfil de seguridad de la infusión de CsA cuando se administró a una dosis de 5mg/kg a lo largo

<p>Randomized Trial</p> <p>- Anna Teresa Mazzeo</p> <p>-2009</p> <p>-E.U.A</p>		<p>microdiálisis fueron elegidos para el estudio</p> <p>-Los sujetos fueron asignados a cada uno de los grupos de acuerdo a una lista de aleatorización de 3:1 para permitir un mayor número de pacientes en el grupo de ciclosporina a (CsA)</p> <p>- 50 pacientes con TCE severo: 41 hombres y 9 mujeres se incluyeron en el estudio en un periodo de 22 meses.</p> <p>-37 pacientes fueron asignados de forma aleatorizada para recibir 5mg/kg de CsA dentro de las primeras 12hrs posterior al traumatismo</p> <p>- 13 pacientes recibieron el placebo</p>	<p>-El placebo fue 250ml de de dextrosa al 5%. La dosis empleada se decidió de acuerdo a los valores plasmáticos seguros sugeridos en la literatura de trasplantes, así como en las dosis neuroprotectoras vistas en estudios animales.</p> <p>-Se tomaron muestras sanguíneas para el estudio de farmacocinética basales a las 12hrs y a los 6 días.</p> <p>-El monitoreo de seguridad incluyo: B.H, Q.S., y panel hepático que se realizo al ingreso, 12, 24, 36hrs y 4 y 7 días posteriores</p> <p>- También se monitorizaron los niveles séricos de CsA y perfil inmunológico: Leucocitos totales, y subpoblaciones (CD3β, CD4β y CD8β) basales, a las 48hrs, 4 y 7 días después.</p> <p>-Además, a los 7 días se realizaron cultivos sanguíneos, de esputo y de orina.</p> <p>-Para los resultados neurológicos se utilizó la ERG a los 3 y 6 meses.</p>	<p>BUN a las 24 y 48hrs entre los pacientes del grupo de CsA y el grupo placebo; 10.1\pm3.4 versus 7.8\pm3.5mg/dL (a las 24 hrs; p= 0.048) y 9.8\pm3.8 versus 7\pm2.7mg/dL (a las 48 hrs; p=0.017) en el grupo de CsA y grupo placebo respectivamente; sin embargo, los valores medios del BUN permanecieron dentro de parámetros normales, (6-22mg/dl) en ambos grupos</p> <p>* Creatinina: no hubo diferencias significativas en los valores de creatinina entre ambos grupos, permaneciendo en valores normales (0.7–1.4mg/dL) en ambos grupos.</p> <p>-Efectos sobre la función hepática</p> <p>* Aminotransferasa de Aspartato y Alanina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina: no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos</p> <p>-Efectos sobre células sanguíneas</p> <p>* Cuenta de células blancas, Hb y plaquetas: no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos.</p> <p>-Efectos adversos: No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.</p>	<p>de 24hr.</p> <p>-No se mostraron diferencias significativas en cuanto resultados neurológicos entre los dos grupos.</p>
--	--	--	--	--	--

				<p>-Efectos en la función hemodinámica</p> <p>*Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial media (PAM) entre ambos grupos $p=0.01$, sin embargo, la PAM nunca excedió los rangos fisiológicos.</p> <p>-Resultados neurológicos</p> <p>* Se utilizó la escala de resultados de Glasgow a los 3 meses para la valoración neurológica. 3 pacientes abandonaron el seguimiento a 6 meses pertenecientes al grupo de CsA, por lo que el análisis de resultados se realizó sobre 47 pacientes (13 del grupo placebo y 34 del grupo de CsA)</p> <p>*La distribución de los resultados en las cinco categorías del ERG a los 6 meses en el grupo placebo y grupo de CsA respectivamente fueron: buenos (4 y 8), moderado (4 y 6), severo (3 y 7) vegetativo (0 y 4) y muerte (2 y 9). Por propósitos analíticos los resultados fueron dicotomizados como: malos resultados (muerte, estado vegetativo, o severa discapacidad) y buenos (discapacidad moderada y buena recuperación)</p> <p>* La prueba exacta de Fisher demostró que las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas tanto a los 3 ($p=0.7$) como a los 6 meses (</p>	
--	--	--	--	---	--

				p=0.3). Los odds ratios ajustados para la edad y calificaciones de ERG tampoco mostraron diferencias significativas.	
<p>-The Effect of High Dose Dexametasone in Children With Severe Closed Head Injury</p> <p>- H.E. James</p> <p>-1979</p>	<p>-Ensayo prospectivo, aleatorizado.</p> <p>-CONSORT: 7/22</p>	<p>- 157 pacientes</p> <p>- 15 pacientes aleatorizados menores de 12 años</p>	<p>- En total se estudiaron 9 pacientes</p> <p>- 5 recibieron dosis altas de dexametasona (1mgkgdo) cada 12hrs (por dos dosis), seguido de 1mgkgdia por 8 días</p> <p>- 4 recibieron dosis bajas de dexametasona 0.25mgkgdia por 4-6 días</p>	<p>- Del grupo de dosis alta de dexametasona sobrevivieron todos. Del grupo de dosis baja falleció uno.</p> <p>- La apertura ocular espontánea se presento en la primera semana posterior al TCE severo en el grupo de dosis alta de dexametasona. En el grupo de dosis baja se presento dentro de las 3-4 semanas</p> <p>- La recuperación completa del habla se presentó a los 6 meses en el grupo de dosis alta de dexametasona y en uno de los tres en el grupo de dosis baja</p> <p>- Reflejo oculocefálico se encontró completo al mes en ambos grupos</p> <p>- A los seis meses en ambos grupos se presentó el reflejo pupilar.</p> <p>- La postura de descerebración desapareció</p>	<p>- El grupo que recibió dosis elevadas de dexametasona tuvo una significativa mejoría en su calidad de vida, una estancia menor en la unidad de cuidados intensivos y menor incremento en la PIC.</p> <p>-Concluimos que se debe de tratar de utilizar en futuros regímenes dosis elevadas de dexametasona en el TCE severo.</p> <p>-Se necesitan series mas grandes de pacientes para documentar estos hallazgos.</p>

				<p>en todos los pacientes del grupo de dosis alta de dexametasona a los 6 meses, en el grupo de dosis baja uno se mantuvo en uno.</p> <p>- EL valor medio de la PIC en el grupo de dosis alta fue de 24 en comparación con el grupo de dosis baja que fue de 58 (p < 0.025)</p> <p>- En el seguimiento a 6 meses, los 5 pacientes del grupo de dosis elevada se refirieron normales. En el grupo de dosis baja, uno permaneció afásico y con postura de descerebración y otro afásico con importante discapacidad.</p> <p>-No hubo hemorragia gastrointestinal detectada por aspiraciones gástricas o examen de heces fecales en ninguno de los grupos; Hiperglicemia se presentó en el grupo de dosis elevada de esteroide, con rangos de 200-360 mg/dl, la cual ceso tan pronto se suspendió el medicamento; No se detectaron infecciones del</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>SNC (clínicamente o en los cultivos de LCR correspondientes); Las infecciones pulmonares se presentaron en dos pacientes del grupo de dosis altas de esteroide y en uno del grupo que no se utilizó esteroide, todas se resolvieron.</p>	
<p>-Nimodipine in Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: A Re-Analysis of the HIT I and HIT II Trials - G.D. Murray -Reino Unido -1996</p>	<p>-Ensayos prospectivos, aleatorizados controlados. CONSORT: 15/22</p>	<p>-Pacientes de 16 a 70 años -Estudios prospectivos aleatorizados controlados doble ciego. - Los pacientes se enrolaron en las primeras 24hr tras el TCE severo. -Se excluyeron a los pacientes que no tuvieron respuesta pupilar o una calificación en la escala de coma de Glasgow menor de 3.</p>	<p>- HIT I: 352 pacientes; 350 a quienes se les dio seguimiento a 6 meses: 175 en el grupo placebo y 175 en el grupo de nimodipino - HIT II: 852 pacientes; se les dio seguimiento a 819: 414 en el grupo placebo y 405 en el grupo de nimodipino. - Los análisis estadísticos se basaron en regresión logística, tomando el resultado a los 6 meses como variable de respuesta. - Se realizaron tres tipos de análisis, todos sobre la base de "intención de tratar": 1) hemorragia subaracnoidea y su interacción con el tratamiento; 2) evaluar el estudio a través de por interacción del tratamiento; 3) comparar nimodipino con placebo</p>	<p>- En el ensayo HIT II, 168 de 414 pacientes en el grupo placebo (40.6%) presentaron pobres resultados a los 6 meses comparados con 160 de 405 en el grupo de nimodipino (39.5%). - En el subgrupo de hemorragia subaracnoidea 87 de 145 pacientes presentaron pobres resultados en el grupo placebo (60%) comparados con 64 de 123 pacientes en el grupo de nimodipino (52%) * En el subgrupo de hemorragia no subaracnoidea los porcentajes correspondientes fueron 81/282 (30.1%) con pobres resultados en el grupo placebo y 96/282 (34.0%) con pobres resultados en el grupo de nimodipino. * Con estos datos, la prueba para valoración de la interacción con hemorragia subaracnoidea dio una $\chi^2=2.69$, 1df, p=0.10 * En series de análisis de regresión logística investigando los efectos de</p>	<p>- Los resultados de este análisis proveen información adicional sobre el efecto neto de nimodipino en los resultados de TCE severo y en el caso de su interacción con hemorragia subaracnoidea traumática. - Hay una tendencia modesta en los pacientes tratados con nimodipino, pero la combinación de datos sugiere que el efecto en pacientes con TCE no seleccionados es probablemente pequeño. El beneficio particular visto en pacientes con hemorragia subaracnoidea tratados con nimodipino en el ensayo HIT II no se confirmó en el análisis retrospectivo de los datos del ensayo HIT I, requiriéndose estudios adicionales antes de que el tratamiento con nimodipino pueda ser recomendado para este subgrupo de pacientes.</p>

				<p>factores pronósticos se encontró que tanto la edad, respuesta motora en el momento de la admisión y la craneotomía fueron predictores independientes de los resultados. Se repitió la prueba de valoración de interacción ajustada para los efectos de estos factores pronósticos, dando una $X^2=1.33$, 1df, $p=0.25$</p> <p>* El en ensayo HIT I, para los 257 pacientes de quienes se obtuvieron los dato de imagen, 65/133 (48.9%) presentaron pobres resultados en el grupo placebo y 60/124 (48.4%) presentaron resultados pobres en el grupo de nimodipino. Para el subgrupo de hemorragia subaracnoidea los resultados mostraron 25/36 (69%) con pobres resultados en el grupo placebo y 26/35 (74%) con pobres resultados en el grupo de niodipino y para el subgrupo de hemorragia no subaracnoidea fueron 40/97 (41%) con resultados pobres en el grupo placebo y 34/89/38%) con pobres resultados en el grupo de nimodipino.</p> <p>* Combinando los datos de ambos estudios (HIT I y HIT II) y evaluando la interacción para el tratamiento de hemorragia subaracnoidea, después de ajustar los efectos a la edad, respuesta motora durante la admisión y realización de craneotomía,</p>	
--	--	--	--	---	--

				<p>dio una $\chi^2=0.35$, 1df, $p=0.35$.</p> <p>- Tratamiento por interacción del estudio</p> <p>* Para todos los casos, al ajustar los efectos a la edad, respuesta motora durante la admisión y realización de craneotomía, dio una $\chi^2=0.11$, 1df, $p=0.74$. Al repetir este análisis para el subgrupo de hemorragia subaracnoidea dio $\chi^2=0.41$, 1df, $p=0.52$.</p> <p>- Efectos de nimodipino en los resultados</p> <p>* En la combinación de datos de HIT I y HIT II, la reducción absoluta del riesgo de presentar pobres resultados con nimodipino fue de 1.9% (IC 95% intervalo: reducción de 7.6% a incremento del 3.8%)</p>	
<p>-Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury</p> <p>-JoAnne E. Natele - E.U.A. - 2007</p>	<p>-Ensayo piloto doble ciego, aleatorizado, placebo controlado</p> <p>CONSORT: 18/22</p>	<p>-20 pacientes elegibles de 3meses a 18 años</p>	<p>- 10 pacientes se reusaron a participar</p> <p>- 6 pacientes aleatorizados</p> <p>4 recibieron sulfato de magnesio</p> <p>2 recibieron placebo</p>	<p>-Solo a 2 de los 6 pacientes se les colocó catéter de microdiálisis, a otro se le colocó un drenaje ventricular externo.</p> <p>-El efecto del MgSo4 sobre las variables hemodinámicas: frecuencia cardiaca, QTc, PIC y PPC tanto en niveles basales como posterior al bolo e infusión continua no tuvo efectos significativos.</p> <p>-El efecto de la infusión durante las 14-24hrs la presión arterial media fue significativamente mayor comparada con los niveles basales.</p> <p>-Ninguno de los valores del flujo sanguíneo cerebral fueron menores que los predeterminados como</p>	<p>-El objetivo general de este estudio colaborativo, interinstitucional fue dar a conocer información preliminar para ensayos clínicos subsecuentes a gran escala en niños con TCE severo.</p> <p>-No hubo datos suficientes para evaluar los efectos de los niveles del sulfato de magnesio en el líquido en los resultados neurológicos a largo plazo</p>

				críticos: 10cm/seg. Además, no se detectaron efectos deletéreos del MgSO sobre dicha variable durante la infusión de este.	
<p>- Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. -Nancy R Temkin -E.U.A. -2007</p>	<p>- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego. CONSORT: 18/22</p>	<p>-Se incluyeron 499 pacientes que fueron asignados de forma aleatorizada a uno de dos grupos que recibieron sulfato de magnesio (diferente dosis) ó a uno de dos grupos que recibieron placebo (diferente dosis) y que se continuo por 5 días. - Se incluyeron pacientes mayores de 14 años del sexo masculino y femenino -El fármaco se administro en las primeras 8hrs posterior al TCE</p>	<p>- Para los primeros 118 pacientes el rango blanco de Mg fue de 1-25 a 2.50 mmol/L con una dosis de impregnación de 0.425 mmol/kg seguida de de una infusión de 0.10mmol/kg/hr - Debido a las preocupaciones relacionadas con la tensión arterial y muerte, el estudio se reinició con una nueva concentración blanco de Mg en 1.0 a 1.85 mmol/L, lograda a través de una dosis de impregnación de 0.30 mmol/kg, seguida de una infusión de 0.05 mmol(kg/hr. - El farmacéutico del estudio ordenó bolos de magnesio para los pacientes asignados al grupo placebo si su concentración de magnesio se encontraba por debajo de los normal (< 75mmol/L); la administración de solución salina se llevó a cabo en algunos pacientes del grupo de magnesio para mantener el blindaje. - 250 (59/191) se asignaron al grupo de sulfato de magensio - 249 (59/190) se asignaron al grupo placebo -Los resultados primarios se obtuvieron a partir de un conjunto de medidas que incluyeron: mortalidad, crisis convulsivas, estado de salud valorados por vía telefónica al</p>	<p>- Se dio seguimiento a 93% de los participantes a los 6 meses -Al 72% se les realizó la valoración neuropsicológica completa. -El tiempo especificado para la administración del fármaco en estudio se alcanzó en un 95%. - 25 pacientes interrumpieron la administración del fármaco en estudio (9 por problemas con la vía intravenosa, 7 por error, y 9 por razones no especificadas) - El promedio de la concentración total de magnesio fue de 2.15mmol/L (DS 0.35) en el grupo de mayor concentración blanco, de 1.45 mmol/L en el grupo de menor concentración blanco (DS 0.2), 0.9mmol/L (DS 0.1) en el grupo placebo. Las concentraciones de magnesio ionizado fueron de 1-35 mmol/L (DS 0-2), 1-0 mmol/L (DS 0-15), y 0-55 mmol/L (DS 0-08) en los grupos de concentración blanco mayor, menor y grupo placebo respectivamente. -Los análisis primarios (excluyendo a las muertes pre-dosis o aquellos con pupilas fijas dilatadas) no mostraron efectos positivos en ninguna de las concentraciones blanco.</p>	<p>- Nuestros hallazgos no permitieron apoyar la hipótesis de que el tratamiento con magnesio mejoraría los resultados después del daño sufrido tras un TCE en seres humanos. -Se interpreta que la infusión de magnesio durante 5 días iniciada en las primeras 8hrs posterior al TCE severo no presento efectos neuroprotectores e incluso, puede presentar efectos negativos significativos en el tratamiento de un TCE.</p>

			<p>1er y 3er mes y posteriormente una valoración formal (en persona) a los 6 meses que incluyo una valoración neuropsicológica. En los casos en que se contaba con algún familiar que conociera bien al paciente antes del accidente se valoró también el estado de salud a través de ellos a los 6 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - De hecho, los análisis primario y secundario del grupo de concentración blanco menor mostraron tener resultados significativamente malos en general respecto del grupo placebo (48 vs 54, 95% CI -10.5 a -2; p=0.007) - Aquellos asignados al grupo de concentración blanco mayor mostraron una discreta mejoría en cerca de la mitad de los subgrupos. - Sin embargo, en general no se encontró una mejoría significativa en ninguna de las áreas evaluadas (95% CI -7 to 14; p=0.70) - En el grupo de concentración blanco elevada de Mg el rango de mortalidad fue del doble respecto del grupo placebo, el cual disminuyo a 1.2 en el grupo de concentración blanco baja. - Los grupos que recibieron magnesio no mostraron tener algún efecto protector en la prevención de crisis convulsivas posteriores. - En los test neuropsicológicos se incluyeron la valoración de la atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria, y la estimación de las funciones intelectuales en general. - La valoración del estado funcional, un resumen detallado del desempeño de la actividad diaria, mostró resultados similares. 	
--	--	--	---	--	--

12. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de los fármacos reportados en la literatura como “medicamentos neuroprotectores” vinculados a traumatismo craneoencefálico severo en población pediátrica.

La búsqueda se centro en los: “Ensayos Controlados Aleatorizados” (ECA) que compararan el uso de alguno de estos fármacos vs terapia convencional o alguna combinación de éstas.

Se hizo un rastreo de 32 fármacos, de los cuales se encontraron 37 artículos en total⁴¹⁻⁷⁶ (anexo 2); 10 fueron los que se incluyeron en el análisis (tabla de análisis de artículos), de estos, nueve estudios^{41-46,48-50} reportan poblaciones mixtas, con pacientes menores y mayores de 18 años, motivo por el cual se decide agregarlos al estudio y uno⁴⁷ que solo reporta población menor de 18 años. De los 27 artículos restantes, 24 se excluyeron debido a que sólo se reportaba población mayor de 18 años, y los otros tres fueron estudios en los cuales a pesar de que también se incluyo población mixta, se decide excluirlos ya pertenecen al grupo de fármacos esteroides, y el año en que se publicaron fue antes del 2005, año en el que se reporta y se encuentra referido en el marco teórico²⁹⁻³⁰ no son de utilidad y al contrario ofrecen efectos perjudiciales a los pacientes con TCE severo; Al respecto del ensayo en donde se estudia a la dexametasona como posible fármaco neuroprotector y que se incluye en el análisis⁴⁷, fue debido a que como se menciona, es el único que analiza población exclusivamente pediátrica.

La herramienta que se utilizó para revisar y evaluar los informes de los ensayos clínicos fue el instrumento CONSORT³⁹⁻⁴⁰ con la finalidad de obtener un nivel de evidencia y grado de recomendación adecuados de cada uno de los artículos. La puntuación vario de 19^{43,44,45},18^{41,42,49,50},17⁴⁶,15⁴⁸ y 7⁴⁷ siendo la mayoría de buena calidad, aunque hay que mencionar que pocos fueron los que realizaron un análisis de “intención de tratar”, útil para evaluar la efectividad de las intervenciones, así como tampoco se mencionó en la mayoría el “intervalo de confianza”, tomando mayor interés por la evaluación de la significación estadística que por la relevancia clínica.

Las medidas de resultados que se buscaron intencionalmente, como se describe en la metodología fueron: medición de la discapacidad a través de escala de resultados de Glasgow, morbi-mortalidad global, tiempo de hospitalización y tiempo de recuperación; al respecto, se resumen la forma en que se reportaron en los diferentes estudios: La **Escala de Galsgow** se reportó en los ensayos clínicos de Progesterona⁴¹ a los 3 y 6 meses; Dexanabinol (HU-211)⁴² a los 1,3 y 6 meses; Bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ 3 y 6 meses; Pergoteína⁴⁴ 3 y 6 meses; Taxoprodil⁴⁵ 1,3, 6 meses y en la última visita (no se especifica el tiempo de esta); Ciclosporina A⁴⁶ 3 y 6 meses. Se reportan **resultados en base a otras escalas** en los siguientes ensayos: Progesterona⁴¹, escala de “medición de la independencia funcional” a los 3 y 6 meses (como resultados secundarios); Bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ “exámenes neurpsicológicos”, “peg-board”, escalas de “REY Copy y Rey delayed” y escala de “COWA” a los 3 meses; Taxoprodil⁴⁵ “Escala de Rango de Discapacidad (ERD)” a los 6 meses y última visita (no se especifica tiempo de esta) y “Función cognitiva” (no se especifica tiempo de medición); Sulfato de magnesio⁵⁰ “valoración de la atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria, y la estimación de las funciones intelectuales en general, valoración del estado funcional (no se especifica el tiempo de medición); La **mortalidad** se describe en los siguientes estudios: Progesterona⁴¹, 6 meses (como resultado secundario); Dexanabinol (HU-211)⁴² no se refiere el tiempo; Bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ a los 28 días, 3 y 6 meses; Pergoteína⁴⁴ (no se refiere tiempo); Taxoprodil⁴⁵ (no se refiere tiempo); Sulfato de magnesio⁵⁰ (no se refiere el tiempo). La **PIC** como medida de resultado se reporta en: estudio de Dexanabinol (HU-211)⁴² a los 1,2 y 3 días; Bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ en los 4 y 5 días; Dexametasona⁴⁷ sin referirse el tiempo de medición. La presión de perfusión cerebral (**PPC**) en el estudio de Dexanabinol (HU-211)⁴² (no se especifica el tiempo en que se midió); Sulfato de magnesio⁵⁰ (no se especifica el tiempo en que se midió). **Variaciones en la TA** (sistólica): Dexanabinol (HU-211)⁴² a los 2 y 3 días.; Sulfato de magnesio⁵⁰ (no se especifica tiempo). **Efectos adversos**: Pergoteína⁴¹; Dexametasona⁴⁷ sin especificarse cuales fueron estos efectos adversos en ninguno de los dos estudios. **Función renal**, función hepática, efectos sobre células sanguíneas, efectos hemodinámicos: Ciclosporina A⁴⁶; Sulfato de magnesio⁴⁹ en este último, se incluyeron como parte de los resultados primarios. **Otros parámetros**: Apertura ocular espontánea, recuperación completa del

habla, reflejo oculocefálico, postura de deserebración en el estudio de Dexametasona⁴⁷ ; “Pobres resultados” sin referirse el tipo, en el estudio de Nimodipino⁴⁸ y el único donde se describen a las crisis convulsivas como resultado, fue en el de sulfato de magnesio⁵⁰.

Los fármacos que reportaron tener cierta utilidad en el manejo del traumatismo craneoencefálico severo fueron progesterona⁴¹, dexanabinol (HU-211)⁴², bradycor (Delitibant, CP-1027)⁴³ y taxoprodil⁴⁵, sin embargo, sin ser recomendados para el uso cotidiano del manejo del TCE severo, requiriéndose estudios clínicos más grandes y/o multicéntricos. Los dos principales ensayos en donde se analiza la utilidad de Nimodipino⁴⁸ para la prevención de complicaciones por hemorragia sub-aracnoidea reportan que se requieren estudios adicionales antes de que el tratamiento con este fármaco pueda ser recomendado para este subgrupo de pacientes. Por último, el ensayo donde se estudia el sulfato de magnesio⁵⁰ reportó efectos negativos significativos cuando se utilizó en el manejo del TCE.

13. DISCUSION

Las complicaciones y secuelas relacionadas al traumatismo craneoencefálico severo son muchas, con gran repercusión física, psicológica y económica en la población. Es por esto que el estudio dirigido a encontrar nuevas y mejores estrategias para su manejo ha incrementado de forma importante en las últimas dos décadas. Múltiples ensayos a nivel experimental que investigan los posibles blancos moleculares en la fisiopatología del daño tisular secundario a un traumatismo craneoencefálico han sido realizados; se han desarrollado fármacos o se ha investigado sobre otros ya existentes que puedan incidir en dichos blancos con la finalidad de disminuir o bloquear la cascada de eventos que llevan a la hipoxia tisular y secundariamente a la muerte celular. Muchos de los ensayos clínicos llevados a cabo con alguno de estos fármacos han sido publicados, encontrándose grandes avances y resultados prometedores, sin embargo, hasta ahora no se cuenta con una o más drogas que hayan demostrado ser tan eficaces como para utilizarse de forma rutinaria en los pacientes pediátricos con TCE severo, por ejemplo, como analizamos en el presente estudio, el único trabajo donde se incluye exclusivamente población pediátrica es en el que

se utilizan dosis altas de dexametasona, dicho trabajo, reporta resultados muy alentadores, sin embargo, fue el que obtuvo la calificación más baja con el instrumento CONSORT (7/22), encontrándose poca calidad metodológica con la cual fue realizado.

Es importante mencionar que uno de los principales obstáculos para poder evaluar la efectividad de un fármaco es la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos, como lo podemos observar en la manera en que se reportan sus diseños metodológicos, los tiempos de corte utilizados para incluir a sus diferentes poblaciones, las características de estas, el tipo de aleatorización, las variables a estudiar y la forma en que reportan sus resultados. Todo esto, dificulta llevar a cabo una comparación de las estrategias terapéuticas reportadas. Para tales fines, se han creado organizaciones como el “European Brain Injury Consortium (EBIC)” y el “ American Brain Injury Consortium (ABIC)” que intentan dar las pautas para la realización más o menos uniforme de los ensayos clínicos dirigidos a la investigación en esta área, sin embargo, aun se encuentran grandes diferencias en el diseño de los mismos. Otro problema importante con el que nos enfrentamos, sobre todo para fines de esta investigación, es la falta de ensayos clínicos aplicados únicamente a población pediátrica, lo que dificulta aún más la interpretación de los resultados de los estudios analizados, ya que incluso en los que se abarca población menor de 18 años, no se reportan subgrupos entre adultos y niños.

En conclusión, apreciamos que no hay evidencia suficiente para recomendar la utilización de algún fármaco “neuroprotector” en el TCE severo en población pediátrica, sin embargo, al existir una gran variedad de drogas que están siendo estudiadas para tales fines, es necesario recomendar que se busque la estrategia más factible de homogeneizar los diseños de los ensayos clínicos encaminados a investigaciones futuras.

14. BIBLIOGRAFÍA:

a) Estructura del protocolo.

1. Paredes-Sierra R. Accidentes en los niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2000; 57: 375-8.
2. Franco-Abreu G, Rodríguez-Chombo P. Los accidentes en los niños. Un estudio epidemiológico. *Rev Mex Pediatr.* 2000; 67: 9-11.
3. Perea-Martínez A, Loredó-Abdalá A. Maltrato al menor. Indicadores clínicos y sociales asociados al maltrato físico severo. *Acta Pediatr Mex.* 2004; 25: 221-7.
4. Schneier AJ, Shields BJ, Hostetler SG, Xiang H, Smith GA. Incidence of pediatric traumatic brain injury and associated hospital resource utilization in the United States. *Pediatrics.* Aug 2006;118(2):483-92.
5. Duhaime AC, Christian CW, Rorke LB, Zimmerman RA. Nonaccidental head injury in infants--the "shaken-baby syndrome". *N Engl J Med.* Jun 18 1998;338(25):1822-9. [Medline].
6. Durkin MS, Laraque D, Lubman I, Barlow B. Epidemiology and prevention of traffic injuries to urban children and adolescents. *Pediatrics.* Jun 1999;103(6):e74
7. Lenzlinger PM, Saatman K, Raghupathi R, et al. Overview of basic mechanisms underlying neuropathological consequences of head trauma. In: Miller, Hayes. *Head Trauma- Basic, Preclinical, and Clinical Directions.* Wiley-Liss; 2001:3-36.
8. Zwienenberg M, Muizelaar JP. Severe pediatric head injury: the role of hyperemia revisited. *J Neurotrauma.* Oct 1999;16(10):937-43.
9. Udomphorn Y., Armstead W., Vavilala M. Cerebral Blood Flow and autorregulation After pediatric Brain Injury. *Pediatricneurool.* Sep 2007; 38(4):225-34.

10. Adelson PD, Clyde B, Kochanek PM, Wisniewski SR, Marion DW, Yonas H. Cerebrovascular response in infants and young children following severe traumatic brain injury: a preliminary report. *Pediatr Neurosurg*. Apr 1997;26(4):200-7
11. Armstead WM. Role of endothelin in pial artery vasoconstriction and altered responses to vasopressin after brain injury. *J Neurosurg*. Nov 1996;85(5):901-7.
12. Vavilala MS, Muangman S, Waitayawinyu P, Roscigno C, Jaffe K, Mitchell P. Neurointensive care; impaired cerebral autoregulation in infants and young children early after inflicted traumatic brain injury: a preliminary report. *J Neurotrauma*. Jan 2007;24(1):87-96.
13. Stocchetti N., Conte V., Ghisoni L., Canavesi K., Zanaboni C. Traumatic Brain Injury in Pediatric Patients. *Minerva anestesiol*. Dec 2010; 76:1052-9.
14. Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg*. Dec 1997;87(6):900-7.
15. Kochanek PM, Clark RS, Ruppel RA, Adelson PD, Bell MJ, Whalen MJ. Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: Lessons learned from the bedside. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 2000;1(1):4-19.
16. Chiaretti A, Visocchi M, Viola L, De Benedictis R, Langer A, Tortorolo L. Diffuse axonal lesions in childhood. *Pediatr Med Chir*. Nov-Dec 1998;20(6):393-7.
17. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Nickerson JP, Wall CJ, Shutter LA. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol*. Jul 2004;56(1):36-50.
18. Huh JM., Raghupathi R. New concepts in Treatment of pediatric Traumatic Brain Injury. *Anesthesiology clin*. May 2009; 27:213-240.
19. Hamdan GS. Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. *Medicrit* 2005; 2(7):107-48.

20. Johnston MV., Fatemi A., Wilson MA., northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet neurol.* Apr 2011;10:372-82
21. Bell MJ, Kochanek PM, Doughty LA, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma.* Jul 1997;14(7):451-7.
22. Chung CY, Chen CL, Cheng PT, See LC, TangSF, et al. Critical score of Glasgow Coma Scale for Pediatric Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurol.* 2006 May;34(5):379-87.
23. Dias MS. Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin N Am.* 2004; 51: 271-303.
24. Kishore PR, Lipper MH, Becker DP, Domingues da Silva AA, Narayan RK. Significance of CT in head injury: correlation with intracranial pressure. *Am J Roentgenol* 1981; 137:829-833.
25. Levine B., Kovacevik N., Nica E., Cheung G., Gao F., Shwartz M., black S. the Toronto traumatic brain injury study. Injury severity and quantified MRI. *Neurology.* March 2008. 70;771-8
26. [Guideline] Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Crit Care Med.* Jun 2003;31(6 Suppl):S407-91
27. Brady K., Shaffner D., Lee J., Easley R., Smielewski P. et al. Continuous monitoring of Cerebrovascular Pressure Reactivity After Traumatic Brain Injury in Children. *Pediatrics.* 2009;123:e 1205-e 1212
28. Dominguez TE, Priestley MA, Huh JW. Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level >160 meq/L. *Crit Care Med.* Jun 2004;32(6):1438-9; author reply 1439-40.

29. Tolias C., Bullock M. Critical Appraisal of Neuroprotection Trials in Head Injury: What Have We Learned?. *The Journal of the American Society for Experimental neuro Therapeutics*. Jan 2004; 1:71-79
30. *Beauchamp K., Mutlak H., Smith W, Shohami E., Stahel P.* Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is the “Golden Bullet”? *Mol Med*. Nov 2008; 14 (11-12): 731-40
31. Grimaldi O., Flores M., chacón M., Chávez R. La neuroprotección en disfunción Neurológica Aguda. Nuevos Enfoques terapéuticos dentro del Campo de la Inmunología del Sistema Nervioso Central. *MEDICRIT*. 2005; 2(8):179-85
32. Boto G., Gómez P., De la Cruz J., Lobato R. revisión de los ensayos clínicos sobre prevención del daño neurológico en el traumatismo craneo-encefálico grave y análisis de su fracaso terapéutico. *Neurocirugía*. 2005; 16: 39-49.
33. K.K. Jain, Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today*. Volume 13, Numbers 23/24; December 2008.
34. Pangilian P., Giacoletti-Argento A., Shelhaas R., Hurvitz E., Hornyak J. Neuropharmacology in Pediatric Brain Injury: A Review. *Pediatric Rehabilitation/Developmental Disabilities*. December 2010; 2: 1127-1140.
35. Loane D., Faden A. Neuroprotection for traumatic brain injury: translational challenges and emerging therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci*. December 2010; 31 (12): 596-604.
36. Delanty N., Vaughan CJ., Sheehy N. Statins and neuroprotection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(10):1847-53
37. Kewal K. Jain. Neuroprotective agents. En *The Handbook of neuroprotection* (pp. 25-139). Switzerland: Humana Press, 2011.
38. Kewal K. Jain. Neuroprotection in Traumatic Brain Injury. En *The Handbook of neuroprotection* (pp. 217-153). Switzerland: Humana Press, 2011.

39. Begg CB, Cho MK, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I *et al.* Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-639.
40. Lazcano-Ponce E., MC, Dr. en C, Salazar-Martínez E., M en C, Dr. en C, Gutiérrez-Castrellón P., MC, Dr. en C, Ángeles-Llerenas A., MC, M en C, Hernández-Garduño A., MC, M en C, Viramontes J., MC, M en C. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud pública de México*, noviembre-diciembre 2004; 46 (6): 559-84.

b) **Artículos incluidos en revisión**

41. Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W, Lu Z.. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2008;12(2):R61. Epub 2008 Apr 30
42. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, Biegon A. Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit Care Med* 2002 Mar;30(3):548-54
43. Marmarou A, Nichols J, Burgess J, Newell D, Troha J, Burnham D, Pitts L. Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027) in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. American Brain Injury Consortium Study Group. *J Neurotrauma* 1999 Jun;16(6):431-44
44. Young B, Runge JW, Waxman KS, Harrington T, Wilberger J, Muizelaar JP, Boddy A, Kupiec JW. Effects of pegorgotein on neurologic outcome of patients with severe head injury. A multicenter, randomized controlled trial. *JAMA*. 1996 Aug 21;276(7):538-43.
45. Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2005 Dec;22(12):1428-43.

46. Mazzeo AT, Brophy GM, Gilman CB, Alves OL, Robles JR, Hayes RL, Povlishock JT, Bullock MR. Safety and tolerability of cyclosporin a in severe traumatic brain injury patients: results from a prospective randomized trial. *J Neurotrauma* 2009 Dec;26(12):2195-206
47. James HE, Madauss WC, Tibbs PA, McCloskey JJ, Bean JR. The effect of high dose dexamethasone in children with severe closed head injury. A preliminary report. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;45(3-4):225-36.
48. Murray GD, Teasdale GM, Schmitz H Nimodipine in traumatic subarachnoid haemorrhage: a re-analysis of the HIT I and HIT II trials. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(10):1163-7.
49. Natale JE, Guerguerian AM, Joseph JG, McCarter R, Shao C, Slomine B, Christensen J, Johnston MV, Shaffner DH. Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr. Crit. Care Med* 2007 Jan;8(1):1-9
50. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, Ellenbogen RG, Britz GW, Schuster J, Lucas T, Newell DW, Mansfield PN, Machamer JE, Barber J, Dikmen SS. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007 Jan;6(1):29-38.

c) **Artículos excluidos**

51. Stewart L, Bullock R, Teasdale GM, Wagstaff A. First observations of the safety and tolerability of a competitive antagonist to the glutamate NMDA receptor (CGS 19755) in patients with severe head injury. *J Neurotrauma* 1999 Sep;16(9):843-50.
52. Bullock MR, Merchant RE, Carmack CA, Doppenberg E, Shah AK, Wilner KD, Ko G, Williams SA. An open-label study of CP-101,606 in subjects with a severe traumatic head injury or spontaneous intracerebral hemorrhage *Ann N Y* 1999;890:51-8.

53. Merchant RE, Bullock MR, Carmack CA, Shah AK, Wilner KD, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP-101,606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;890:42-50
54. Saul TG, Ducker TB, Saleman M, Carro E. Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1981 May;54(5):596-600.
55. Gaab MR, Trost HA, Alcantara A, Karimi-Nejad A, Moskopp D, Schultheiss R, Bock WJ, Piek J, Klinge H, Scheil F, et al. "Ultra-high" dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultra-high Dexamethasone Head Injury Study Group. *ZentralblNeurochir.* 1994;55(3):135-43.
56. Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *JNeurosurg.* 1986 Jan;64(1):81-8.
57. Gaab MR, Dietz H. Ultra-high, short-term dexamethasone therapy in craniocerebral trauma. Rationale and design of a multicenter study. *Neurochirurgia (Sttutg)* 1989 Jul;32(4):93-100
58. Stocchetti N, Mergoni M, D'Eramo C, Volta F, Zuccoli P. Use of steroids and the prognosis of head injuries. *Minerva Anesthesiol* 1987 May;53(5):345-9.
59. Steudel WI, Grau H. Effect of methylprednisolone and dexamethasone on the prognosis and EEG in severe craniocerebral injuries. *Neurochirurgia (Sttutg).* 1984 Jul;27(4):111-4
60. Hoppe E, Christensen L, Christensen KN The clinical outcome of patients with severe head injuries, treated with highdose dexamethasone, hyperventilation and barbiturates. *Neurochirurgia (Sttutg)* 1981 Jan;24(1):17-20

61. Gudeman SK, Miller JD, Becker DP. Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1979 Sep;51(3):301-6
62. Cooper PR, Moody S, Clark WK, Kirkpatrick J, Maravilla K, Gould AL, Drane W. Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. *J Neurosurg* 1979 Sep;51(3):307-16
63. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Maas AI. Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. *J Neurosurg* 2002 Sep;97(3):549-57.
64. Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, Bricolo A, Fearnside M, Iannotti F, Klauber MR, Lagarrigue J, Lobato R, Persson L, Pickard JD, Piek J, Servadei F, Wellis GN, Morris GF, Means ED, Musch B. *J Neurosurg* 1998 Oct; 89 (4): 519-25 A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury.
65. Shakur H, Andrews P, Asser T, Balica L, Boeriu C, et al. The BRAIN TRIAL: a randomised, placebo controlled trial of a Bradykinin B2 receptor antagonist (Anatibant) in patients with traumatic brain injury. *Trials*. 2009 Dec 3; 10:109
66. A Marmarou, J Nichols, J Burgess, D Newell, J Troha, D Burnham, L Pitts. Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027) in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. American Brain Injury Consortium Study Group. *J Neurotrauma*. 1999 Jun; 16 (6): 431-44
67. Marmarou A., Guy M., Murphey L., Roy F., Layani L., et al. A single dose, three-arm, placebo-controlled, phase I study of the bradykinin B2 receptor antagonist Anatibant (LF16-0687Ms) in patients with severe traumatic brain injury. *Neurotrauma* (2005) Vol: 22, Issue: 12, Pages: 1444-55
68. Xiao GM, Wei J, Wu ZH, Wang WM, Jiang QZ, Cheng J, Lu F, Wu JY, Xu HS, Fang R. Clinical study on the therapeutic effects and mechanism of progesterone in

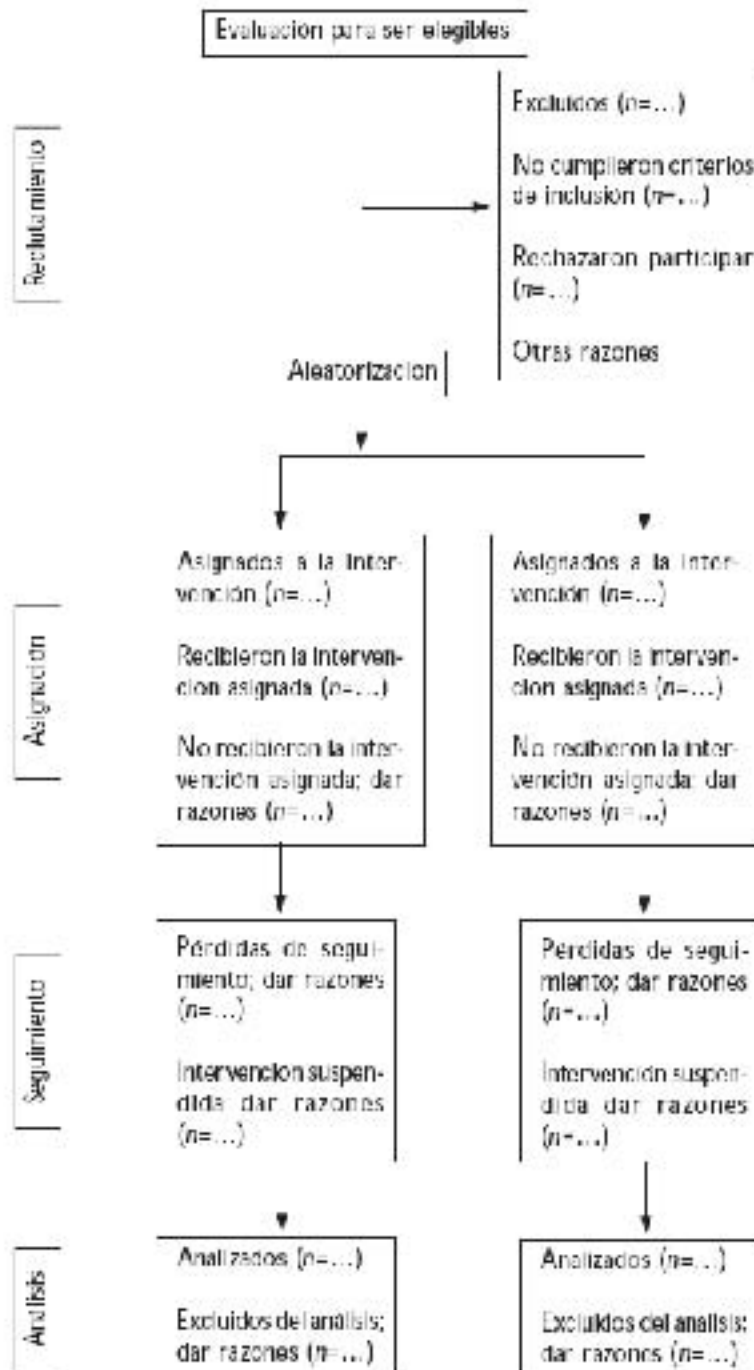
- the treatment for acute severe head injury. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007 Jan 15;45(2):106-8.
69. Maas AI, Murray G, Henney H 3rd, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, Muizelaar JP, Stocchetti N, Knoller N; Pharms TBI investigators. Efficacy and safety of dexanabol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol* 2006Jan;5(1):38-45
 70. Empey PE, McNamara PJ, Young B, Rosbolt MB, Hatton J. Cyclosporin A disposition following acute traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006 Jan;23(1):109-16.
 71. Hatton J, Rosbolt B, Empey P, Kryscio R, Young B. Dosing and safety of cyclosporine in patients with severe brain injury. *J Neurosurg*. 2008 Oct;109(4):699-707.
 72. Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, Levin B, Diaz-Arrastia R, Ansel B, Eisenberg H, Timmons SD, Temkin N, Novack T, Ricker J, Merchant R, Jallo J. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. *J Neurotrauma* 2009 Dec;26(12):2207-16
 73. Calatayud Maldonado V, Calatayud Pérez JB, Aso Escario J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 1991 Jul;103 Suppl:S15-8.
 74. Roberts I. Aminosteroids for acute traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1998 Oct;89(4):519-25. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001527.
 75. Ai WB, Chen YH, Yang QJ. Clinical observation on effect of xuesaitong injection as auxiliary treatment of severe craniocerebral injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Mar;24(3):213-5
 76. Ai WB, Chen YH, Yang QJ. Clinical observation on effect of xuesaitong injection as auxiliary treatment of severe craniocerebral injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Mar;24(3):213-5

Anexo 1.

LISTA DE COMPONENTES DE PUNTOS A SEGUIR, CUANDO SE REALICE
DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALERORIZADO

Sección y año	Fuente 7	Descripción
Título y resumen	1	Como se evalúan las participaciones a las intervenciones (por ejemplo, asignación al investigador puede desbalancear asignación)
Introducción		
Motivación	2	Antecedentes, utilidad, objetivos y movimientos
Método		
Participantes	3	Criterios de selección de los participantes, así como la población y las localidades donde los datos fueron recolectados
Intervenciones	4	Descripción de las intervenciones para cada grupo, y tamaño predefinido como y cuándo estas fueron realmente administradas
Objetivos	5	Especifica los objetivos y los hipótesis
Resultados	6	Definir claramente las medidas primarias y secundarias de los resultados y en su caso, cualquier medida utilizada para evaluar el tamaño de las intervenciones (por ejemplo, medidas observacionales, únicamente por acciones)
Tamaño de la muestra	7	Como fue determinado el tamaño de la muestra y, en su caso, la explicación de qué que no lo fue
Asignación	8	Regla de asignación del estado
Generación de la secuencia	9	Método usado para generar la secuencia de asignación (incluyendo detalles de cualquier randomización (por ejemplo, binomial o aleatorizado))
Distribución a ciego	9	Método usado para implementar la secuencia asignada de asignación (por ejemplo, cómo se asignó numerados o qué randomización centralizada a la secuencia de asignación)
Implementación	10	De qué manera se aseguraron de asignación, quién reclutó a los participantes y cómo se asignó a los participantes a su grupo
Ciego (implementación)	11	Si un participante es que se asignó a la intervención y los que recibieron los resultados fueron ciegos a la asignación de grupo. De haber sido así, cómo se evaluó el éxito del proceso de cegamiento
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos usados para comparar los grupos en sus resultados de primarios; métodos de análisis adicional, como análisis de subgrupos o análisis a través de
Resultados		
Flujograma de puntos	13	Flujo de cada punto, número de cada grupo (el uso de diagramas no incluye de recomendación). Especificar para cada punto y proporcionar el número de participantes asignados a cada grupo, el número de participantes que completaron el estudio, el número de participantes que se retiraron de cada grupo y el número de participantes que se retiraron de cada grupo
Resultados	14	Resultados de cada punto de cada grupo
Estadísticas	15	Estadísticas de cada punto de cada grupo
Resultados	16	Resultados de cada punto de cada grupo
Métodos estadísticos	17	Métodos estadísticos usados para comparar los grupos en sus resultados de primarios; métodos de análisis adicional, como análisis de subgrupos o análisis a través de
Resultados de la asignación	18	Resultados de cada punto de cada grupo
Métodos estadísticos	19	Métodos estadísticos usados para comparar los grupos en sus resultados de primarios; métodos de análisis adicional, como análisis de subgrupos o análisis a través de
Conclusiones		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados (tamaño de efecto, medidas de asociación, medidas de riesgo, medidas de impacto) y los puntos de la evidencia de cada punto de cada grupo
Generación	21	Generación de puntos de cada punto de cada grupo
Evaluación	22	Evaluación de los resultados en el contexto de la evidencia actual

**DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRESO A TRAVÉS
DE LAS FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO**



Tomado de: revista de salud pública de México / vol. 46, no. 6, noviembre-diciembre de 2004

Anexo 2.

1) Palabras clave	2) Límites	3) Algoritmos	4) Resultados
Selfotel and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	(("selfotel"[Supplementary Concept] OR "selfotel"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	1) Stewart L, Bullock R, Teasdale GM, Wagstaff A. First observations of the safety and tolerability of a competitive antagonist to the glutamate NMDA receptor (CGS 19755) in patients with severe head injury. J Neurotrauma 1999 Sep;16(9):843-50.
Cerestat and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	cerestat and traumatic brain injury[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))	Sin resultados
Eliprodil and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	eliprodil and traumatic brain injury[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR	Sin resultados

		child[MeSH] OR adolescent[MeSH])	
CP 101-606 and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("Cogn Process"[Journal] OR "cp"[All Fields]) AND 101- 606[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1) Bullock MR, Merchant RE, Carmack CA, Doppenberg E, Shah AK, Wilner KD, Ko G, Williams SA. An open-label study of CP-101,606 in subjects with a severe traumatic head injury or spontaneous intracerebral hemorrhage <i>Ann N Y</i> 1999;890:51-8. 2) Merchant RE, Bullock MR, Carmack CA, Shah AK, Wilner KD, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of CP- 101,606 in patients with a mild or moderate traumatic brain injury. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 1999;890:42-50
D-CPP-ene and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("SDZ EAA 494"[Supplementary Concept] OR "SDZ EAA 494"[All Fields] OR "d cpp ene"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND	Sin resultados

		<p>"brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	
<p>Steroids and traumatic brain injury</p>	<p>Humanos, edades de 0-18 años</p>	<p>((("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	<p>1) Saul TG, Ducker TB, Salcman M, Carro E. Steroids in severe head injury: A prospective randomized clinical trial. J Neurosurg 1981 May;54(5):596-600.</p> <p>2) Gaab MR, Trost HA, Alcantara A, Karimi-Nejad A, Moskopp D, Schultheiss R, Bock WJ, Piek J, Klinge H, Scheil F, et al. "Ultrahigh" dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study Group. ZentralblNeurochir. 1994;55(3):135-43.</p> <p>3) Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high- dose dexamethasone on outcome from severe head injury. JNeurosurg. 1986 Jan;64(1):81-8.</p> <p>4) James HE, Madauss WC,</p>

			<p>Tibbs PA, McCloskey JJ, Bean JR. The effect of high dose dexamethasone in children with severe closed head injury. A preliminary report. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> 1979;45(3-4):225-36.</p> <p>5) Gaab MR, Dietz H. Ultra-high, short-term dexamethasone therapy in craniocerebral trauma. Rationale and design of a multicenter study. <i>Neurochirurgia (Stuttgart)</i> 1989 Jul;32(4):93-100</p> <p>6) Stocchetti N, Mergoni M, D'Eramo C, Volta F, Zuccoli P. Use of steroids and the prognosis of head injuries. <i>Minerva Anestesiol</i> 1987 May;53(5):345-9.</p> <p>7) Steudel WI, Grau H. Effect of methylprednisolone and dexamethasone on the prognosis and EEG in severe craniocerebral injuries. <i>Neurochirurgia (Stuttgart)</i>. 1984 Jul;27(4):111-4</p> <p>8) Hoppe E, Christensen L, Christensen KN The clinical outcome of patients with severe head injuries, treated with highdose dexamethasone, hyperventilation and barbiturates. <i>Neurochirurgia</i></p>
--	--	--	---

			<p>(Stuttg) 1981 Jan;24(1):17-20.</p> <p>9) Gudeman SK, Miller JD, Becker DP.</p> <p>Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1979 Sep;51(3):301-6</p> <p>10) Cooper PR, Moody S, Clark WK, Kirkpatrick J, Maravilla K, Gould AL, Drane W. Dexamethasone and severe head injury. A prospective double-blind study. J Neurosurg 1979 Sep;51(3):307-16</p>
Triamcinolone and brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	<p>((("triamcinolone"[MeSH Terms] OR "triamcinolone"[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All</p>	Sin resultados.

		Fields)) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	
Tirilazad mezylate and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("tirilazad"[Supplementary Concept] OR "tirilazad"[All Fields] OR "tirilazad mesylate"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	<p>1) Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Maas AI. Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. J.Neurosurg 2002 Sep;97(3):549-57.</p> <p>2) J Neurosurg 1998 Oct; 89 (4): 519-25 A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, Bricolo A, Fearnside M, Iannotti F, Klauber MR, Lagarrigue J, Lobato R, Persson L, Pickard JD, Piek J, Servadei F, Wellis GN, Morris GF, Means ED, Musch B</p>
PEG-SOD and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("polyethylene glycol-superoxide dismutase"[Supplementary Concept] OR "polyethylene glycol-superoxide dismutase"[All Fields] OR "peg sod"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR	<p>1) Young B, Runge JW, Waxman KS, Harrington T, Wilberger J, Muizelaar JP, Boddy A, Kupiec JW. Effects of pegorgotein on neurologic outcome of patients with severe head injury. A multicenter, randomized</p>

		<p>("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	<p>controlled trial. JAMA. 1996 Aug 21;276(7):538-43</p>
<p>Nimodipine an traumatic brain injury.</p>	<p>ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años</p>	<p>((("nimodipine"[MeSH Terms] OR "nimodipine"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	<p>1)Murray GD, Teasdale GM, Schmitz H Nimodipine in traumatic subarachnoid haemorrhage: a re-analysis of the HIT I and HIT II trials. ActaNeurochir (Wien). 1996;138(10):1163-7.</p>
<p>Bradycor and traumatic brain injury</p>	<p>ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años</p>	<p>(Bradycor[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR</p>	<p>1)Marmarou A, Nichols J, Burgess J, Newell D, Troha J, Burnham D, Pitts L. Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027)</p>

		<p>("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields] OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	<p>in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. American Brain Injury Consortium Study Group. J Neurotrauma 1999 Jun;16(6):431-44.</p> <p>2) Shakur H, Andrews P, Asser T, Balica L, Boeriu C, et al. The BRAIN TRIAL: a randomised, placebo controlled trial of a Bradykinin B2 receptor antagonist (Anatibant) in patients with traumatic brain injury. Trials. 2009 Dec 3; 10:109</p> <p>3) A Marmarou, J Nichols, J Burgess, D Newell, J Troha, D Burnham, L Pitts. Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027) in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. American Brain Injury Consortium Study Group. J Neurotrauma. 1999 Jun; 16 (6): 431-44</p>
--	--	---	---

			<p>4) Marmarou A., Guy M., Murphey L., Roy F., Layani L., et al. A single dose, three-arm, placebo-controlled, phase I study of the bradykinin B2 receptor antagonist Anatibant (LF16-0687Ms) in patients with severe traumatic brain injury. Neurotrauma (2005) Vol: 22, Issue: 12, Pages: 1444-55</p>
Ziconotide and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("ziconotide"[Supplementary Concept] OR "ziconotide"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])))	Sin resultados
ICP/CBF and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	ICP/CBF AND (Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH])	Sin resultados

		OR adolescent[MeSH]) Search	
Progesterone and traumatic brain injury:	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("progesterone"[MeSH Terms] OR "progesterone"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR Progesterone and braininjury: "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1)Xiao GM, Wei J, Wu ZH, Wang WM, Jiang QZ, Cheng J, Lu F, Wu JY, Xu HS, Fang R. Clinical study on the therapeutic effects and mechanism of progesterone in the treatment for acute severe head injury. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2007 Jan 15;45(2):106-8. 2) Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W, Lu Z.. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. Crit Care. 2008;12(2):R61. Epub 2008 Apr 30
magnesium sulphate and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("magnesium sulphate"[All Fields] OR "magnesium sulfate"[MeSH Terms] OR	1) Natale JE, Guerguerian AM, Joseph JG, McCarter R, Shao C, Slomine B, Christensen J, Johnston MV, Shaffner DH.

		<p>("magnesium"[All Fields] AND "sulfate"[All Fields]) OR "magnesium sulfate"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	<p>Pilot study to determine the hemodynamic safety and feasibility of magnesium sulfate infusion in children with severe traumatic brain injury. <i>Pediatr. Crit. Care Med</i> 2007 Jan;8(1):1-9</p> <p>2) Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, Ellenbogen RG, Britz GW, Schuster J, Lucas T, Newell DW, Mansfield PN, Machamer JE, Barber J, Dikmen SS. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> 2007 Jan;6(1):29-38.</p>
<p>Dexanabinol and traumatic brain injury</p>	<p>ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años</p>	<p>((("HU 211"[Supplementary Concept] OR "HU 211"[All Fields] OR "dexanabinol"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain</p>	<p>1) Maas AI, Murray G, Henney H 3rd, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, Muizelaar JP, Stocchetti N, Knoller N; Phamos TBI investigators. Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. <i>Lancet Neurol</i> 2006 Jan;5(1):38-45</p> <p>2) Knoller N, Levi L, Shoshan</p>

		injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, Biegon A. Dexanabiol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial. Crit Care Med 2002 Mar;30(3):548-54.
Topiramate and traumatic braininjury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "brain injury"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1) Alves O., Doyle A., Clausen T., Gilman C., Bullock R. Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdialysis. Ann N Y Acad Sci. 2003 May;993:25- 34; 48-53.
Ciclosporin and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("cyclosporine"[MeSH Terms] OR "cyclosporine"[All Fields] OR "ciclosporin"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields]	1) Mazzeo AT, Brophy GM, Gilman CB, Alves OL, Robles JR, Hayes RL, Povlishock JT, Bullock MR. Safety and tolerability of cyclosporin a in severe traumatic brain injury patients: results from a

		<p>AND "injuries"[All Fields]) OR</p> <p>"brain injuries"[All Fields] OR</p> <p>("traumatic"[All Fields] AND</p> <p>"brain"[All Fields] AND</p> <p>"injury"[All Fields]) OR</p> <p>"traumatic brain injury"[All</p> <p>Fields]) AND ("humans"[MeSH</p> <p>Terms] AND ("infant"[MeSH</p> <p>Terms] OR "child"[MeSH</p> <p>Terms] OR "adolescent"[MeSH</p> <p>Terms]))</p>	<p>prospective randomized trial. J</p> <p>Neurotrauma 2009</p> <p>Dec;26(12):2195-206</p> <p>2)Empey PE, McNamara PJ,</p> <p>Young B, Rosbolt MB, Hatton</p> <p>J. Cyclosporin A disposition</p> <p>following acute traumatic brain</p> <p>injury. J Neurotrauma2006</p> <p>Jan;23(1):109-16.</p> <p>3) Hatton J, Rosbolt B, Empey</p> <p>P, Kryscio R, Young B. Dosing</p> <p>and safety of cyclosporine in</p> <p>patients with severe brain</p> <p>injury. J Neurosurg. 2008</p> <p>Oct;109(4):699-707.</p>
<p>CDP-choline and traumatic</p> <p>brain injury</p>	<p>ensayos clínicos, humanos,</p> <p>edades de 0-18 años</p>	<p>((("cytidine diphosphate</p> <p>choline"[MeSH Terms] OR</p> <p>("cytidine"[All Fields] AND</p> <p>"diphosphate"[All Fields] AND</p> <p>"choline"[All Fields]) OR</p> <p>"cytidine diphosphate</p> <p>choline"[All Fields] OR</p> <p>("cdp"[All Fields] AND</p> <p>"choline"[All Fields]) OR "cdp</p> <p>choline"[All Fields]) AND</p> <p>("brain injuries"[MeSH Terms]</p> <p>OR ("brain"[All Fields] AND</p> <p>"injuries"[All Fields]) OR "brain</p> <p>injuries"[All Fields] OR</p> <p>("traumatic"[All Fields] AND</p>	<p>1)Zafonte R, Friedewald WT,</p> <p>Lee SM, Levin B, Diaz-Arrastia</p> <p>R, Ansel B, Eisenberg H,</p> <p>Timmons SD, Temkin N,</p> <p>Novack T, Ricker J, Merchant</p> <p>R, Jallo J. The citicoline brain</p> <p>injury treatment (COBRIT) trial:</p> <p>design and methods. J</p> <p>Neurotrauma 2009</p> <p>Dec;26(12):2207-16</p> <p>2) Calatayud Maldonado V,</p> <p>Calatayud Pérez JB, Aso</p> <p>Escario J. Effects of CDP-</p> <p>choline on the recovery of</p> <p>patients with head injury.J</p> <p>Neurol Sci 1991 Jul;103</p> <p>Suppl:S15-8.</p>

		"brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields] OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	
Traxoprodil and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	(traxoprodil[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields] OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields] OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1)Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. J Neurotrauma 2005 Dec;22(12):1428-43.
Aminosteroids and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	Aminosteroids[Title] AND acute[Title] AND traumatic[Title] AND brain[Title] AND injury[Title	Roberts I. Aminosteroids for acute traumatic brain injury. J Neurosurg 1998 Oct;89(4):519- 25.Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001527.
xuesaitong and traumatic brain injury	ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	xuesaitong[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND	1)Ai WB, Chen YH, Yang QJ. Clinical observation on effect of xuesaitong injection as auxiliary treatment of severe

		"injuries"[All Fields] OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields])	craniocerebral injury. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2004 Mar;24(3):213-5.
Nimesulid and traumatic brain injury	Ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	nimesulide and traumatic brain injury[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))	Sin resultados
Statins and traumatic brain injury	Ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	((("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND	Sin resultados

		<p>"injuries"[All Fields] OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	
Minocycline and traumatic brain injury	Ensayos clínicos, humanos, edades de 0-18 años	<p>((("minocycline"[MeSH Terms] OR "minocycline"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	Sin resultados
Phenytoin and traumatic brain	Humanos, edades de 0-18	<p>((("phenytoin"[MeSH Terms] OR</p>	Sin resultados

injury	años	<p>"phenytoin"[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p>	
Levetiracetam and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	<p>(("etiracetam"[Supplementary Concept] OR "etiracetam"[All Fields] OR "levetiracetam"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND</p>	Sin resultados

		"humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	
erythropoietin and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("erythropoietin"[MeSH Terms] OR "erythropoietin"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	Sin resultados
Creatine and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("creatine"[MeSH Terms] OR "creatine"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR	1) Sakellaris G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Kalostos G, Tsapaki E, et al. Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. J Trauma. 2006 Aug;61(2):322-9

		"traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	
Allopurinol and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	allopurinol and traumatic brain injury[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh] AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]))	Sin resultados
stem cell transplantation and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "stem cell transplantation"[All Fields]) AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND (Clinical	Sin resultados

		Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]	
neuronal growth factor and traumatic brain injury	Humanos, edades de 0-18 años	((("neurogenesis"[MeSH Terms] OR "neurogenesis"[All Fields] OR ("neuronal"[All Fields] AND "growth"[All Fields]) OR "neuronal growth"[All Fields]) AND factor[All Fields] AND ("brain injuries"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms)	Sin resultados