

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**PROPUESTA PARA GUÍA DE MANEJO ANESTÉSICO DURANTE EL PERIODO
INTRAOPERATORIO DE PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO
GRAVE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad
en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de Especialista en
Anestesiología y Recuperación

AUTOR: ESTEBAN SOTO RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Esteban José Soto Ramírez, con cédula de identidad 1-1250-0754, en mi condición de autor del TFG titulado Propuesta para guía de manejo anestésico durante el periodo intraoperatorio de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Esteban José Soto Ramírez

Número de Carné: B89764 Número de cédula: 1-1250-0754

Correo Electrónico: dr.estebansr@gmail.com

Fecha: 7 de septiembre de 2021 Número de teléfono: 8768-6262

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Adriana Gamboa Bastos

ESTEBAN
JOSE SOTO
RAMIREZ
(FIRMA)

Firmado digitalmente por ESTEBAN JOSE SOTO RAMIREZ (FIRMA)
Fecha: 2021.09.07 00:40:36 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación”.



PPEM Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

**TRIBUNAL DEFENSA ORAL DEL TFG
POSGRADO ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN**

Nombre:

Dra. Dra. Adriana Gamboa Bastos
Tutor de la Investigación o representante

Dr. Armando Méndez Villalobos
Lector de la Investigación o representante

Dr. Esteban Navarro Chaverri
Representante Postgrado Anestesiología y Recuperación

Dra. Lydiana Ávila o representante
PPEM

Dr. Silvia Quesada o representante
SEP

Dr. Esteban Soto Ramírez
Estudiante

Firma:

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Dr. Marcelo A. Chaves Sardi

ESTEBAN JOSE
SOTO RAMIREZ
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
ESTEBAN JOSE SOTO RAMIREZ
(FIRMA)
Fecha: 2021.11.15 16:57:54
-06'00'

Carta de revisión filológica

San José, 9 de agosto de 2021

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 2 0697 0098, número de asociada 222, hago constar que he revisado el documento “Propuesta para guía de manejo anestésico durante el periodo intraoperatorio de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia” del estudiante Esteban Soto Ramírez, cédula 1 1250 0754, para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes notacionales (ortografía), gramaticales (morfosintaxis), lingüísticos (discurso, léxico y semántica) y conceptuales (cohesión y coherencia).

Sin más particulares,

Dahiana
Jiménez
Picado

Firmado digitalmente
por Dahiana Jiménez
Picado
Fecha: 2021.08.09
18:02:20 -06'00'

Dahiana Jiménez Picado
Filóloga española
Asociada n.º 222
Tel. 8476 2434

Tabla de contenidos

Justificación.....	1
Introducción.....	3
Objetivos	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos.....	5
Metodología	6
Tipo de estudio.....	6
Estrategia de búsqueda.....	6
Marco teórico	8
Capítulo I	8
Fisiología cerebral normal y fisiopatología del traumatismo craneoencefálico grave... 8	
Presión intracraneal (PIC)	10
Presión de perfusión cerebral (PPC)	12
Autorregulación cerebral	13
Mecanismo miogénico	13
Mecanismo metabólico	13
Mecanismo neurogénico.....	13
Flujo sanguíneo cerebral	15
Tasa metabólica cerebral	17
Acoplamiento flujo-metabolismo	18
Vasorreactividad cerebral al CO ₂	19
Vasodilatación cerebral inducida por hipoxemia.....	19
Efectos de la viscosidad sanguínea sobre el flujo sanguíneo cerebral	20

Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico.....	21
Definición.....	21
Lesión primaria.....	23
Autorregulación cerebral anormal.....	23
Lesión secundaria.....	24
Capítulo II.....	30
Efectos de los fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral normal y en el traumatismo craneoencefálico grave (anestésicos inhalados e intravenosos)	30
Anestésicos inhalados.....	31
Sevoflurano.....	31
Óxido nitroso (N ₂ O).....	32
Anestésicos intravenosos.....	33
Propofol.....	33
Midazolam.....	35
Dexmedetomidina.....	35
Ketamina.....	36
Opioides (fentanilo y morfina).....	39
Relajantes neuromusculares.....	40
Capítulo III.....	44
Consideraciones neuro-anestésicas y estrategias de manejo intraoperatorio para pacientes con traumatismo craneoencefálico grave aislado durante la cirugía de emergencia.....	44
Inducción e intubación.....	44
Estrategias ventilatorias.....	47
Intercambio de gases (P _a O ₂ y P _a CO ₂).....	48
Volumen corriente y mecánica ventilatoria.....	50

Presión positiva al final de la espiración (PEEP)	51
Maniobras de reclutamiento	52
Técnicas de mantenimiento anestésico	53
Monitorización intraoperatoria.....	55
Manejo hemodinámico.....	60
Vasopresores	62
Fluidoterapia	65
Terapia transfusional.....	69
Control de la temperatura.....	71
Hipertermia	71
Hipotermia	72
Control glicémico intraoperatorio	73
Hiperglicemia.....	73
Hipoglicemia	74
Intervenciones para el control agudo de la hipertensión intracraneal	76
Terapia hiperosmolar	76
Fármacos sedantes-analgésicos.....	80
Parálisis neuromuscular.....	80
Coma barbitúrico con tiopental sódico.....	81
Hiperventilación temporal	82
Profilaxis anticonvulsiva.....	84
Profilaxis antibiótica	84
Discusión y conclusiones	86
Referencias	87
Anexos.....	131

Índice de tablas

Tabla 1. Indicadores para la evaluación crítica sobre la calidad de los artículos	7
Tabla 2. Valores normales de flujo sanguíneo cerebral y tasa metabólica cerebral	18
Tabla 3. Escala de coma de Glasgow	21
Tabla 4. Clasificación por subtipos en el traumatismo craneoencefálico.....	22
Tabla 5. Contraindicaciones para el uso de succinilcolina.....	43
Tabla 6. Técnica de inducción e intubación de secuencia rápida (RSII).....	46
Tabla 7. Estrategias de manejo ventilatorio en pacientes con TCE grave.....	53
Tabla 8. Rango de dosis de fármacos vasopresores	65
Tabla 9. Consenso y recomendaciones de la ESICM sobre Fluidoterapia en pacientes con TCE	68
Tabla 10. Composición de las soluciones intravenosas de uso común disponibles en la CCSS.....	68
Tabla 11. Dosis equiosmolares entre SSH 3%, 23.4% y Bicarbonato de Sodio 8.4%...	79
Tabla 12. Características de las soluciones para terapia hiperosmolar.....	79
Tabla 13. Dosificación de la sedo-analgésia en infusión IV continua.....	80
Tabla 14. Dosificación de RNM en infusión IV continua en caso de HTIC	81

Índice de figuras

Figura 1. Doctrina de Monro-Kellie: compensación en presencia de una masa expansiva	9
Figura 2. Relación entre volumen y presión intracraneal	11
Figura 3. Tipos de herniación cerebral	11
Figura 4. Curva de autorregulación cerebral y la relación PPC/FSC	12
Figura 5. Curva de autorregulación cerebral en adultos y neonatos	14
Figura 6. Determinantes del flujo sanguíneo cerebral	16
Figura 7. Heterogeneidad en el traumatismo craneoencefálico	22
Figura 8. Curva de autorregulación cerebral normal (A) y en TCE (B)	23
Figura 9. Cascada neurometabólica en la fisiopatología del TCE	25
Figura 10. Fisiopatología de la lesión cerebral secundaria del TCE	26
Figura 11. Tipos de edema cerebral en el TCE	28
Figura 12. Inmovilización cervical manual	47
Figura 13. Interacción cerebro-pulmón en el TCE	48
Figura 14. Monitorización multimodal en el manejo del TCE	56
Figura 15. Dispositivos para la monitorización de la presión intracraneal	57
Figura 16. Morfología de la onda de presión intracraneal	58
Figura 17. Diferencia entre PAM/PPC con respecto al grado de elevación de la cabecera	59
Figura 18. Causas y consecuencias de la hiperglicemia	73
Figura 19. Manejo intraoperatorio de la hiperglicemia e hipoglicemia	75
Figura 20. Efecto de la hiperventilación en el TCE	83

Resumen

Justificación: El traumatismo craneoencefálico es la principal causa de muerte en adultos jóvenes en todo el mundo y una de las principales causas de muerte y discapacidad en todas las edades.

Pese a que en Costa Rica existe un subregistro sobre la incidencia, mortalidad y discapacidad relacionada al traumatismo craneoencefálico, el perfil epidemiológico de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en el Hospital Calderón Guardia se correlaciona con las estadísticas de estudios internacionales.

El propósito de esta revisión es elaborar una guía de manejo anestésico en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, con énfasis en el periodo intraoperatorio.

Metodología: Revisión bibliográfica descriptiva utilizando artículos de revistas médicas revisadas por pares, guías de manejo internacionales y consensos de expertos publicados en los últimos 10 años (desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de julio del 2021) en idioma inglés y español. Para recopilar la información se utilizaron bases de datos de información biomédica: PubMed, Embase y Cochrane Reviews.

Conclusiones: El periodo intraoperatorio es una oportunidad para detectar y corregir lesiones preexistentes no diagnosticadas, así como para iniciar intervenciones que puedan mejorar el desenlace clínico de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Los objetivos intraoperatorios se pueden resumir en (1) mantener la presión de perfusión cerebral, (2) monitorización y reducción aguda de la presión intracraneal, (3) proporcionar condiciones quirúrgicas óptimas, (4) evitar la lesión secundaria, (5) proporcionar sedo-analgesia y antinocicepción adecuada, (6) optimizar la oxigenación y la mecánica ventilatoria, y (7) mantener un control estricto de las variables hemodinámicas para mantener la perfusión sistémica.

Palabras clave: *Traumatismo craneoencefálico; periodo intraoperatorio; manejo anestésico; neuroanestesia; anestésicos inhalados; anestésicos intravenosos; flujo sanguíneo cerebral; tasa metabólica cerebral; autorregulación cerebral; presión intracraneal; presión de perfusión cerebral.*

Abstract

Rationale: Traumatic brain injury is the leading cause of death in young adults worldwide and one of the leading causes of death and disability at all ages.

Even though in Costa Rica there is an underreporting of the incidence, mortality and disability related to traumatic brain injury, the epidemiological profile of patients with severe traumatic brain injury treated at the Calderón Guardia Hospital correlates with the statistics of international studies.

The purpose of this review is to develop a guideline on anesthetic management of patients with severe traumatic brain injury with emphasis in the intraoperative period.

Methodology: Descriptive bibliographic review using articles from peer-reviewed medical journals, international management guidelines and expert consensus published in the last 10 years (from January 1, 2011, to July 31, 2021) in English and Spanish. To collect the information, databases of biomedical information were used: PubMed, Embase and Cochrane Reviews.

Conclusion: The intraoperative period is an opportunity to detect and correct pre-existing undiagnosed lesions, as well as to initiate interventions that can improve the clinical outcome of patients with severe head trauma. Intraoperative goals can be summarized as (1) maintaining cerebral perfusion pressure, (2) monitoring and acute reduction of intracranial pressure, (3) providing optimal surgical conditions, (4) avoiding secondary injury, (5) providing sedation-analgesia and adequate antinociception, (6) optimize oxygenation and ventilatory mechanics, and (7) maintain strict control of hemodynamic variables to maintain systemic perfusion.

Keywords: *Traumatic brain injury; intraoperative period; anesthetic management; neuroanesthesia; inhaled anesthetics; intravenous anesthetics; cerebral blood flow; cerebral metabolic rate; cerebral autoregulation; intracranial pressure; cerebral perfusion pressure.*

Justificación

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una causa frecuente de muerte y discapacidad a nivel mundial. Según datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en los Estados Unidos de América solo durante el año 2019 fallecieron 61 000 personas debido a un TCE, lo cual implica 166 muertes al día por esta causa y una tasa específica de mortalidad de 18.5 por cada 100 000 habitantes.

En Costa Rica existe un subregistro sobre la incidencia, mortalidad y discapacidad relacionada con el TCE, por lo cual no se cuenta con datos epidemiológicos actuales.

En un reporte publicado por Vargas y Bonilla (2006) sobre mortalidad secundaria a trauma, solo durante el año 2004 fallecieron 1081 personas, de las cuales 638 asociaban un TCE para una tasa específica de mortalidad de 15 por cada 100 000 habitantes, basado en el estimado de población nacional para dicho año.

Según datos extraídos del sistema ARCA Quirúrgica, en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia se realizaron 259 procedimientos quirúrgicos relacionados con TCE en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 1 de junio de 2021, sin embargo, durante la recopilación de datos se evidenció un subregistro importante tanto en el diagnóstico como en el procedimiento quirúrgico realizado por lo que se cree que el número real de procedimientos está muy por encima del registro en el sistema.

Considerando el número de procedimientos realizados cada año, no es infrecuente que los médicos anestesiólogos se vean involucrados en el manejo de pacientes que se presentan con un TCE y ameritan un procedimiento quirúrgico de emergencia.

El manejo de los pacientes con TCE grave es un continuo, por lo cual en el periodo intraoperatorio se deben mantener las terapias instauradas en la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante el manejo anestésico es fundamental mantener un control estricto de las distintas variables fisiológicas, conocer el efecto de los diversos fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral y las posibles complicaciones, así como su manejo.

El objetivo primordial es evitar el progreso de la lesión cerebral secundaria, para así intentar mejorar la sobrevida y minimizar las secuelas físicas y cognitivas.

El propósito de la presente revisión bibliográfica es elaborar una guía sobre el manejo anestésico durante el periodo intraoperatorio basada en la mejor evidencia científica disponible, así como en consensos de expertos internacionales que han demostrado efectividad en el manejo de pacientes con TCE grave. Se pretende que las recomendaciones recopiladas sirvan como una ayuda cognitiva durante el periodo intraoperatorio.

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se reconoce cada vez más como un problema de salud pública y como una prioridad de intervención de salud a nivel mundial.

El TCE es la principal causa de muerte en adultos jóvenes en todo el mundo y una de las principales causas de muerte y discapacidad en todas las edades, y es especialmente elevada la carga de discapacidad y muerte en países de bajos y medianos ingresos (Maas *et al.*, 2017).

Según el análisis sistemático de la carga mundial de morbilidad, en el año 2016 se registraron 27.08 millones nuevos casos de TCE a nivel mundial, causando 8.1 millones de años vividos con discapacidad. En este estudio se identificaron los accidentes de tránsito y las caídas como las principales causas de TCE (James *et al.*, 2019).

En Costa Rica no existen registros estadísticos recientes sobre la incidencia, muertes o personas con discapacidad secundaria a traumatismo craneoencefálico; sin embargo, en un estudio realizado por Petgrave *et al.* (2015) sobre el perfil epidemiológico de pacientes con TCE atendidos en el Hospital Calderón Guardia en un periodo de cinco años se determinó que los accidentes de tránsito y las caídas fueron las principales causas de TCE (p. 4), lo cual se correlaciona con las estadísticas de estudios internacionales. Adicionalmente, en nuestro país los accidentes de tránsito se encuentran entre las principales causas de muerte; según datos del “Anuario estadístico de accidentes de tránsito con víctimas” del Consejo de Seguridad Vial (COSEVI, 2020) durante el año 2018 ocurrieron 14 742 accidentes de tránsito causando heridas graves en 2490 personas (p. 15). Los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC, 2019) indican que en ese mismo año fallecieron 705 personas en accidentes de tránsito, así como 108 personas por lesiones secundarias a caídas. En ambos casos se podría inferir que gran parte de estos podrían haber asociado un TCE.

El TCE es una afección heterogénea en términos de etiología, gravedad y desenlace clínico. La clasificación de gravedad más útil se basa en la valoración del nivel

de conciencia por medio de la Escala de Coma de Glasgow. El TCE grave (Glasgow 3 a 8 puntos) asocia una morbimortalidad significativa; por ende, el manejo de estos pacientes requiere un abordaje estructurado, el cual debe incluir estrategias de neuroprotección para así prevenir la progresión de la lesión cerebral secundaria.

El período intraoperatorio es crucial en la continuidad del tratamiento de los pacientes que han sufrido un TCE. Los datos sobre el manejo de los pacientes con TCE en el periodo intraoperatorio son limitados; sin embargo, hallazgos recientes indican que las lesiones secundarias intraoperatorias son comunes y se asocian con peores resultados después de una intervención quirúrgica (Algarra *et al.*, 2016).

Los objetivos terapéuticos durante el periodo intraoperatorio incluyen facilitar la descompresión cerebral, proporcionar una técnica anestésica equilibrada y mantener una adecuada presión de perfusión cerebral (PPC) mediante la optimización de la hemodinámica sistémica e intracraneal, así como evitar agresivamente la lesión cerebral secundaria al controlar algunas variables fisiológicas de forma estricta (manejo de la glicemia, temperatura, presión arterial, entre otras) y tomar acciones oportunas en casos de elevación súbita y sostenida de la presión intracraneal (PIC).

Esta revisión pretende resumir las estrategias anestésicas actuales basadas en la mejor evidencia científica disponible para elaborar una guía de manejo estructurado y así intentar optimizar los resultados de los pacientes con TCE grave que ameriten intervención quirúrgica de emergencia en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Objetivos

Objetivo general

- Elaborar una guía basada en la mejor evidencia disponible con recomendaciones para realizar un abordaje anestésico estructurado en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave que requieran cirugía intracraneal de emergencia.

Objetivos específicos

1. Realizar una revisión exhaustiva de la fisiología cerebral y las consecuencias fisiopatológicas en el traumatismo craneoencefálico grave.
2. Describir los efectos de los diversos fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral normal y en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.
3. Describir las consideraciones neuro-anestésicas y estrategias de manejo intraoperatorio en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave que requieran cirugía de emergencia.

Metodología

Tipo de estudio

Se llevará a cabo una revisión bibliográfica descriptiva sobre el manejo intraoperatorio del paciente con traumatismo craneoencefálico grave, utilizando artículos de revistas médicas revisadas por pares, guías de manejo internacionales y consensos de expertos publicados en los últimos 10 años (desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de junio del 2021) en idioma inglés y español.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia actual sobre el manejo de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave que ameriten ser llevados a sala de operaciones como parte del manejo de su lesión (craneotomía y drenaje de hematomas, esquirlectomía o craniectomía descompresiva secundaria). Con los datos recopilados se pretende elaborar una guía de manejo anestésico que sea aplicable y reproducible en nuestro medio (hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social) con el principal objetivo de evitar la progresión de la lesión cerebral secundaria durante el acto anestésico y así influir de manera positiva en el desenlace clínico y funcional de los pacientes.

Estrategia de búsqueda

Para recopilar la información se utilizaron las siguientes bases de datos de información biomédica: PubMed, Embase y Cochrane Reviews. Las búsquedas fueron realizadas utilizando palabras clave y sinónimos (términos contenidos en el título o el resumen del documento) y posteriormente se adaptaron las estrategias de búsqueda al lenguaje controlado de términos biomédicos (tesauro) específico de cada base de datos (MeSH para PubMed y Cochrane; Emtree para Embase), adicionalmente se aplicaron diversos filtros metodológicos.

Para la selección de los artículos de revisión se evaluó la metodología utilizada para obtener la información, se realizó una lectura crítica de la discusión, conclusiones y su aplicabilidad al objetivo de esta revisión. Adicionalmente se aplicaron cinco indicadores descritos por Dixon-Woods *et al.* (2004) para evaluar la calidad de los artículos de investigación (ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Indicadores para la evaluación crítica sobre la calidad de los artículos

-
- ¿Los propósitos y objetivos de la investigación están claramente establecidos?
 - ¿El diseño de la investigación está claramente especificado y es apropiado para los fines y objetivos de la investigación?
 - ¿Los investigadores proporcionan una explicación clara del proceso por el cual obtuvieron los hallazgos?
 - ¿Los investigadores muestran suficientes datos para respaldar sus interpretaciones y conclusiones?
 - ¿El método de análisis es apropiado y está adecuadamente explicado?

Adaptado de "The problem of appraising qualitative research" (p. 224), por Dixon-Woods et al., 2004, Qual Saf Health Care, 13.

Estructura y Formato

La estructura y el formato utilizado para la elaboración del presente trabajo final de graduación se basa en los lineamientos de la séptima edición de la American Psychological Association (**APA**), los cuales pueden ser consultados en: <https://apastyle.apa.org/>

Marco teórico

Capítulo I

Fisiología cerebral normal y fisiopatología del traumatismo craneoencefálico grave

La fisiopatología del traumatismo craneoencefálico es un proceso complejo, dinámico y bifásico en el que influyen tanto el tipo de lesión inicial (lesión tisular primaria), como la respuesta celular, bioquímica y molecular iniciada por la isquemia postraumática (lesión secundaria). En términos generales se debe saber que la fisiopatología se relaciona estrechamente con la alteración de los mecanismos homeostáticos y la desregulación del metabolismo cerebral.

Debido a lo anterior, resalta la importancia de conocer y comprender a profundidad las distintas variables neurofisiológicas que regulan los mecanismos de homeostasis cerebral, y de esta manera intentar guiar las intervenciones durante el periodo intraoperatorio, con el objetivo de mejorar la oxigenación, la presión de perfusión cerebral y evitar noxas intraoperatorias que puedan causar isquemia cerebral empeorando el pronóstico de estos pacientes.

Neuroanatomía y neurofisiología

El cráneo es un compartimento rígido sin capacidad de expandirse, dentro de este compartimento se encuentran tres componentes intracraneales (Godoy *et al.*, 2017):

- Tejido cerebral
 - Células gliales: 700-900 mL = 46%
 - Neuronas: 500-700 mL = 36%
- Sangre: 100-130 mL = 8%
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): 100-150 mL = 10%

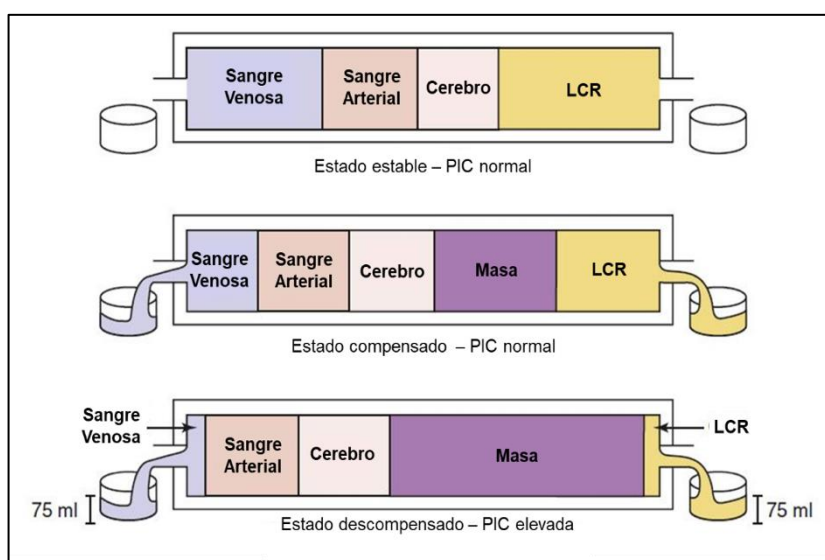
El espacio supratentorial es responsable del 50% de la PIC, mientras que el infratentorial es responsable del 30% y el espacio espinal comprende un 20%.

Es necesario conocer dos conceptos fisiológicos básicos para entender el manejo de los pacientes con TCE: **(1)** la doctrina de Monro-Kellie y **(2)** la autorregulación cerebral.

En la **Figura 1** se muestra la relación cuantitativa entre los componentes intracraneales y su potencial de compresibilidad. El tejido cerebral no se puede comprimir, por lo que el aumento en el volumen de cualquier componente intracraneal es compensado inicialmente por cambios en el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el volumen sanguíneo.

Normalmente el volumen sanguíneo cerebral (VSC) en reposo se mantiene en equilibrio debido al constante influjo de sangre arterial y al eflujo de sangre venosa; el cerebro recibe aproximadamente el 14% del gasto cardíaco (700 mL/min), y el volumen sanguíneo intracraneal en cualquier momento es alrededor de 100-130 mL (15% arterial, 40% venoso y 45% en la microcirculación) (Wilson, 2016).

Figura 1. Doctrina de Monro-Kellie: compensación en presencia de una masa expansiva



Adaptado de *Acute Neuro Care* (p. 142), por Bidkar, 2020, Springer.

El volumen de LCR en el sistema nervioso central es de aproximadamente 150 mL (75 mL a nivel intracraneal) en adultos, y se producen entre 450 y 600 mL por día (Sullivan *et al.*, 2006).

De acuerdo con trabajos realizados por Shapiro *et al.* (1975) el aumento en el volumen de alguno de los componentes intracraneales desencadena cambios

compensatorios en el volumen de LCR y de sangre venosa. El LCR intracraneal es desplazado hacia el espacio subaracnoideo y al canal de la médula espinal.

El aumento progresivo en el volumen o la masa de la lesión intracraneal distorsiona y bloquea las vías subaracnoideas y las cisternas, eliminando de esta manera la utilidad del mecanismo compensatorio de traslocación de LCR.

La elevación sostenida de la presión intracraneal (PIC) causa un colapso del sistema de drenaje venoso; la estasis sanguínea causa contrapresión en el lecho microvascular cerebral aumentando la presión hidrostática a nivel capilar, empeorando el edema cerebral.

Cuando hay un cambio en el volumen intracraneal (hipertensión intracraneal) que excede los mecanismos de compensación (**Figura 2**), el tejido cerebral puede ser desplazado de un compartimento a otro, causando una herniación cerebral (**Figura 3**).

Presión intracraneal (PIC)

La PIC está determinada por el volumen sanguíneo y el volumen de LCR circulante a nivel intracraneal ($PIC_{total} = PIC_{vascular} + PIC_{LCR}$). El componente vascular es difícil de cuantificar debido a la variación en el volumen sanguíneo cerebral por la autorregulación. El componente del LCR se puede expresar mediante la ecuación de Davson (1970):

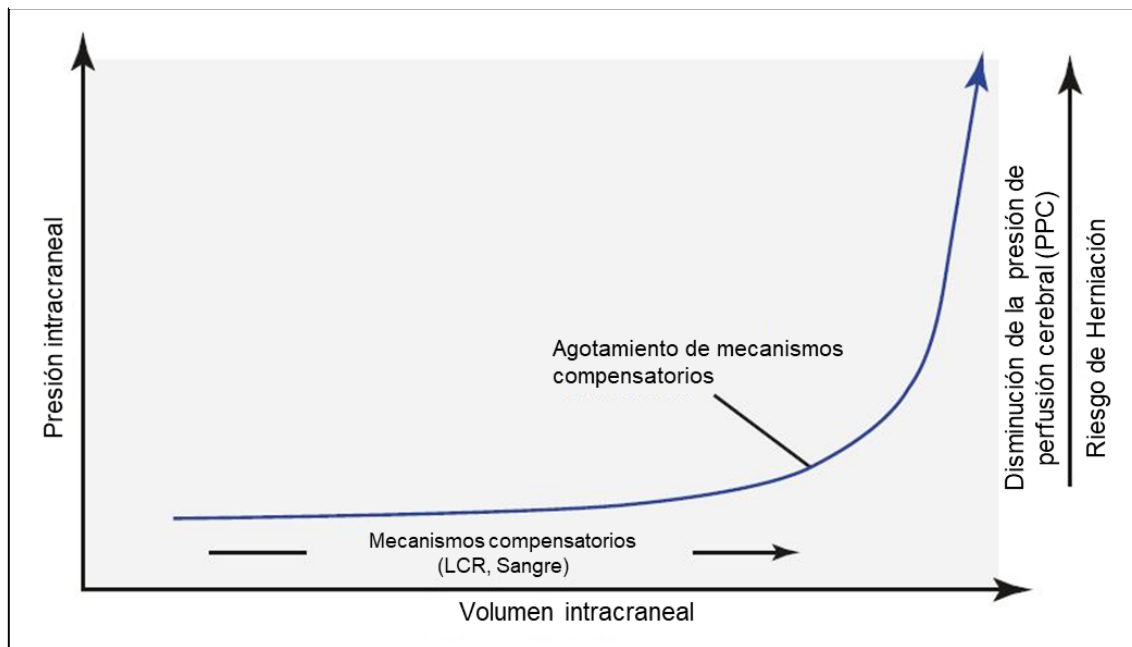
$$PIC = Resistencia \ a \ la \ salida \ de \ LCR \times Formación \ de \ LCR + Presión \ en \ el \ seno \ sagital$$

Basado en la ecuación anterior se entiende que cualquier factor que aumente la tasa de producción de LCR o incremente la resistencia al flujo de salida causará una elevación de la PIC. La contribución del componente vascular a la PIC es más compleja y en la actualidad no existe una fórmula matemática para cuantificar su aporte de manera fiable.

El valor normal de la PIC en adultos en la posición decúbito supino es de 7 a 15 mmHg. Cuando la PIC es mayor a 22 mmHg de manera sostenida por más de 5-10 minutos se desarrolla hipertensión intracraneal (Carney *et al.*, 2017), esto causa una

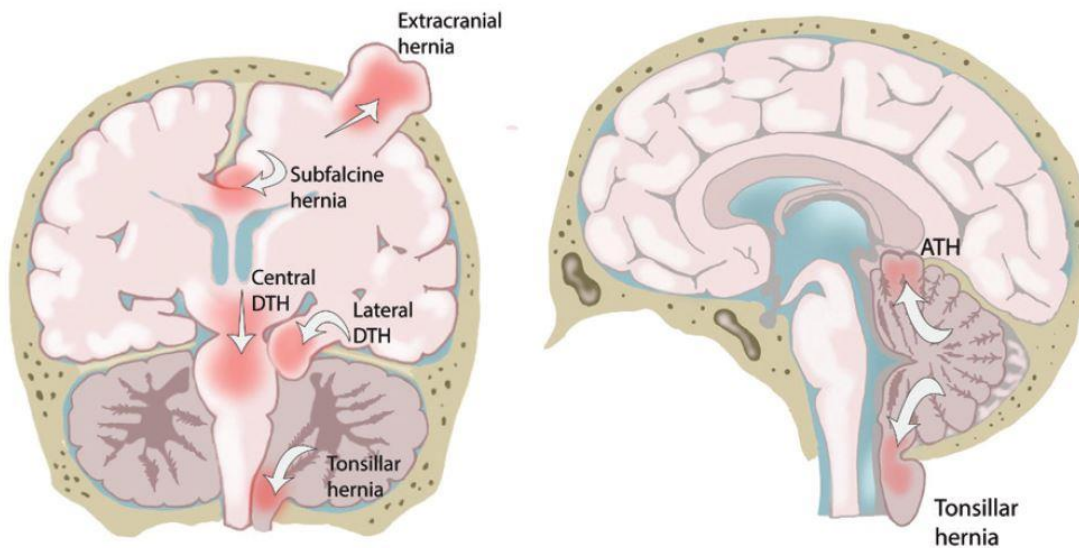
caída de la presión de perfusión cerebral (PPC) llevando a isquemia focal y posteriormente global.

Figura 2. Relación entre volumen y presión intracraneal



Adaptado de *Acute Neuro Care* (p. 142), por Bidkar, 2020, Springer.

Figura 3. Tipos de herniación cerebral



Adaptado de "Types of Cerebral Herniation and Their Imaging Features" (p. 1601), por Riveros Gilardi et al., 2019, *Radiographics*, 39 (6).

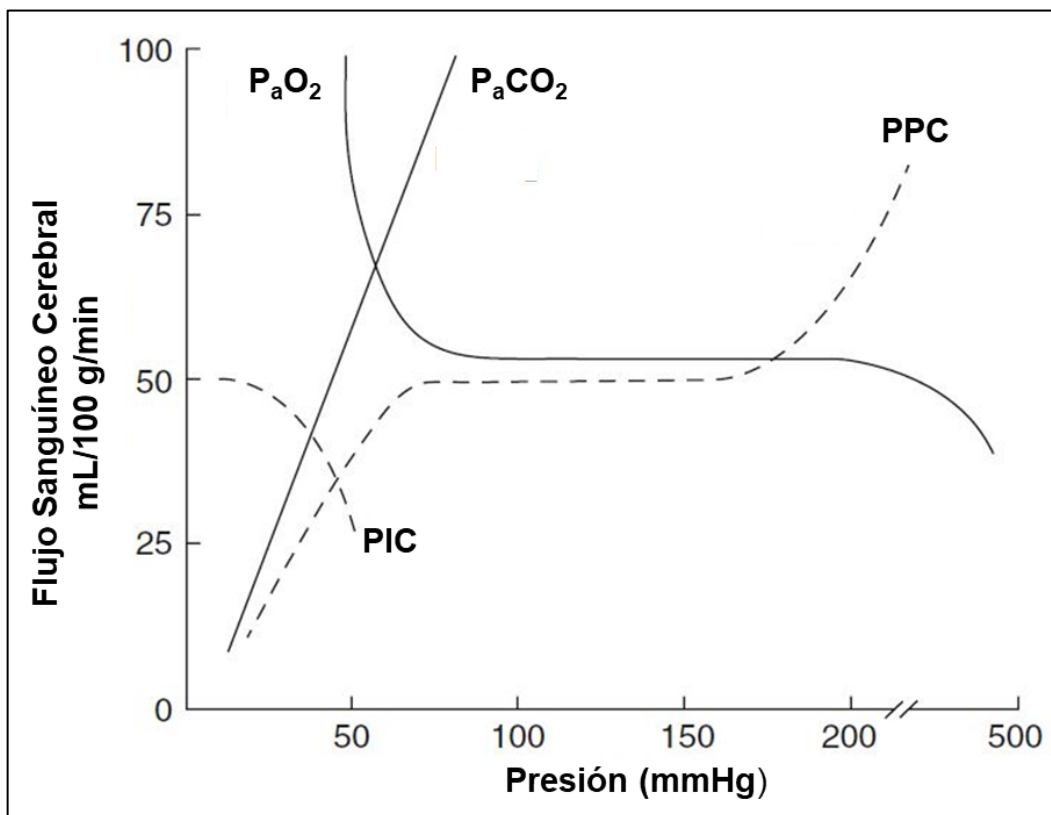
¹ **Extracranial hernia:** Herniación extracraneal o transcalvaria; **Subfalcine hernia:** Herniación subfalcina o del cíngulo; **Central DTH:** Herniación central; **Lateral DTH:** Herniación uncinal o transtentorial descendente; **ATH:** Herniación transtentorial ascendente; **Tonsillar hernia:** Herniación amigdalina.

Presión de perfusión cerebral (PPC)

La PPC representa el gradiente de presión vascular a través de los lechos vasculares cerebrales. Se obtiene midiendo la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC).

En circunstancias normales, el flujo sanguíneo cerebral se puede mantener relativamente constante en 50 mL/100 g/min con una PPC entre 60 y 150 mmHg (Steiner y Andrews, 2006). La relación entre la presión de perfusión cerebral y el flujo sanguíneo cerebral (PPC/FSC) se rige por medio del complejo mecanismo fisiológico de la autorregulación cerebral (ver **Figura 4**).

Figura 4. Curva de autorregulación cerebral y la relación PPC/FSC



Adaptado de *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care* (p. 10), por Brambrink, 2020, Springer.

Autorregulación cerebral

La autorregulación cerebral es un mecanismo homeostático cuya función es regular y mantener el FSC de manera constante dentro de un rango de presión arterial media (PAM). El concepto original fue propuesto por Lassen (1959) como una curva trifásica que consta de un límite inferior, una meseta y un límite superior (ver **Figura 5**).

En términos generales se trata de un proceso complejo en el cual los vasos sanguíneos cerebrales responden a cambios en la PAM realizando cambios en las RCV. Actualmente existen diversas hipótesis sobre su mecanismo regulatorio (miogénico, metabólico y neurogénico), los cuales posiblemente actúan en conjunto (Rangel-Castilla *et al.*, 2008).

Mecanismo miogénico

La hipótesis miogénica propuesta por Kontos *et al.* (1978) establece que las arterias de pequeño calibre y las arteriolas experimentan una rápida vasodilatación o vasoconstricción secundaria a cambios en la perfusión y al aumento o disminución en la presión transmural a nivel de los vasos de resistencia, regulando de esta manera el flujo sanguíneo regional.

Mecanismo metabólico

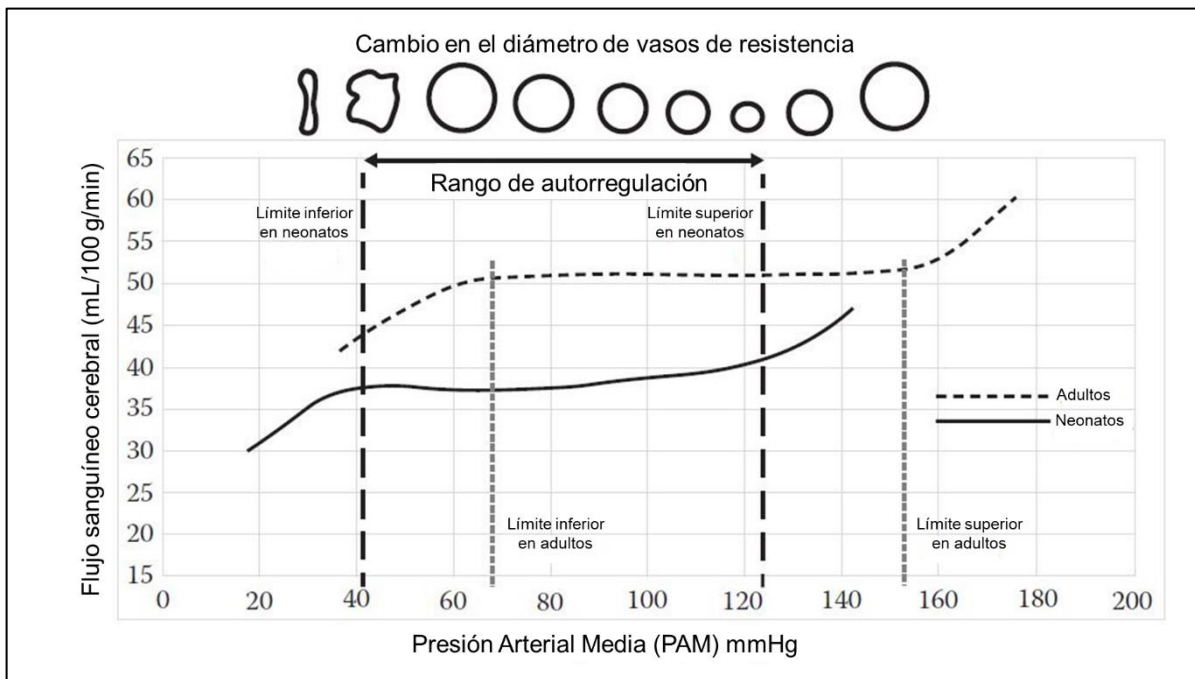
La hipótesis metabólica (Kuschinsky y Wahl, 1978) sugiere que la autorregulación está mediada por la liberación de sustancias vasodilatadoras (adenosina) que regulan la resistencia cerebrovascular para mantener constante el FSC. Posteriormente el flujo sanguíneo regional es regulado mediante la constricción y dilatación de las arteriolas cerebrales y la apertura/cierre de esfínteres precapilares en las metarteriolas, las cuales distribuyen la sangre a través del lecho cerebrovascular.

Mecanismo neurogénico

La hipótesis neurogénica (Hamel, 2006) en la vasorreactividad cerebral implica el control del diámetro de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Las neuronas, los astrocitos y la microglía secretan una variedad de neurotransmisores con

distintas propiedades vasoactivas.² El acoplamiento neurovascular está determinado por las señales químicas liberadas por los nervios perivasculares activados y los astrocitos que alteran el tono vascular para ajustar localmente la perfusión de acuerdo con el grado de actividad cerebral.

Figura 5. Curva de autorregulación cerebral en adultos y neonatos



Adaptado de *Essentials of Anesthesia for Neurotrauma* (p. 39), por Prabhakar, 2018, Taylor & Francis Group.

Los límites de la autorregulación cerebral en adultos se encuentran entre 60 y 160 mmHg para la PAM, y entre 50 y 150 mmHg para la PPC. Es importante señalar que la autorregulación cerebral responde no solo a los cambios de presión arterial sino también a los cambios en la PIC.

² La acetilcolina y el óxido nítrico son potentes vasodilatadores, mientras que la serotonina y el neuropéptido Y estimulan la vasoconstricción.

La figura 5 muestra la curva de autorregulación cerebral. La PAM es representada en el eje de las X y el FSC en el eje de las Y. Las líneas punteadas verticales negras indican los límites superior e inferior de la autorregulación en neonatos, y las líneas verticales punteadas grises indican los límites inferior y superior en adultos. El panel superior muestra gráficamente los cambios de diámetro de los vasos de resistencia con cambios en la PAM. Por debajo del límite inferior los vasos sanguíneos colapsan y por encima del límite superior las arterias se dilatan pasivamente y se produce una ruptura en la barrera hematoencefálica (BHE) y el endotelio vascular, lo que a su vez provoca edema cerebral y/o hemorragia.

A pesar de la importancia de la autorregulación para mantener la perfusión cerebral, en algunas circunstancias la autorregulación puede tener un efecto deletéreo.

Por ejemplo, en un paciente con TCE y un hematoma subdural con efecto de masa se puede dar una elevación súbita de la PIC teniendo como consecuencia una disminución de la PPC. La respuesta de autorregulación normal da lugar a una vasodilatación intentando mantener la PPC; sin embargo, la vasodilatación también aumenta el VSC, incrementando aún más la PIC. Con este ejemplo se enfatiza la importancia de mantener una adecuada PPC en los pacientes con TCE.

Flujo sanguíneo cerebral

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es aproximadamente 50 mL/100 g/min. Debido a la mayor demanda metabólica de la sustancia gris, el FSC es mayor (80 mL/100 g/min) en comparación con la sustancia blanca (20 mL/100 g/min) (Vavilala *et al.*, 2002).

El FSC está determinado por la presión de perfusión cerebral (PPC) y las resistencias cerebrovasculares (RCV). Su relación se determina mediante la siguiente ecuación³:

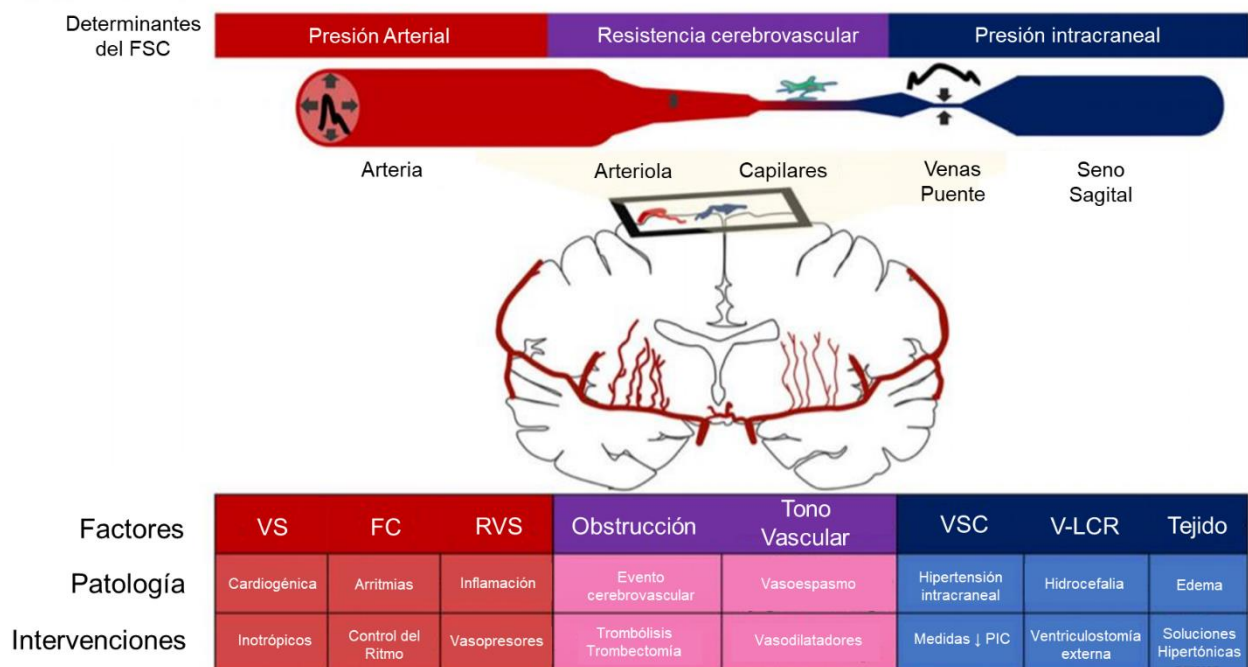
$$FSC = \frac{PPC}{RCV}$$

El flujo sanguíneo cerebral al nivel de la microvasculatura es directamente proporcional a la PPC e inversamente proporcional a las RCV. La PIC ejerce su efecto sobre el FSC a través de cambios en la PPC; la compresión venosa al nivel en el cual las venas puente ingresan al seno sagital asegura que la presión en la vena puente y la presión intravascular postcapilar estén siempre por encima de la PIC (**Figura 6**).

³ PPC = PAM – PIC

RCV = $8\eta l/\pi r^4$ (η : viscosidad sanguínea; l: longitud del vaso; r: radio del vaso)

Figura 6. Determinantes del flujo sanguíneo cerebral



Adaptado de "Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications" (p. 2), por Donnelly et al., 2016, *Critical Care*, 18.

El FSC está modulado por el sistema cardiovascular por medio de la regulación del volumen sistólico (VS), frecuencia cardíaca (FC) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El control de las RVS con vasopresores forma parte integral de muchas estrategias de modulación del FSC (incluso cuando la alteración en las RVS no es la causa principal de la alteración del FSC).

La RCV está regulada a nivel de las arteriolas por variaciones en el tono vascular en respuesta a estímulos miogénicos, metabólicos y neurogénicos. La PIC modula el FSC a través de su acoplamiento con la presión venosa cerebral. Los aumentos de la PIC pueden deberse a aumentos en el VSC (arterial o venoso), aumento del volumen de LCR, edema, hematomas o masas intracraneales. Todas las terapias que modulan el FSC lo hacen a través de una (o más) de estas vías (Donnelly et al., 2016).

Tasa metabólica cerebral

El cerebro es el órgano con mayor flujo sanguíneo y demanda metabólica en relación con su masa total. Utiliza el 20% del oxígeno y el 25% de la glucosa del consumo corporal total durante el reposo (Magistretti y Pellerin, 1999).

La glucosa es el principal sustrato energético utilizado por el cerebro; hasta el 92% del adenosín trifosfato (ATP) en el cerebro proviene del metabolismo oxidativo de la glucosa; sin embargo, en algunas circunstancias puede utilizar cuerpos cetónicos y lactato como fuente de energía (Oddo *et al.*, 2012)

Aproximadamente un 40% de la energía se utiliza en las necesidades basales (mantenimiento de la integridad celular y del gradiente iónico, en mecanismos de transporte celular, en la síntesis de proteínas, lípidos y carbohidratos, y en la producción, almacenamiento, liberación y recaptación de neurotransmisores). El restante 60% es utilizado para la actividad sináptica (Larrabee, 1995).

La tasa metabólica cerebral es una medida de la energía utilizada a nivel del cerebro la cual es calculada a partir de las cantidades de oxígeno ($CMRO_2$) y glucosa (CMR_{Glu}) utilizadas por unidad de tiempo. Las estimaciones del metabolismo cerebral se dan a partir de las mediciones en la diferencia arteriovenosa de glucosa, O_2 , y CO_2 .

La $CMRO_2$ se puede calcular conociendo el flujo sanguíneo cerebral y la cantidad de O_2 que el cerebro extrae de esta sangre (diferencia arteriovenosa de oxígeno: $AVDO_2$) mediante la ecuación:

$$CMRO_2 = \frac{FSC}{AVDO_2}$$

En un estudio realizado por Schroder *et al.* (1996) se logró identificar el umbral de flujo sanguíneo cerebral de 18 mL/100 g/min y de consumo de oxígeno de 1 mL/100 g/min; por debajo de estos valores se presentan lesiones isquémicas, y con un FSC menor de 10 mL/100 g/min se pierde la integridad de la membrana celular produciendo un influjo masivo de calcio al interior de la célula, esta cascada bioquímica de destrucción neuronal causa daño cerebral irreversible.

Tabla 2. Valores normales de flujo sanguíneo cerebral y tasa metabólica cerebral

-
- FSC normal: 50 mL/100 g/min
 - FSC sustancia gris: 80 mL/100 g/min
 - FSC sustancia blanca: 20 mL/100 g/min CMRO₂: 3.4 mL/100 g/min
 - AVDO₂: 6.5 mL/dL
 - O₂ER: 35%⁴
 - CMR_{Glu}: 5 mg/100 g/min
 - CMR_{Lac}: 0.18 mg/100 g/min⁵
-

Adaptado de Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice (p. 26), por Ruskin, 2014, Oxford University Press.

Acoplamiento flujo-metabolismo

El acoplamiento flujo-metabolismo cerebral es un fenómeno mediante el cual el FSC se encuentra estrechamente ligado a la demanda metabólica global y regional del cerebro. Durante períodos de actividad neuronal, el FSC aumenta para adaptarse a la mayor demanda metabólica cerebral (CMRO₂-CMR_{Glu}) necesaria para la transmisión sináptica.

Según Gotoh *et al.* (2001), la adenosina y el óxido nítrico son los principales mediadores moleculares del acoplamiento flujo-metabolismo, lo anterior basado en estudios en los cuales se ha observado que un aumento en el metabolismo cerebral secundario a la activación neuronal se relaciona con un aumento en la concentración de estos mediadores en el área circundante, lo que resulta en vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo a la región metabólicamente activa.

En observaciones realizadas por Hansen *et al.* (1989) y Lam *et al.* (1995), el fenómeno de acoplamiento flujo-metabolismo se preserva durante la anestesia general. Lo anterior se debe a que, pese a que algunos agentes anestésicos causan una

⁴ Tasa de extracción de oxígeno

⁵ Tasa metabólica cerebral de Lactato

disminución del flujo sanguíneo cerebral, también causan una disminución en la $CMRO_2$, lo que implica un FSC adecuado en relación con la demanda metabólica.

Por el contrario, en el TCE grave se altera el acoplamiento flujo-metabolismo; en estos casos se da una mayor reducción del FSC en relación con la $CMRO_2$, por lo que el FSC se torna inadecuado para satisfacer la demanda metabólica, causando hipoperfusión tisular y eventualmente isquemia e infarto (Bouzat *et al.*, 2013).

Vasorreactividad cerebral al CO_2

La circulación cerebral posee una gran sensibilidad a cambios en la P_aCO_2 . El flujo sanguíneo cerebral aumenta de manera lineal entre un 2% y un 4% por cada mmHg de elevación en la P_aCO_2 dentro de un rango de 25 a 75 mmHg (Vavilala *et al.*, 2002).

El cambio en el FSC inicia segundos después de la modificación en el valor de la P_aCO_2 , alcanzando un equilibrio completo en aproximadamente 2 minutos; este rápido equilibrio se debe a la veloz difusión del CO_2 a través de la barrera hematoencefálica (BHE) hacia el líquido perivascular y a la célula de músculo liso vascular. A nivel perivascular, el CO_2 provoca disminución del pH, lo que produce vasodilatación cerebral con aumento del FSC.

De acuerdo con Kontos *et al.* (1977), el CO_2 no tiene influencia directa sobre el calibre de las arteriolas cerebrales; es el cambio en el pH extracelular el responsable de mediar la acción vasodilatadora. De manera similar en la hipocapnia e hipercapnia crónica, los cambios en el flujo sanguíneo cerebral se deben a cambios adaptativos en el pH del líquido cefalorraquídeo y no a la concentración de CO_2 .

Vasodilatación cerebral inducida por hipoxemia

La influencia de la P_aO_2 sobre la circulación cerebral es mínima cuando se compara con los cambios secundarios a la P_aCO_2 . El flujo sanguíneo cerebral generalmente no aumenta de forma significativa hasta que la P_aO_2 cae por debajo de 60 mmHg; sin embargo, un estudio realizado por Ellingsen *et al.* (1987) reportó un aumento del FSC en humanos en un 23% cuando la P_aO_2 disminuyó de 100 a 65 mmHg.

El tiempo de respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la hipoxemia es de aproximadamente 6 minutos (lento en comparación con la vasorreactividad mediada por el CO₂). Se cree que la respuesta vasodilatadora cerebral a la hipoxemia se debe a la disminución del pH extracelular causado por el acúmulo de lactato secundario al metabolismo anaeróbico (Vavilala *et al.*, 2002); sin embargo, Koehler y Traystman (1982) y Morii *et al.* (1987) demostraron que el aumento del FSC durante la hipoxemia no se debe únicamente al cambio en el pH y que la liberación de adenosina es necesaria para que se presente la respuesta vasodilatadora a la hipoxemia.

Efectos de la viscosidad sanguínea sobre el flujo sanguíneo cerebral

Los cambios en el hematocrito y la viscosidad sanguínea tienen un efecto mínimo sobre el FSC en personas sanas. En condiciones de isquemia cerebral, una PPC disminuida causa una vasodilatación compensatoria. En este escenario, la disminución de la viscosidad sanguínea podría mejorar el flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, una reducción del hematocrito también reduce el contenido de oxígeno de la sangre, lo que podría empeorar el insulto isquémico (Tomiyama *et al.*, 1999).

Los pacientes con TCE y anemia secundaria a hipovolemia tienen mayor riesgo de exacerbar lesiones por hipoxia. De acuerdo con Curry *et al.* (2011), el límite inferior de hemoglobina (Hb) debe permanecer en 7g /dL, y la transfusión no aporta beneficios con un nivel de Hb por encima de 10 g/dL.

Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico

Definición

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el traumatismo craneoencefálico es causado cuando un golpe, explosión u objeto penetra en el cráneo y daña el tejido cerebral, alterando el funcionamiento normal del cerebro.

La clasificación de gravedad más utilizada se basa en el nivel de conciencia evaluado por la Escala de Coma de Glasgow (GCS) después de la reanimación. Esta escala comprende la puntuación total de los valores de tres componentes: escala visual, motora y verbal (ver **Tabla 3**). Dependiendo del puntaje total obtenido, el TCE se puede clasificar en leve (13-15 puntos), moderado (9-12 puntos) y grave (3-8 puntos).

Tabla 3. Escala de coma de Glasgow

	Respuesta	Puntaje
Apertura ocular (O)	Espontánea	4
	A una orden verbal	3
	Al dolor	2
	Ausente	1
Respuesta verbal (V)	Orientado	5
	Confuso	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Ausente	1
Respuesta motora (M)	Obedece órdenes	6
	Localiza estímulo doloroso	5
	Retira al estímulo doloroso	4
	Flexión anormal (decorticación)	3
	Extensión anormal (descerebración)	2
	Ausente	1

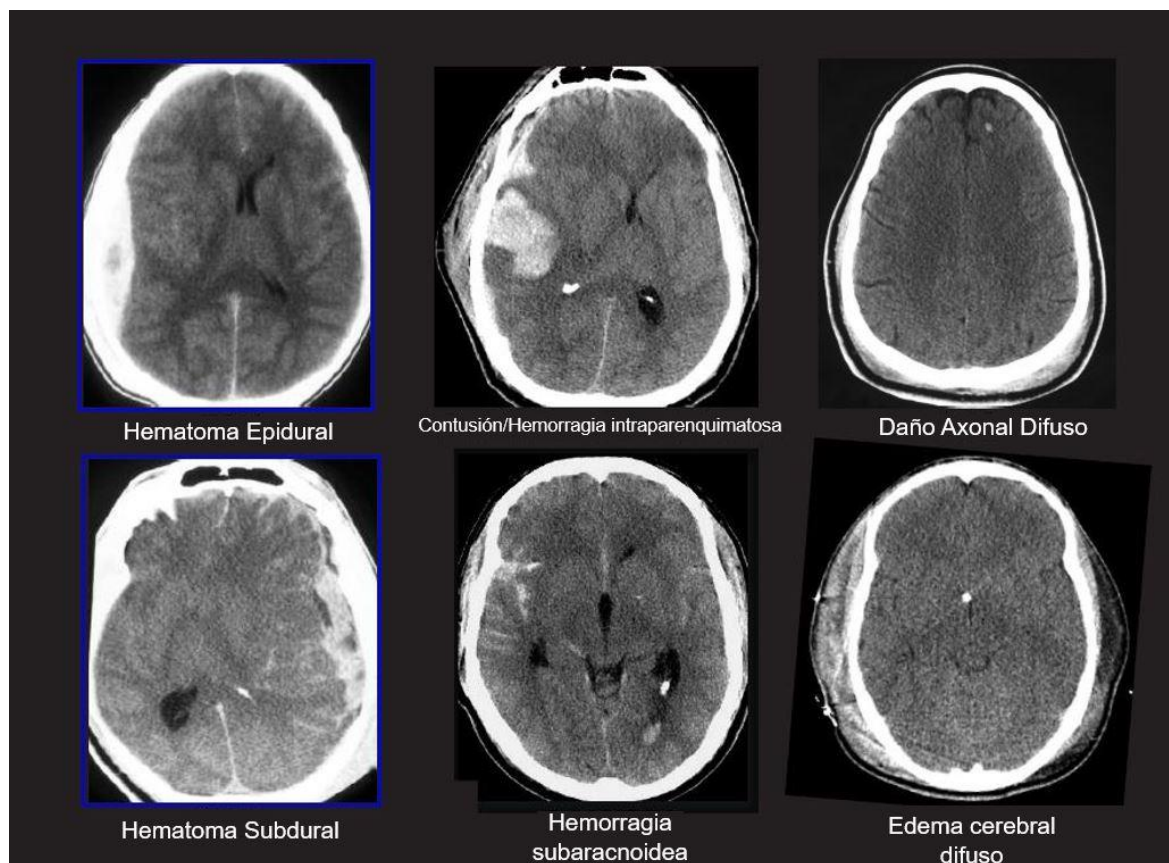
Es importante señalar que el TCE es una afección heterogénea, debido a esto su fisiopatología es extremadamente compleja. La lesión tisular primaria se puede presentar como una mezcla de diversos trastornos patológicos (lesiones focales o difusas), cada una con presentación clínica, fisiopatología, historia natural, tratamiento y pronóstico distinto (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Clasificación por subtipos en el traumatismo craneoencefálico

Lesiones focales	Lesiones difusas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contusiones ▪ Hematoma epidural ▪ Hematoma subdural ▪ Hemorragia intraparenquimatosa ▪ Hemorragia subaracnoidea 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daño axonal difuso ▪ Lesión microvascular difusa ▪ Lesiones inducidas por hipoperfusión ▪ Edema cerebral

En la **Figura 7** se muestran estudios tomográficos de seis pacientes con diagnóstico de TCE grave. En este ejemplo se puede observar claramente la gran heterogeneidad dentro de un mismo diagnóstico.

Figura 7. Heterogeneidad en el traumatismo craneoencefálico



Adaptado de "Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies" (p. 721), por Saatman et al., 2008, *Journal of Neurotrauma*, 25.

Lesión primaria

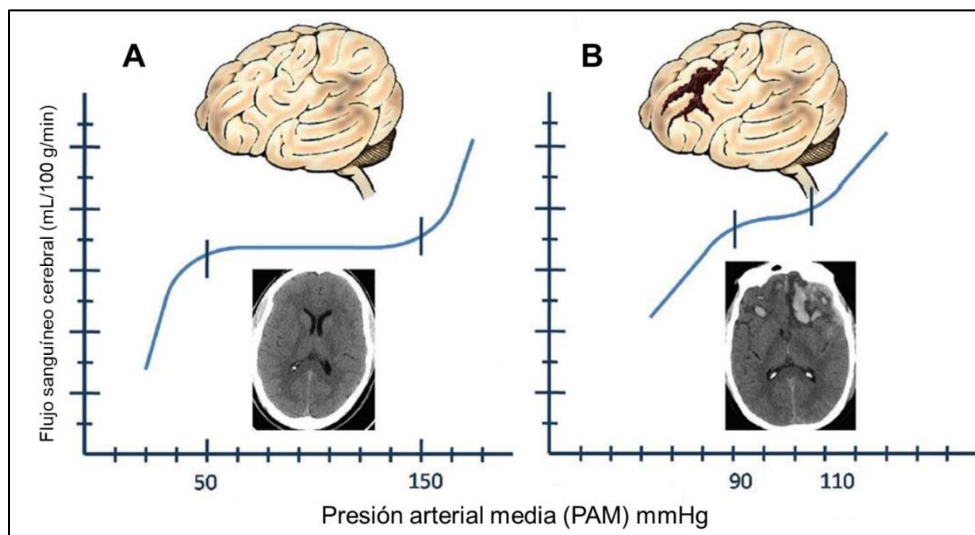
La fisiopatología y la evolución del TCE se puede dividir en dos fases. La primera fase (lesión primaria) se atribuye al daño mecánico directo sobre las neuronas, las células gliales y las células adyacentes, adicionalmente se da una alteración en el acoplamiento flujo-metabolismo causando isquemia y edema cerebral.

Las alteraciones patológicas de la lesión cerebral primaria varían dependiendo del tipo y la gravedad del traumatismo. Inicialmente se da una alteración del flujo sanguíneo cerebral seguido de un deterioro de la autorregulación cerebral y de la reactividad al CO₂, y posteriormente se presentan cambios en el metabolismo y edema cerebral.

Autorregulación cerebral anormal

Según McCulloch *et al.* (2000), la autorregulación cerebral puede sufrir un deterioro o suprimirse (**Figura 8**) por diversas causas (trauma, hipoxemia, hipercapnia y anestésicos inhalados a dosis elevadas). En los pacientes con TCE, el mecanismo de autorregulación se puede clasificar como "intacto", "deteriorado" o "suprimido". Sin embargo, la autorregulación no es un fenómeno de todo o nada, sino que representa un espectro continuo de respuesta adaptativa de las resistencias cerebrovasculares a cambios en la presión de perfusión.

Figura 8. Curva de autorregulación cerebral normal (A) y en TCE (B)



Adaptado de "Cerebral pressure autoregulation in Traumatic Brain Injury" (p. 2), por Rangel-Castilla *et al.*, 2008, *Neurosurgical Focus*, 25 (4).

En pacientes con ausencia de autorregulación, la hipertensión arterial sistémica puede provocar hemorragias y formación de edema cerebral, mientras que una disminución de la presión arterial puede causar que zonas isquémicas sufran infarto.

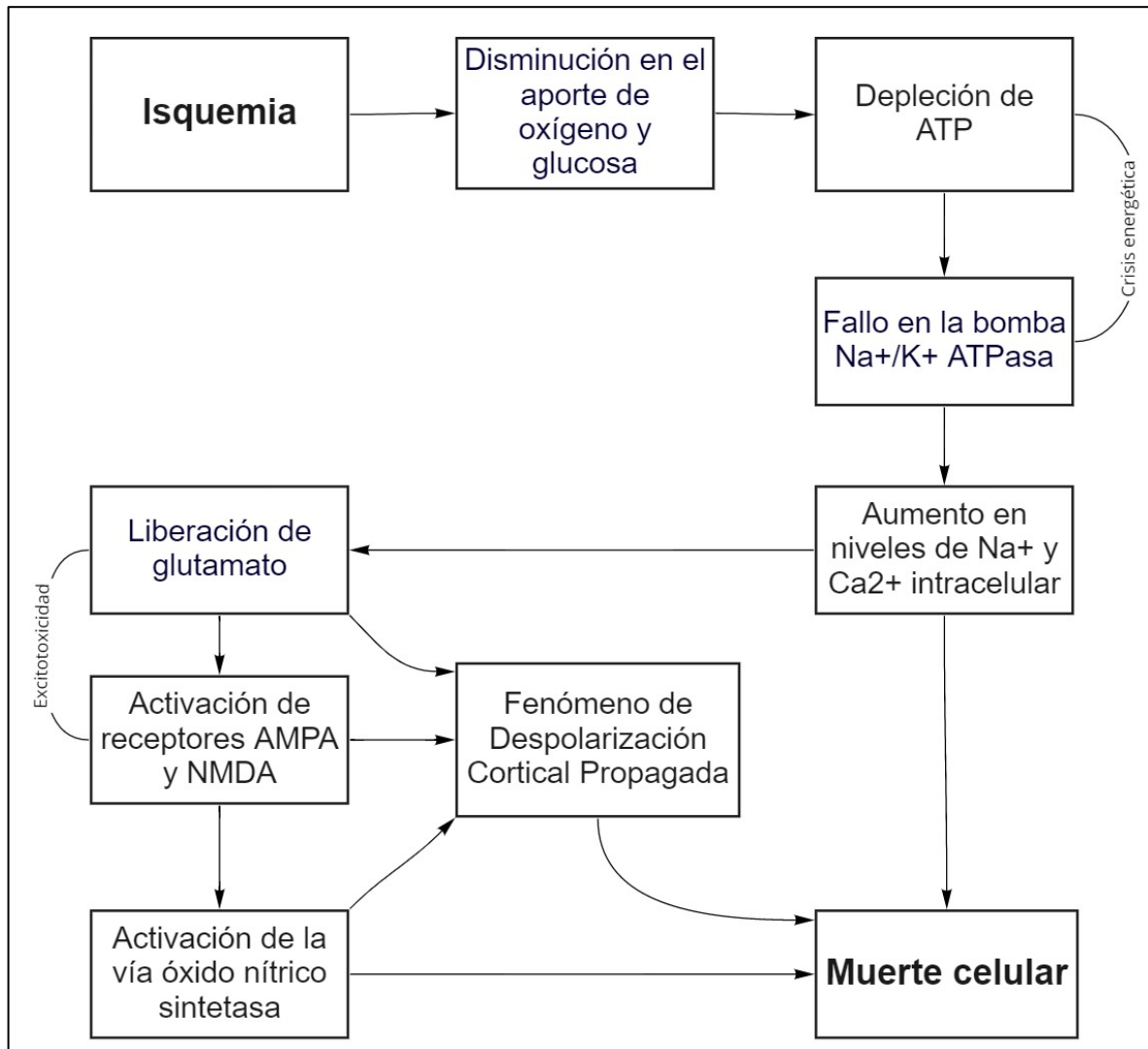
Lesión secundaria

La magnitud de la lesión primaria es el principal determinante del resultado neurológico final en los pacientes con TCE; sin embargo, el desarrollo de la lesión secundaria contribuye de manera importante en la morbimortalidad de los pacientes, por lo tanto, el objetivo fundamental del anestesiólogo durante el periodo intraoperatorio es el de minimizar el daño neurológico secundario; lo cual se puede lograr al mantener un control estricto sobre diversas variables fisiológicas. Se debe evitar la hipoxemia, la hipotensión arterial, la hiper e hipocapnia, y la hiper e hipoglicemia; así mismo, se debe corregir la coagulopatía en caso de estar presente.

La lesión secundaria en el TCE es causada por una compleja interacción entre múltiples mecanismos intracelulares y moleculares. Según Jae-Hyuk y Hazell (2006), durante esta etapa se da una importante liberación de neurotransmisores excitatorios, principalmente de glutamato. El exceso de este neurotransmisor causa despolarización de la membrana celular con la consecuente apertura de canales de potasio voltaje-dependientes, lo anterior lleva a un aumento del potasio extracelular con aumento del sodio y calcio a nivel intracelular, posteriormente se da una hiper-glucólisis debido al aumento en los requerimientos de ATP para mantener este gradiente iónico, finalmente debido a la isquemia, el aumento en la demanda de ATP es suplida por medio del metabolismo anaeróbico, causando una elevación de los niveles de lactato (**Figura 9**).

La inflamación tiene especial importancia en la compleja fisiopatología del TCE. El ambiente proinflamatorio generado por citocinas, prostaglandinas, radicales libres y el sistema de complemento actúan en conjunto para inducir diversas quimiocinas y moléculas de adhesión que posteriormente movilizan células inmunológicas y células gliales de manera sinérgica. En el TCE la neuro-inflamación promueve la reparación del tejido lesionado, pero al mismo tiempo promueve la destrucción tisular (Lucas *et al.*, 2006).

Figura 9. Cascada neurometabólica en la fisiopatología del TCE



Adaptado de "Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury" (p. 395), por Jae-Hyuk y Hazell., 2006, *Neurochemistry International*, 48. y "Pharmacological and pathological modulation of cerebral physiology", por Hirsch y Taylor, 2013, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14 (9).

De acuerdo con Dreier (2011), hasta un 60% de los pacientes con TCE grave pueden presentar un fenómeno conocido como despolarización cortical propagada. Este fenómeno se caracteriza por una disrupción casi completa de los gradientes iónicos, despolarización neuronal sostenida, desviación extrema en la resistencia de la membrana neuronal, pérdida de actividad eléctrica y edema neuronal con distorsión de las espinas dendríticas.

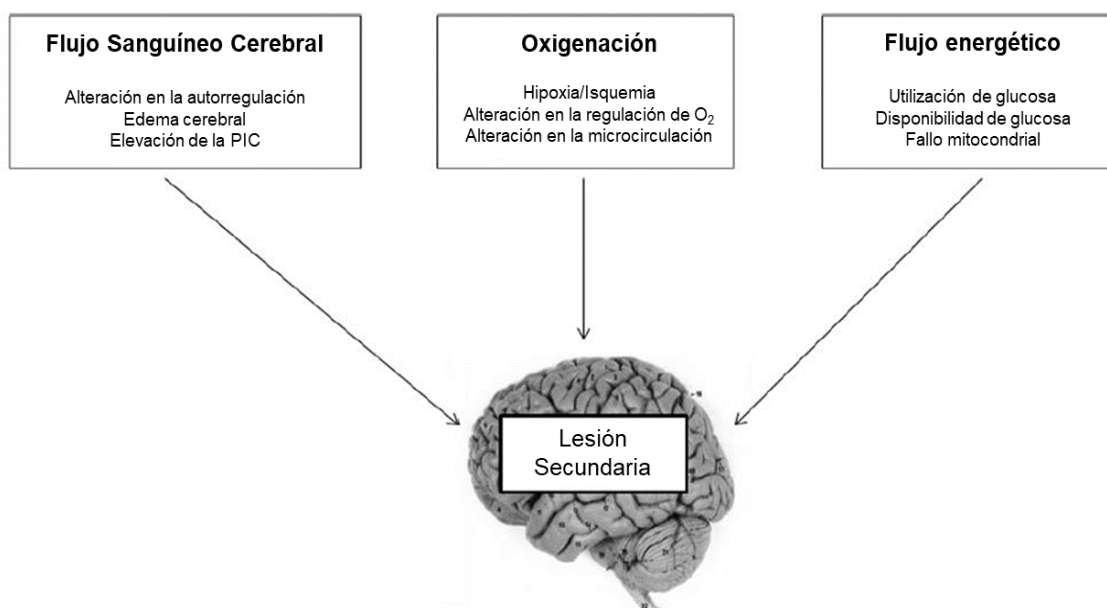
La propagación de la despolarización cortical representa un cambio eléctrico con un cortocircuito casi completo entre las neuronas y el espacio extracelular, causando una alteración bioquímica y morfológica que tiene como consecuencia la aparición de edema citotóxico.

Las neuronas son incapaces de generar potenciales de acción, ya que la despolarización sostenida está por encima del umbral en el que se inactivan los canales de membrana que generan potenciales de acción. Como consecuencia, la propagación de la despolarización provoca silencio electroencefalográfico.

A modo de resumen, la lesión secundaria (isquemia, hipoxia y la crisis energética) desencadenada por la cascada neuro-metabólica resulta en una pérdida progresiva de neuronas, células gliales y axones por medio de apoptosis y necrosis.

Pese a que la lesión primaria no se puede revertir, es en la prevención de la lesión secundaria en la cual los médicos anestesiólogos pueden influir durante el periodo intraoperatorio. En la **Figura 10** se muestra un esquema de la fisiopatología de la lesión secundaria posterior al TCE que apoya el concepto de la necesidad en la adecuada optimización del flujo sanguíneo cerebral y del aporte de oxígeno y nutrientes.

Figura 10. Fisiopatología de la lesión cerebral secundaria del TCE



Adaptado de "Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury" (p. 2), por Bouzat *et al.*, 2013, *Annals of Intensive Care*, 3 (23).

Edema cerebral

El edema cerebral después de un TCE es un proceso complejo y heterogéneo. El edema citotóxico suele aparecer varias horas después de la lesión inicial y disminuye progresivamente luego de 24 horas; por el contrario, el edema vasogénico suele aparecer 48 a 72 horas después de la lesión inicial y se mantiene por un periodo más prolongado (Michinaga y Koyama, 2015).

El edema vasogénico es causado por la disrupción de la BHE, provocando extravasación y acúmulo de líquido extracelular a nivel del parénquima cerebral; de manera contraria, en el edema citotóxico se da un acúmulo de líquido y sodio dentro de la célula secundario a la disfunción de los mecanismos de transporte iónico (**Figura 11**)⁶.

Históricamente, se pensaba que el edema cerebral en el TCE era de predominio vasogénico; sin embargo, Barzó *et al.* (1997) demostraron que el edema citotóxico contribuye de manera significativa en el TCE.

En una investigación llevada a cabo por Hudak *et al.* (2014), en la cual se realizaron estudios de RMN usando secuencias FLAIR/DWI en pacientes con TCE grave, se demostró que en un 54% de los pacientes predominaba el edema vasogénico, y en un 46%, el edema citotóxico.

El edema cerebral puede ser una causa importante de hipertensión intracraneal, que, en caso de no ser tratado de manera adecuada, puede llevar a la herniación cerebral y la muerte. Se han descrito múltiples modalidades de tratamiento (terapia hiperosmolar,

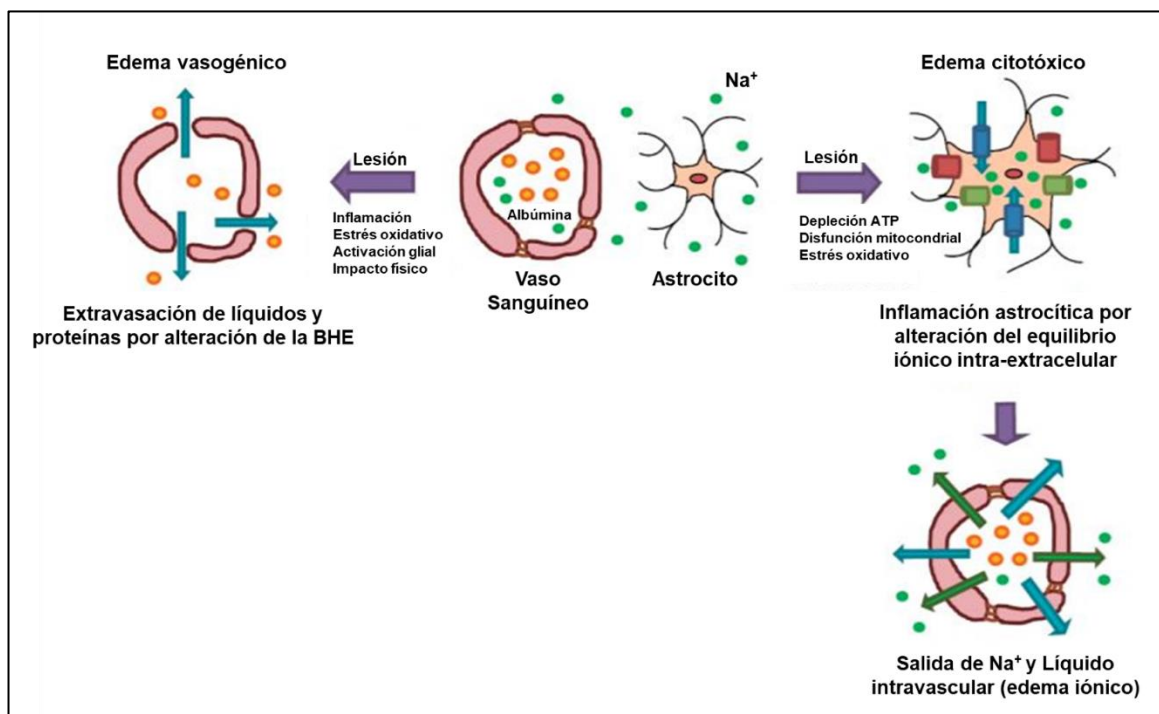
⁶ **Edema vasogénico:** posterior a un TCE, se da una disrupción de las uniones estrechas del endotelio debido a las reacciones inflamatorias y al estrés oxidativo. Adicionalmente, las células gliales activadas liberan factores inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular, estos factores aceleran la hiperpermeabilidad de la BHE. Estos eventos provocan la extravasación de líquido y albúmina, lo que lleva a la acumulación extracelular de líquido en el parénquima cerebral.

Edema citotóxico: El TCE induce el agotamiento de ATP intracelular, lo que resulta en disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Estos eventos causan una alteración del equilibrio iónico intra-extracelular. Como resultado, se inducen una entrada excesiva de líquido extracelular y Na⁺ a las células, lo que lleva a edema celular. Debido a que el contenido extracelular de Na⁺ disminuye por la entrada excesiva a las células, la salida de Na⁺ y líquido de los vasos sanguíneos se acelera de manera compensatoria. El flujo de salida de Na⁺ intravascular da como resultado la acumulación de líquido extracelular en el parénquima cerebral.

hiperventilación aguda, drenaje de LCR, hipotermia terapéutica, supresión metabólica y en caso de refractariedad la descompresión quirúrgica).

Según las guías de la Neurocritical Care Society (NCS), por Cook *et al.* (2020), sobre el manejo agudo del edema cerebral en pacientes neurocríticos, el tratamiento farmacológico del edema cerebral debe guiarse siempre que sea posible por la patología subyacente.

Figura 11. Tipos de edema cerebral en el TCE



Adaptado de "Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies" (p. 9951), por Michinaga y Koyama, 2015, *International Journal of Molecular Sciences*, 16.

Flechas azules: flujo de agua, flechas verdes: flujo de Na^+ , esferas naranjas: albúmina, esferas verdes: Na^+ , columnas azules: canal de agua, columnas verdes: transportadores iónicos y columnas rojas: canales iónicos.

La evidencia disponible sugiere que la terapia hiperosmolar puede ser útil para reducir las elevaciones de la PIC o el edema cerebral en pacientes con TCE; los corticosteroides son útiles para reducir el edema cerebral en pacientes con meningitis bacteriana; sin embargo, con base en los resultados del estudio MRC-CRASH (2004),

actualmente no se recomienda la administración de dosis altas de metilprednisolona para mejorar el pronóstico de los pacientes con TCE.

El grupo de trabajo de Lara *et al.* (2021) realizó estudios de imagen con resonancia magnética con tensor de difusión en 48 pacientes para evaluar las características radiológicas del edema vasogénico en pacientes con tumores y con contusiones cerebrales, demostrando que en ambas son muy similares.

Basados en estos datos, se diseñó el ensayo DEXCON-TBI, el cual actualmente se encuentra en fase 3. Se trata de un ensayo multicéntrico, pragmático, aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo para cuantificar los efectos de la administración de dexametasona en el resultado de los pacientes con TCE con contusiones cerebrales y edema pericontusional vasogénico. Se espera que para febrero del 2024 se publiquen los resultados.⁷

⁷ Identificador: NCT04303065 en ClinicalTrials.gov

Capítulo II

Efectos de los fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral normal y en el traumatismo craneoencefálico grave (anestésicos inhalados e intravenosos)

Los agentes anestésicos (inhalados e intravenosos) son capaces de producir cambios significativos sobre diversos mecanismos neurofisiológicos, pueden influir sobre el volumen, el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, y debido a su acción sobre la dinámica de los vasos sanguíneos cerebrales pueden influir sobre la composición tisular observada durante una intervención quirúrgica.

Los médicos anestesiólogos deben conocer los efectos de estos fármacos y comprender cómo sus intervenciones pueden incidir sobre la vasculatura y el tejido cerebral, con el fin de brindar un manejo neuro-anestésico óptimo.

Se realizará una revisión de los fármacos disponibles en los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Anestésicos intravenosos

- Propofol
- Midazolam
- Dexmedetomidina
- Ketamina
- Opioides⁸
- Tiopental⁹

Anestésicos inhalados

- Sevoflurano
- Óxido nitroso (N₂O)

⁸ Los fármacos opioides disponibles en la CCSS para uso anestésico son fentanilo y morfina.

⁹ Se describe en el apartado de coma barbitúrico en el capítulo III.

Anestésicos inhalados

Sevoflurano

El mecanismo de acción de los anestésicos volátiles no ha sido dilucidado por completo; sin embargo, se sabe que poseen efectos agonistas sobre los receptores GABA_A y sobre los receptores de glicina, ambos neurotransmisores inhibidores.

Adicionalmente, ejercen un efecto antagonista sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh), receptores de glutamato y sobre canales iónicos voltaje-dependientes de potasio, sodio y calcio. Se cree que su efecto se da por medio de su acción sobre varios receptores de manera concomitante (Stachnik, 2006).

Todos los agentes anestésicos volátiles de uso en la actualidad provocan un aumento dosis-dependiente del FSC y secundariamente del VSC y la PIC; no obstante, el aumento del FSC se contrarresta por una disminución de la CMRO₂ y CMR_{Glu}, y a excepción del Halotano, la disminución en la CMRO₂ supera el aumento del FSC.

Los agentes volátiles producen supresión de la actividad eléctrica cerebral de manera dosis-dependiente, la potencia vasoactiva y, en consecuencia, la concentración al final de la espiración por encima de la cual aumenta el FSC difiere entre agentes (Sloan, 2002).

El sevoflurano es el anestésico inhalado con menor potencial vasodilatador. Según Engelhard y Werner (2006), al utilizar una concentración alveolar mínima (CAM) por debajo de 1.0 CAM, el sevoflurano ejerce poco efecto sobre el FSC y el VSC.

De acuerdo con Duffy y Matta (2000), el sevoflurano parece tener un impacto mínimo sobre la autorregulación cerebral a concentraciones <1.5 CAM. No obstante, otros estudios han demostrado que la autorregulación cerebral puede deteriorarse con concentraciones más bajas de sevoflurano (Engelhard y Werner, 2006).

En estudios realizados por Schlunzen *et al.* (2004) se demostró que el uso de sevoflurano a concentraciones entre 0.7% y 2.0% causa alteraciones en el FSC regional;

sin embargo, no afecta el FSC global de manera significativa. El desacople a nivel regional entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo oxidativo probablemente se deba a los efectos directos de los anestésicos volátiles sobre las resistencias vasculares cerebrales.

Según estudios realizados por Lenz *et al.* (1998) y Mielck *et al.* (1999), el sevoflurano a concentraciones de 1.0 CAM reduce la $CMRO_2$ entre 47% y 74% y la CMR_{Glu} en un 40%.

En un estudio realizado por Juhász *et al.* (2019), se evaluó el efecto del sevoflurano sobre la circulación sistémica y cerebral, la autorregulación cerebral y la vasorreactividad al CO_2 , y se observó que el sevoflurano en dosis de 1.0 CAM no causa efectos hemodinámicos sistémicos significativos ni influye en la autorregulación cerebral estática ni en la vasorreactividad cerebrovascular.

Es importante recalcar que los efectos hemodinámicos de los anestésicos volátiles son dosis-dependiente y que todos tienen efectos similares sobre el sistema cardiovascular. Causan una caída del índice cardíaco, taquicardia e hipotensión arterial principalmente por disminución en las resistencias vasculares sistémicas (Preckel y Bolten, 2005).

El uso en neuroanestesia de los anestésicos volátiles podría parecer subóptimo debido a sus efectos hemodinámicos. Sin embargo, tanto los anestésicos volátiles como los intravenosos (propofol, tiopental) disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y producen miocardiodepresión.

Óxido nítrico (N_2O)

El mecanismo de acción del N_2O es a través de la inhibición de la transmisión glutaminérgica postsináptica bloqueando el receptor de glutamato NMDA. A diferencia de otros anestésicos inhalados, sus efectos sobre los receptores $GABA_A$ son insignificantes. La potencia del N_2O es muy baja (1 CAM = 104%), por lo que su uso como anestésico único no es adecuado.

Históricamente se ha evitado el uso de N₂O en pacientes neuroquirúrgicos debido a datos históricos de que su uso aumenta el FSC, la CMRO₂ y la PIC; sin embargo, en una revisión realizada por Pasternak y Lanier (2010) encontraron que la magnitud de los cambios varía sustancialmente entre diversos estudios.

Matta y Lam (1995) observaron que durante la anestesia con N₂O al 70% y propofol se produjo un aumento en la CMRO₂ y CMR_{Glu} asociado a una activación de la actividad electroencefalográfica, lo cual concuerda con las observaciones mediante PET de Kaisti *et al.* (2003), de que en humanos el uso de N₂O al 70% contrarrestó la reducción del flujo sanguíneo cerebral regional y de la tasa metabólica cerebral producida por el propofol.

La vasodilatación cerebral causada por el N₂O puede tener consecuencias graves en pacientes con una compliance cerebral reducida. El N₂O difunde rápidamente hacia espacios cerrados con gas en su interior, por lo que en pacientes con TCE y gas a nivel intracraneal puede producir un neumocráneo y un rápido deterioro clínico (Pasternak y Lanier, 2010).

Anestésicos intravenosos

Propofol

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un fármaco GABAérgico. Actúa al aumentar la conductancia de los canales iónicos de cloruro, prolongando la despolarización y las señales inhibitoras mediadas por el ácido γ -aminobutírico A (GABA_A). Debido a su alta lipofilicidad, tiene un inicio de acción rápido (60 a 90 segundos) y es eliminado rápidamente del plasma para ser metabolizado a nivel hepático. Su vida media de eliminación es de 3 a 4.8 horas.

En estudios realizados en voluntarios sanos por Kaisti *et al.* (2003), al alcanzar niveles plasmáticos de propofol adecuados para una anestesia quirúrgica, se redujo el FSC regional entre un 53% y un 79% (comparado con el estado despierto).

Al evaluar la CMR_{Glu} por medio de tomografía por emisión de positrones (PET), Alkire *et al.* (1995) observaron una disminución de la tasa metabólica de todo el cerebro del 48% al 58%, con heterogeneidad regional limitada.

Los estudios anteriores concuerdan con los resultados obtenidos por Schlunzen *et al.* (2011), quienes observaron que el propofol reduce el flujo sanguíneo cerebral regional a nivel de todas las estructuras cerebrales en un 46 a 55%, con la mayor disminución a nivel del tálamo y el lóbulo parietal.

La CMR_{Glu} regional se redujo en todas las áreas del cerebro en un 48-66% con una reducción más significativa a nivel del lóbulo occipital, el lóbulo parietal, el lóbulo temporal y el tálamo.

El propofol causa una disminución en la tasa metabólica cerebral, y como consecuencia disminuye el FSC, el VSC y la PIC. Tanto la vasorreactividad al CO_2 como la autorregulación se conservan durante la administración de propofol, incluso cuando se administra en dosis que producen brote-supresión (niveles plasmáticos > 10 mg/L).

En los pacientes neuroquirúrgicos, la reducción del VSC causado por el propofol mejora las condiciones quirúrgicas al causar relajación cerebral (disminuye la condición de "cerebro tenso"). En un ensayo realizado por Petersen *et al.* (2003) en pacientes sometidos a craneotomía, los pacientes a quienes se les administró propofol mantuvieron una PIC más baja, tuvieron menor edema cerebral y mayor valor de PAM y PPC, comparado con pacientes que recibieron sevoflurano.

El efecto miocardiodepresor del propofol comúnmente induce hipotensión arterial, especialmente en pacientes hipovolémicos o con disfunción cardíaca grave preexistente, por lo cual es importante una adecuada reanimación con fluidos y el uso de vasopresores o inotrópicos de manera concomitante en caso de ser necesario.

Midazolam

Las benzodiazepinas actúan como depresores del SNC, al unirse a los receptores GABA_A potencian la señal inhibitoria GABAérgica por medio de un aumento en la conductancia de iones cloruro. Del grupo de las benzodiazepinas, el midazolam es utilizado con mayor frecuencia en pacientes con TCE debido a su rápido inicio de acción y a su menor T_{1/2} sensible al contexto (120 a 150 minutos)¹⁰ en comparación con diazepam y lorazepam.

De acuerdo con observaciones realizadas por Papazian *et al.* (1993), el midazolam reduce el FSC, la CMRO₂ y la PIC; sin embargo, se debe omitir la administración de dosis en bolos ya que puede causar una disminución de la PAM y por ende de la PPC en pacientes con TCE grave.

Comparado con el propofol, el midazolam también preserva la autorregulación cerebral y la vasorreactividad al CO₂, y causa menos repercusión hemodinámica. Sin embargo, debido a que produce una menor reducción en la CMRO₂, el FSC y la PIC, no es utilizado como fármaco de primera línea en pacientes con hipertensión intracraneal (Marklund, 2017).

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un fármaco agonista adrenérgico α_2 altamente selectivo, induce la sedación disminuyendo la actividad de las neuronas noradrenérgicas a nivel del locus ceruleus, aumentando así la actividad de las neuronas GABAérgicas en el núcleo preóptico ventrolateral (Seyrek *et al.*, 2011).

La dexmedetomidina causa una disminución de la actividad en las motoneuronas espinales y las vías espinotalámicas, y da como resultado una disminución de la FC y la PA sin compromiso ventilatorio. Estas cualidades lo hacen un fármaco útil como coadyuvante en el esquema de sedo-analgésia de pacientes con TCE grave en VMA.

¹⁰ **T_{1/2} (vida media) sensible al contexto:** Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad tras detenerse una infusión continua.

En un estudio retrospectivo realizado por Aryan *et al.* (2006), se observó que la dexmedetomidina causa una disminución del FSC, un leve aumento de la PPC y disminuye la PIC. Se cree que este efecto se debe a la vasoconstricción directa sobre el músculo liso cerebral mediada por receptores α_2 postsinápticos (Prielipp *et al.*, 2002) o que es secundario a cambios compensatorios del FSC causados por la disminución de la $CMRO_2$ inducida por dexmedetomidina (Drummond *et al.*, 2008).

La dexmedetomidina no puede brindar una profundidad de anestesia general; sin embargo, puede usarse como un agente adyuvante para reducir la dosis de otros fármacos durante el mantenimiento de la anestesia general, así como amplificar los efectos analgésicos de los opioides o la ketamina.

Humble *et al.* (2016) encontraron en un estudio retrospectivo que el uso de dexmedetomidina redujo de manera significativa las dosis de midazolam, propofol y fentanilo en pacientes con TCE grave.

En el año 2014, Erdman *et al.* reportaron los resultados de un estudio comparativo de los eventos adversos hemodinámicos entre propofol y dexmedetomidina cuando se usa para sedación prolongada en pacientes con TCE y encontraron que la implementación de una estrategia de dosificación que elimina la dosis inicial en bolo y limitando la frecuencia de titulación de dosis a un mínimo de 30 minutos fue fundamental para reducir la prevalencia de eventos adversos hemodinámicos con la dexmedetomidina.¹¹

Ketamina

La ketamina es un fármaco antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que se utiliza como anestésico principalmente en pacientes hemodinámicamente inestables.

El mecanismo anestésico principal se da por medio de un antagonismo no competitivo por el receptor NMDA glutaminérgico. La ketamina se une en un sitio distinto al glutamato, por lo cual su acción antagonista no se puede superar al aumentar las

¹¹ **Dosis inicial** 0,2-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ y **Titular** 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ cada 30 minutos (Erdman *et al.*, 2014).

concentraciones del neurotransmisor excitatorio (glutamato). La ketamina también se une al receptor colinérgico nicotínico, los receptores opioides y los receptores de monoaminas como los receptores de dopamina D₂ y serotonina (5-HT).

De acuerdo con Orser *et al.* (1997), la ketamina antagoniza de forma no competitiva al receptor de NMDA mediante dos mecanismos distintos: como un bloqueador de canal, uniéndose a un sitio dentro del poro del canal para ocluirlo y reducir el tiempo que permanece abierto, y a través de un mecanismo alostérico para disminuir la frecuencia de apertura del canal.

Debido a su bajo peso molecular, a su elevada liposolubilidad y a su pKa cercano al pH fisiológico, la ketamina atraviesa rápidamente la BHE, su inicio de acción se da 30 segundos luego de su administración intravenosa, alcanzando su efecto máximo en 60 segundos. Posteriormente se metaboliza a nivel hepático, generando compuestos activos (norketamina e hidroxinorketamina) y se elimina casi por completo en la orina con una vida media de eliminación de 1.5 a 3 horas.

Al no causar vasodilatación, la ketamina proporciona estabilidad hemodinámica. En dosis usuales no causa depresión respiratoria y conserva los reflejos protectores de la vía aérea. Además, no compromete los mecanismos de autorregulación ni la vasorreactividad al CO₂ de la vasculatura cerebral (Slupe *et al.*, 2018).

En estudios realizados por Långsjö *et al.* (2003), se observó que la ketamina produce cambios regionales en la CMRO₂: las regiones frontales, la ínsula y el giro del cíngulo anterior muestran un aumento, mientras que se observa una disminución en la protuberancia, el cerebelo y el lóbulo temporal; sin embargo, estos cambios en la CMRO₂ regional no son seguidos por cambios en el FSC regional, lo que podría indicar que se da un desacople dosis-dependiente (Långsjö *et al.*, 2004).

Tradicionalmente se ha evitado el uso de la ketamina en pacientes con TCE debido a la preocupación de que pueda tener efectos deletéreos secundarios a elevación de la PIC. Esta creencia se basa en estudios de casos y controles realizados hace casi 50 años (Shapiro *et al.*, 1972; Gibbs, 1972; Gardner *et al.*, 1972; List *et al.*, 1972), en

pacientes con patología intracraneal no-traumática (lesiones espacio ocupantes o hidrocefalia obstructiva).

Albanese *et al.* (1997) estudiaron los efectos de tres dosis de ketamina (1.5, 3 y 5 mg/kg) sobre la PIC, la PPC, la SvjO₂, la vACM y la actividad electroencefalográfica (EEG).¹² En las tres dosis estudiadas (1.5, 3 y 5 mg/kg), la ketamina se asoció a una disminución significativa de la PIC entre los pacientes del estudio independientemente de la dosis utilizada; no hubo diferencias significativas en la PPC, la SvjO₂ ni la vACM.

El estudio anterior concuerda con observaciones realizadas por Himmelseher y Durieux (2005), quienes describen que, desde el punto de vista de la hemodinámica cerebral, la información disponible demuestra que la ketamina no aumenta la PIC en pacientes con deterioro neurológico durante la ventilación mecánica y la coadministración de un agonista GABAérgico.

En una revisión sistemática sobre el uso de la ketamina como anestésico en pacientes con TCE, Gregers *et al.* (2020) no encontraron pruebas que indiquen que el uso de la ketamina en pacientes con TCE provoque repercusiones negativas sobre la hemodinámica cerebral. Específicamente, no se encontraron efectos negativos en la PIC, en la PPC, en la aparición de despolarización cortical propagada ni sobre la mortalidad global.

Con respecto al manejo de la sedo-analgesia de pacientes con TCE, Kolenda *et al.* (1996) y Albanese *et al.* (1997) realizaron una comparación entre el uso de ketamina con midazolam y fentanilo con midazolam, y encontraron que las cifras de PIC fueron similares en ambos grupos; sin embargo, en el grupo de ketamina con midazolam se reporta una mayor PPC y menor necesidad de soporte vasopresor.

En un estudio similar, Wang *et al.* (2014) realizaron una comparación entre ketamina y opioides para el manejo de la sedo-analgesia en pacientes con TCE y encontraron que la ketamina no aumenta la PIC ni afecta la hemodinámica cerebral.

¹² SvjO₂: saturación de oxígeno del bulbo de la vena yugular; vACM: velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media.

Finalmente, en diversos estudios clínicos (Albanese *et al.*, 1997; Hertle *et al.*, 2012; 2016; Carlson *et al.*, 2019), la ketamina ha demostrado ser útil para la supresión de la despolarización cortical propagada (DCP) posterior a un TCE. Se ha observado eficacia en términos de disminución en la frecuencia de la DCP, así como la recuperación de la depresión electrocorticográfica. La importancia de estos hallazgos radica en que la DCP es un mecanismo que se asocia de manera importante con la lesión cerebral secundaria y la isquemia cerebral tardía.

Opioides (fentanilo y morfina)

Los fármacos opioides disponibles para los médicos anestesiólogos en la CCSS en la actualidad son el fentanilo y la morfina, por lo cual en este apartado únicamente se mencionarán los efectos de estos dos fármacos sobre la fisiología cerebral.

Los opioides son fármacos con potentes propiedades analgésicas (antinociceptivas). Los receptores de opioides están distribuidos a nivel cerebral, de médula espinal y a nivel periférico (sistema nervioso autónomo). Los efectos de cada fármaco varían dependiendo de su afinidad por cada subtipo de receptor opioide.

Los opioides se han considerado neutrales con respecto a la alteración del FSC y la CMRO₂. Sin embargo, los estudios en los cuales se basan estas conclusiones fueron realizados midiendo la velocidad del flujo sanguíneo a través de la arteria cerebral media (vACM) y usando estas mediciones como sustituto del flujo sanguíneo cerebral global sin tener en cuenta las diferencias en el flujo sanguíneo cerebral regional (Slupe y Kirsch, 2018).

Comparado con técnicas de detección basadas en RMN y PET se ha observado que los opioides influyen sobre el flujo sanguíneo cerebral regional. Tanto Firestone *et al.* (1996) como Zelaya *et al.* (2011) observaron que la administración de fentanilo aumenta el FSC regional a nivel de la corteza prefrontal y el núcleo caudado. Estos resultados concuerdan con observaciones similares realizadas por Jones *et al.* (1991) sobre el aumento del flujo sanguíneo cerebral regional a nivel del tálamo en pacientes a los cuales se les administró morfina.

En una revisión sistemática realizada por Wiener *et al.* (2019) sobre el efecto de los opioides en la fisiología cerebral (en términos de cambio en la PAM, PPC y PIC) en pacientes con TCE, se demostró que la administración de opioides en bolo¹³ puede causar disminución de la PAM y vasodilatación cerebral, lo que lleva a un aumento de la PIC y disminución de la PPC, a diferencia con la administración de opioides en infusión¹⁴, en los cuales no se observaron cambios en la PIC, PPC o PAM.

Los opioides pueden producir hipotensión por varios mecanismos que incluyen una reducción del tono simpático y la estimulación de la liberación de histamina; sin embargo, este efecto no se observa cuando se administran de manera lenta a pacientes normo-volémicos.

Relajantes neuromusculares

Los fármacos relajantes neuromusculares (RNM) ejercen su efecto al bloquear la transmisión de impulsos en la unión neuromuscular. Se pueden dividir según su mecanismo de acción y su estructura química en relajantes neuromusculares despolarizantes y no-despolarizantes.

Los agentes despolarizantes imitan la acción de la acetilcolina, mientras que los fármacos no despolarizantes interfieren con la acción de la acetilcolina. Los RNM no atraviesan la BHE por lo que no causan efectos directos sobre la hemodinámica cerebral, mantienen la autorregulación cerebral y la vasorreactividad al CO₂.

En la CCSS se cuenta con tres tipos de RNM, uno despolarizante (succinilcolina/suxametonio) y dos RNM no-despolarizantes; atracurio (bencilisoquinolina) y pancuronio (aminoesteroide).

Los RNM son utilizados de manera frecuente en la etapa temprana del manejo de pacientes con TCE e hipertensión intracraneal (HTIC).

¹³ **Fentanilo** dosis en **bolo** 2 µg/kg / **Morfina** dosis en **bolo** 0.2 mg/kg (de Nadal *et al.*, 2000).

¹⁴ **Fentanilo** dosis en **infusión** 25-550 µg/h (Colton *et al.*, 2014) o 2 µg/kg/h / **Morfina** **infusión** 0.03/mg/kg/h (Lauer *et al.*, 1997).

Una revisión sistemática realizada por Sanfilippo *et al.* (2014) sobre la utilidad de los RNM en pacientes con TCE brinda evidencia sobre los posibles beneficios del uso de estos fármacos en el manejo de los pacientes con TCE.

La parálisis neuromuscular facilita la ventilación mecánica asistida al lograr la sincronía paciente-ventilador, disminuyendo el riesgo de volu-trauma y baro-trauma, evita la elevación súbita de la PIC secundario a un patrón ventilatorio descoordinado con aumento de la presión intratorácica y al lograr controlar de manera exacta la P_aCO_2 . Además, permite utilizar una menor FIO_2 y niveles bajos de presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Con respecto al atracurio se observó que luego de la administración de una dosis en bolo 3x la ED_{95} hubo una disminución de la PIC, PPC, FSC y PAM a los 2-4 minutos (Schramm *et al.*, 1998).¹⁵ En algunos pacientes se presentó un efecto vasodilatador mediado por histamina posterior a la administración rápida de atracurio, con disminución de la PAM, PPC y leve elevación de la PIC. Este efecto se puede evitar o reducir mediante una inyección lenta (30 a 75 segundos) y diluyendo la concentración del fármaco.

Otros beneficios observados con la administración de RNM son la prevención de los escalofríos con una reducción de la tasa metabólica y el consumo de O_2 por los músculos respiratorios (McCall *et al.*, 2003; Osuka *et al.*, 2013), y el prevenir las fluctuaciones de la PIC durante la succión endotraqueal o en accesos de tos (Werba *et al.*, 1993).

En los estudios consultados tanto el atracurio como el pancuronio son fármacos razonables para su uso en pacientes con TCE y riesgo de HTIC (Sanfilippo *et al.*, 2014).

¹⁵ **ED₉₅**: Dosis que produce el efecto deseado en 95% de los pacientes. (0.25 mg/kg para el atracurio)

Succinilcolina/suxametonio

El uso de la succinilcolina en pacientes con TCE ha sido controversial debido a estudios que han reportado elevación importante de la PIC con el riesgo de herniación cerebral. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios fueron realizados en animales (perros, gatos, cerdos y monos) y tuvieron resultados contradictorios (Cottrell *et al.*, 1983; Lanier *et al.*, 1986; Haigh *et al.*, 1986; Thiagarajah *et al.*, 1988; Artru *et al.*, 1990). En uno de los estudios realizados en humanos (Halldin y Wahlin, 1959), que reportó una elevación de la PIC con el uso de succinilcolina, se tomó la medición de la PIC mientras los pacientes se encontraban en apnea, por lo que la elevación de la PIC probablemente fue secundaria a la hipercapnia con la consecuente elevación del FSC.

Kovarik *et al.* (1994) estudiaron el efecto de la administración de succinilcolina sobre la PIC, PAM, vACM y EEG en pacientes con TCE grave y no observaron cambios en las variables estudiadas, llegando a la conclusión de que la administración de succinilcolina no tiene repercusión negativa sobre la hemodinámica cerebral.

En el año 2016, Patanwala *et al.* publicaron un estudio que afirma que el uso de succinilcolina como RNM para la inducción e intubación de secuencia rápida (RSII) en TCE grave aumenta la mortalidad en un 21% en comparación con rocuronio (OR: 4.10); sin embargo, este estudio presenta varios problemas metodológicos, se trata de un estudio retrospectivo en el cual los médicos escogían utilizar succinilcolina o rocuronio basados en su preferencia personal o en el estado clínico del paciente.

En los pacientes en quienes se utilizó succinilcolina un 52% presentaban hipotensión y un 23% hipoxemia, en comparación con un 18% y un 9%, respectivamente, en los pacientes en quienes se utilizó rocuronio, lo cual indica que los pacientes en quienes se utilizó succinilcolina tenían un peor estado clínico de base. Lo anterior implica un gran sesgo de selección y al tratarse de un estudio retrospectivo únicamente puede proporcionar asociación y no causalidad.

Cuando no existen contraindicaciones (**Tabla 5**) y se mantiene un adecuado control de la $P_a\text{CO}_2$, la PAM y una profundidad anestésica adecuada, la administración de succinilcolina para la RSII no debería representar un peligro en los pacientes con TCE grave e HTIC.

Tabla 5. Contraindicaciones para el uso de succinilcolina

- Inmovilización prolongada
- Hiperkalemia
- Rabdomiólisis
- Quemaduras > 10% SCT de > 5 días de evolución
- Lesiones por aplastamiento de > 5 días de evolución
- Enfermedades neuromusculares (EM, ELA, DM)
- Trauma medular de > 5 días de evolución y hasta 6 meses posterior
- Sepsis intraabdominal de > 5 días de evolución hasta resolución
- Historia de hipertermia maligna

SCT: superficie corporal total, **EM:** esclerosis múltiple, **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica, **DM:** distrofias musculares.

Capítulo III

Consideraciones neuro-anestésicas y estrategias de manejo intraoperatorio para pacientes con traumatismo craneoencefálico grave aislado durante la cirugía de emergencia

El periodo perioperatorio se puede dividir en tres etapas en el manejo de los pacientes. En el caso del TCE que amerite intervención neuroquirúrgica como parte de su manejo el periodo preoperatorio usualmente se inicia en el servicio de emergencias (SEM) o en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el periodo intraoperatorio comprende el tiempo desde que el paciente ingresa al quirófano hasta que se entrega en el servicio de recuperación post-anestésica o en la UCI, donde inicia el periodo postoperatorio.

Los principales objetivos del tratamiento anestésico del paciente con TCE son mantener la PPC, evitar y corregir el aumento de la PIC, proporcionar condiciones quirúrgicas óptimas, y evitar lesiones secundarias como hipoxemia, hiper e hipocapnia, hipo e hiperglucemia.

En el periodo intraoperatorio se deben mantener las terapias instauradas en el SEM/UCI con el fin de continuar con la terapia de reanimación y corregir cualquier noxa secundaria preexistente no detectada.

Dado que la lesión cerebral secundaria es en gran medida prevenible, el período intraoperatorio puede ser una ventana potencial para iniciar intervenciones que pueden mejorar el resultado y pronóstico del paciente con TCE grave.

Inducción e intubación

En el periodo agudo los pacientes con TCE presentan múltiples alteraciones neurofisiológicas que pueden repercutir de manera negativa en caso de persistir durante la manipulación de la vía aérea, la respuesta simpática puede provocar una elevación importante en la PIC y disminución de la PPC con un alto riesgo de perpetuar la lesión cerebral secundaria.

El objetivo de los médicos anestesiólogos durante el manejo de la vía aérea en los pacientes con TCE grave es disminuir o atenuar farmacológicamente la respuesta

simpática a la laringoscopia y la intubación endotraqueal, evitar la hipoxemia y la hipercapnia, al mismo tiempo que se mantiene la hemodinámica sistémica y cerebral.

Durante la maniobra de laringoscopia e intubación suele presentarse una respuesta hipertensiva secundaria al estímulo simpático. Un estudio realizado por Perkins *et al.* (2013) reportó que hasta un 80% de los pacientes con TCE presentan una respuesta hemodinámica importante a esta maniobra.

Con el fin de evitar la respuesta simpática a la laringoscopia y el posible deterioro neurológico en pacientes con TCE se han estudiado diversos fármacos capaces de atenuar los efectos hemodinámicos durante la laringoscopia e intubación.

El fentanilo ha demostrado en diversos estudios clínicos su capacidad para atenuar la respuesta simpática a la laringoscopia (Dahlgren y Messeter, 1981; Cork *et al.*, 1984) utilizado a dosis entre 2-5 µg/kg tres minutos previos a la maniobra de intubación.

Los fármacos de preferencia para la inducción en pacientes hemodinámicamente inestables son la ketamina y el etomidato¹⁶; sin embargo, por muchos años se evitó el uso de la ketamina en pacientes con TCE debido a que se creía que su uso se asociaba a un aumento de la PIC. En el capítulo II se hace referencia a estos estudios.

La evidencia actual indica que es razonable utilizar la ketamina como agente de primera línea para el manejo de la vía aérea de pacientes con TCE, debido a su perfil de seguridad y neutralidad hemodinámica (Bucher y Koyfman, 2015).

La succinilcolina es un RNM despolarizante con un inicio de acción rápido (30 a 60 segundos) ideal para la RSII. La dosis es de 1,5 a 2 mg/kg IV. Pese a que se ha asociado con aumentos transitorios de la PIC, el efecto no se considera clínicamente significativo en humanos (Kovarik *et al.*, 1994).

Si el paciente no está intubado al ingreso al quirófano se debe considerar como si tuviera estómago lleno y tomar todas las medidas para evitar la broncoaspiración, adicionalmente se debe tener en cuenta que muchos pacientes con TCE asocian trauma

¹⁶ En los hospitales de la CCSS no se cuenta con etomidato.

cervical con posible lesión medular, por lo que se debe realizar la intubación con inmovilización cervical manual (**Figura 12**).

En pacientes con TCE, la técnica de inducción e intubación de secuencia rápida (**Tabla 6**) es la más apropiada para evitar eventos que puedan empeorar la lesión cerebral secundaria. En los hospitales de la CCSS, los fármacos disponibles para realizar esta técnica de manera adecuada son propofol, ketamina, fentanilo y succinilcolina.

Tabla 6. Técnica de inducción e intubación de secuencia rápida (RSII)

Tiempo	Acción
Cero menos 10 min	Planificación y preparación (fármacos, equipo de intubación, máquina de anestesia encendida y comprobada, AMBU y tanque de O ₂ funcional, succión funcional).
Cero menos 5 min	Preoxigenación (desnitrogenación) O ₂ 100% por 3 minutos Meta EtO ₂ : 86-95% (mínimo)
Cero menos 3 min	Premedicación: Fentanilo 3 µg/kg IV lento
Cero	Parálisis con inducción simultánea Ketamina 2 mg/kg (paciente hipotenso) IV Ketamina 1 mg/kg + propofol 1 mg/kg (paciente normotenso) IV Succinilcolina 1.5-2 mg/kg
Cero más 30 seg	Posición: paciente debe permanecer con cabecera a 30° hasta este momento, posicionar y mantener inmovilización cervical manual (se puede retirar la parte frontal del collarín cervical).
Cero más 45 seg	Laringoscopia + intubación (preferiblemente Glidescope® con hoja hiperangulada para no ejercer tracción) inflar balón del TET, conectar al circuito y ventilar para evitar hipercapnia, recolocar cabecera a 30°.
Cero más 2 min	Manejo post-intubación Inicio de técnica anestésica (TIVA o AGB) Optimizar parámetros ventilatorios

Adaptada de Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (p. 35) por Walls, 2018, Elsevier.

Figura 12. Inmovilización cervical manual



Tomada de "Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation" (p. 9), por Moheet et al., 2019, Neurocritical Care.

Estrategias ventilatorias

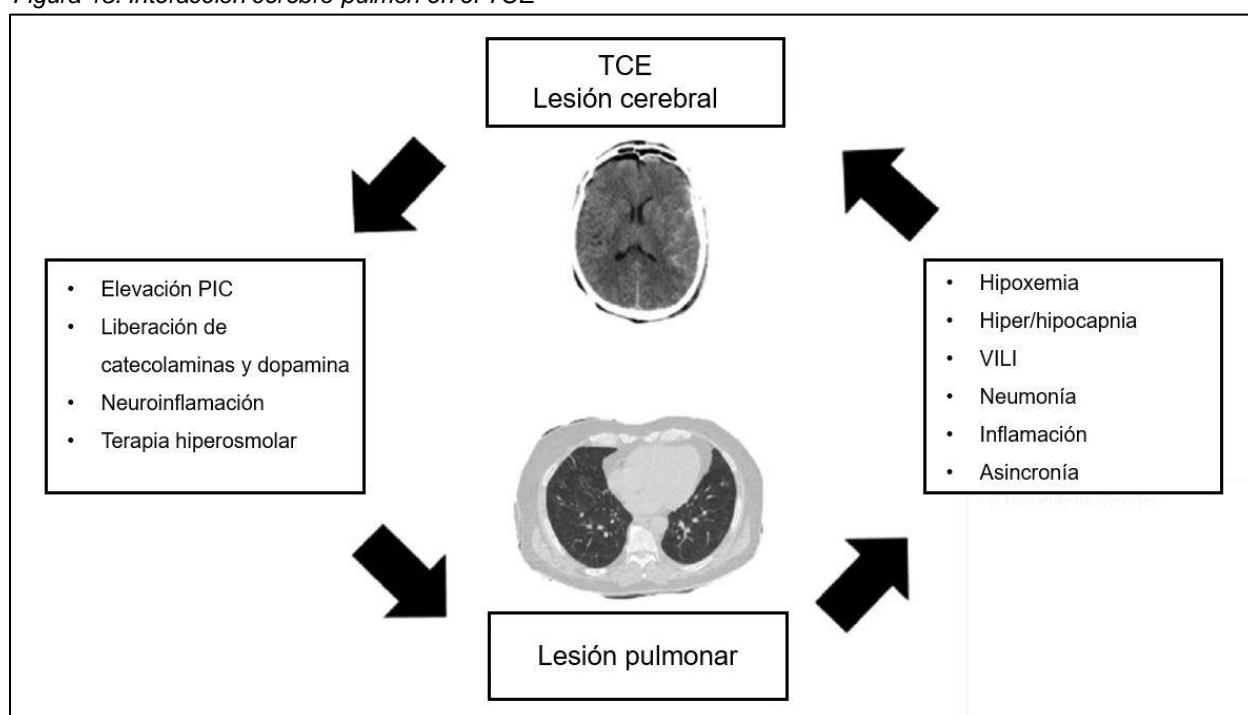
Los pacientes con TCE grave requieren ser intubados para proteger la vía aérea y prevenir el desarrollo de lesión secundaria debido a hipoxia y/o hipercapnia. En los pacientes con alteración de la conciencia siempre existe el riesgo de broncoaspiración, ya sea en el momento del traumatismo o durante la maniobra de intubación.

Tanto la neumonía (broncoaspiración o asociada a la ventilación mecánica) y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) son frecuentes después de un TCE grave. Según Robba *et al.* (2020), hasta un 20.4% de los pacientes con TCE desarrollan neumonía durante los primeros cinco días post-intubación.

En un estudio de cohorte prospectivo, Kumar *et al.* (2019) encontraron que los pacientes con TCE que desarrollaron neumonía nosocomial tenían un 34% más probabilidades de un puntaje GOS-E desfavorable a los 5 años en comparación con los pacientes que no fueron afectados por neumonía nosocomial.

Battaglini *et al.* (2021) han descrito como en la interacción cerebro-pulmón (Figura 13) las alteraciones fisiopatológicas secundarias al TCE y algunas estrategias de manejo pueden influir en la aparición de la lesión pulmonar (elevación de la PIC con liberación de catecolaminas y dopamina, la neuroinflamación y el uso de terapia hiperosmolar). De igual manera, la lesión pulmonar y la VM pueden tener un impacto negativo sobre la neurofisiología (hipoxemia, hiper/hipocapnia, VILI¹⁷, neumonía, inflamación y asincronía con el ventilador con elevación de la presión intratorácica).

Figura 13. Interacción cerebro-pulmón en el TCE



Adaptado de "Mechanical ventilation in neurocritical care setting: A clinical approach" (p. 209), por Battaglini, et al, 2021, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 35 (2).

Intercambio de gases (P_aO_2 y P_aCO_2)

La hiperventilación profiláctica es utilizada de manera frecuente en pacientes con TCE debido a que la hipocapnia inducida por la hiperventilación tiene efectos importantes sobre la neurofisiología (FSC y VSC). El CO_2 tiene un efecto potente sobre el tono

¹⁷ **VILI**: Lesión pulmonar inducida por el ventilador (siglas en inglés).

vasomotor a nivel cerebral, la hipocapnia produce vasoconstricción cerebral, mientras que la hipercapnia produce vasodilatación cerebral.

Pese a que esta práctica es común, no hay evidencia que demuestre beneficios en aplicar la hiperventilación profiláctica excepto en casos de HTIC refractaria con riesgo de herniación cerebral.

En personas sanas, la hiperventilación causa una disminución del FSC (30%) y en el VSC (7%), cuando la P_aCO_2 disminuye de 41 mmHg a 25 mmHg (Fortune *et al.*, 1995). En pacientes con TCE, la hiperventilación causa una disminución del FSC (34%) y del VSC (9%) cuando la P_aCO_2 se reduce de 40 a 30 mmHg durante 30 minutos (Diringer *et al.*, 2000).

En pacientes con TCE grave, las guías de la BTF (2017) no recomiendan el uso de la hiperventilación profiláctica prolongada. Esta guía también sugiere que se debe evitar la hiperventilación con durante las primeras 24 horas de la de la lesión y en ausencia de herniación cerebral sugieren mantener la P_aCO_2 entre 35-38 mmHg.

Debido al mecanismo de vasorreactividad cerebral al CO_2 , la hiperventilación puede disminuir el VSC y por ende la PIC; sin embargo, la reducción del FSC es mayor y al no haber una disminución de la $CMRO_2$ de manera concomitante se presenta una alteración del acoplamiento flujo-metabolismo que puede causar isquemia e infarto cerebral en caso de mantenerse por tiempo prolongado.

En un paciente bajo ventilación mecánica asistida sin patología pulmonar el espacio muerto alveolar (V_D) representa alrededor de 3.8 mmHg (gradiente $ETCO_2$ - P_aCO_2). Basado en esta suposición Lockey *et al.* (2017) sugieren que en los pacientes con TCE se debe intentar alcanzar un valor de $ETCO_2$ entre 30 y 33.8 mmHg para lograr la normocapnia, sin embargo, la suposición de que el valor del gradiente $ETCO_2$ - P_aCO_2 es de 3.8 mmHg es extrapolado de estudios en pacientes sanos (Fletcher y Jonson, 1984). En un estudio reciente por Price *et al.* (2020) el valor medio del gradiente $ETCO_2$ - P_aCO_2 reportado en pacientes con TCE grave fue de 12.8 mmHg, lo que demuestra que en pacientes con TCE grave y especialmente si asocian trauma de tórax o patología

pulmonar concomitante la única manera fidedigna de controlar la P_aCO_2 es mediante el análisis de la gasometría arterial y no guiando la ventilación basada en la $ETCO_2$.

La oxigenación debe ser monitorizada de manera estricta, manteniendo una $SpO_2\% > 94\%$. El tratamiento de la hipoxemia consiste en aumentar la fracción inspirada de O_2 (FiO_2) para mantener un objetivo de $P_aO_2 > 60$ mmHg; con respecto al rango óptimo, en la encuesta internacional (VENTILO) realizada por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) el objetivo de P_aO_2 más utilizado en unidades de cuidados intensivos/neurocríticos se encuentra en el rango de 81-100 mmHg (Picetti *et al.*, 2020).

Según los hallazgos de un estudio de cohorte retrospectivo (Quintard *et al.*, 2015), el uso de FiO_2 mayor a 60% con hiperoxemia ($P_aO_2 > 150$ mmHg) se asocia con un aumento de la excitotoxicidad cerebral en pacientes con TCE grave. Estos datos sugieren que la oxigenoterapia para obtener valores supra normales puede agravar el daño cerebral secundario después de TCE grave.

Volumen corriente y mecánica ventilatoria

En el manejo de la VMA de los pacientes con TCE grave tradicionalmente se han utilizado volúmenes corrientes (VC) altos y valores bajos de presión positiva al final de la espiración (PEEP) con el fin de mantener un control estricto del CO_2 ; sin embargo, evidencia reciente sugiere que, incluso en pacientes con TCE grave, el uso de volúmenes corrientes altos está asociado con el desarrollo de lesión pulmonar aguda (Mascia *et al.*, 2007; Oddo y Citerio, 2016).

La ventilación con VC bajo (ventilación neumoprotectora) causa menos estrés mecánico sobre la membrana alveolar debido a que previene la sobre distensión y mejora la estabilidad del alveolo.

El VC más utilizado en la actualidad en pacientes con TCE es de 6 a 8 mL/Kg (peso corporal ideal [PCI]) en el caso de $PAFI^{18} > 150$ y de 4 a 6 mL/Kg PCI en casos con $PAFI < 150$ (Picetti *et al.*, 2020).

¹⁸ **PAFI** (relación entre P_aO_2/FiO_2 o índice de Kirby): cociente que mide indirectamente la gravedad de la lesión pulmonar.

La ventilación neumoprotectora se asocia con un menor riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares en pacientes sin SDR (Neto *et al.*, 2015). Sin embargo, para ser eficaz, se debe utilizar desde el inicio de la ventilación ya que los efectos deletéreos de la VMA dependen en parte del tiempo de duración bajo soporte ventilatorio.

La presión máxima en la vía aérea (P_{pico}) generalmente se mantiene entre 30 a 40 cmH_2O . No obstante, el parámetro de presión que mejor refleja el riesgo de barotrauma a nivel alveolar es la presión meseta (P_{plat}), la cual debe mantenerse a 30 cmH_2O .

Con respecto al modo ventilatorio en los pacientes con TCE, Schirmer-Mikalsen *et al.* (2015) compararon el efecto de la ventilación controlada por presión (PCV) y la ventilación controlada por presión con volumen garantizado (PCV-VG) sobre la PIC y la P_aCO_2 , y encontraron que en ambos modos los valores de PIC y P_aCO_2 fueron similares, pero la ventilación con PCV-VG causa una menor fluctuación tanto en la PIC como en la P_aCO_2 .

Los resultados anteriores se deben a que el modo PCV mantiene una presión constante en la vía aérea, pero puede producir fluctuaciones en el VC en presencia de atelectasia, secreciones o por cambios en la distensibilidad pulmonar. En el modo PCV-VG, la presión inspiratoria por encima de la PEEP se ajusta automáticamente para que el ventilador proporcione un VC constante preestablecido.

Presión positiva al final de la espiración (PEEP)

El uso de PEEP se considera un componente clave en la estrategia de VMA neumoprotectora. Pese a que la PEEP puede repercutir negativamente sobre el FSC y la PPC, en el caso de lesión cerebral y una lesión pulmonar concomitante, la PEEP se considera segura ya que los cambios que produce sobre la hemodinámica sistémica y cerebral son aceptables en valores entre 5 a 15 cmH_2O (Battaglini *et al.*, 2020).

La PEEP es necesaria para prevenir el colapso y/o reclutar alvéolos colapsados y así reducir las atelectasias, especialmente cuando se usa un VC bajo. De acuerdo con Muench *et al.* (2005), el uso de PEEP es seguro siempre y cuando se mantenga la

presión arterial; el estado de euvolemia es necesario para minimizar el efecto de la PEEP sobre la presión arterial

Nemer *et al.* (2015) estudiaron los efectos de la PEEP sobre la presión de oxígeno del tejido cerebral (P_{brO_2}) en pacientes con TCE grave y SDRA. Los resultados obtenidos indican que la P_{brO_2} y la SpO_2 puede aumentar significativamente con el uso de PEEP (rango de 5 a 15 cmH_2O), sin causar aumento en la PIC ni deterioro en la PPC.

Es recomendable utilizar el nivel más bajo de PEEP capaz de mantener una oxigenación adecuada y de prevenir el colapso alveolar al final de la espiración. Según Haddad y Arabi (2012), esto generalmente se logra con PEEP entre 5-8 cmH_2O , y en caso de hipoxemia refractaria es seguro utilizar PEEP de hasta 15 cmH_2O .

En la práctica clínica hay poca evidencia de que el uso de PEEP <15 cmH_2O provoque un aumento significativo de la PIC y cualquier desventaja teórica es contrarrestada por la mejoría en la ventilación alveolar y en la oxigenación sistémica (Asehnoune *et al.*, 2017).

Maniobras de reclutamiento

Las maniobras de reclutamiento pueden mejorar la oxigenación al promover el intercambio de gases al reducir la alteración ventilación-perfusión y al abrir alveolos colapsados reduce el shunt intrapulmonar. Sin embargo, puede tener efectos deletéreos sobre la PIC en los pacientes con TCE debido a que el aumento de la presión intratorácica puede alterar el flujo venoso yugular y el retorno venoso. Este aumento de presión puede ser proporcional a la aplicación de un alto nivel de PEEP (Bein *et al.*, 2002).

Las maniobras de reclutamiento alveolar pueden ser utilizadas en casos de hipoxemia refractaria en pacientes con TCE, siempre asegurando la estabilidad hemodinámica y bajo monitorización neurológica estricta (Della Torre *et al.*, 2017).

En la **Tabla 7** se resumen las estrategias para el manejo de la VMA basadas en los estudios descritos en el texto anterior.

Tabla 7. Estrategias de manejo ventilatorio en pacientes con TCE grave

VC	6-8 mL/kg PCI (PAFI >150) o 4-6 mL/kg PCI (PAFI <150)
PEEP	5-8 cmH ₂ O, hasta 15 cmH ₂ O en hipoxemia refractaria
Presión meseta	< 30 cmH ₂ O
Modo ventilatorio	PCV-VG causa menos fluctuación de PIC y P _a CO ₂
Meta P_aO₂	81-100 mmHg (utilizar la menor FiO ₂ para S _P O ₂ 94%, evitar hiperoxemia)
Meta P_aCO₂	35-38 mmHg (no hiperventilar)
Maniobras de reclutamiento	Evitar su uso de manera rutinaria (se pueden utilizar en caso de hipoxemia refractaria bajo monitorización neurológica)

Técnicas de mantenimiento anestésico

La técnica para el mantenimiento anestésico en pacientes neuroquirúrgicos y especialmente en pacientes con TCE debe tener como objetivo el mantener o interferir de manera mínima sobre los mecanismos neurofisiológicos de autorregulación cerebral y vasorreactividad al CO₂, preservar una adecuada PPC y evitar aumentos súbitos de la PIC, así como mantener una adecuada relajación cerebral con el fin brindar condiciones óptimas para la cirugía.

La anestesia general balanceada (AGB) con sevoflurano puede ser utilizada con seguridad en pacientes con TCE grave siempre que se mantenga una concentración del agente halogenado en un rango para obtener una CAM menor a 1.0 y así evitar elevación de la PIC secundaria al desacople en el flujo-metabolismo cerebral.

Otra técnica de mantenimiento anestésico que ha demostrado ser segura y tener algunos beneficios adicionales comparado con la AGB es la anestesia total intravenosa (TIVA) con propofol y un opioide (fentanilo en nuestro medio).

En un trabajo realizado por Sneyd *et al.* (2005) se comparó el uso de propofol (2 µg/mL) con remifentanilo (1 µg/kg/min) en infusión controlada por objetivo (TCI) contra sevoflurano (2%_{ET}) con remifentanilo (1 µg/kg/min) en el mantenimiento anestésico de pacientes sometidos a cirugía intracraneal y se observó que los pacientes en el grupo de sevoflurano con remifentanilo presentaron más episodios de hipotensión (PAM <60 mmHg por más de 60 segundos) y tuvieron mayor requerimiento de soporte vasopresor.

Wan Hassan *et al.* (2017) realizaron un estudio en pacientes con TCE que requirieron cirugía intracraneal de emergencia con el objetivo de comparar si la técnica anestésica utilizada (TIVA/TCI con propofol + remifentanilo o AGB con sevoflurano + remifentanilo) tenía influencia sobre el porcentaje de pacientes que se logran extubar de manera exitosa, el porcentaje de necesidad de traqueostomía, el tiempo de estancia en la UCI, la puntuación en la escala de resultados de Glasgow (GOS-E) y la mortalidad; en los resultados obtenidos no hubo diferencias entre grupos basados en la técnica anestésica utilizada.

Un estudio prospectivo por Preethi *et al.* (2019) incluyó a noventa pacientes con TCE grave que fueron sometidos a craneotomía de emergencia para drenaje de hematoma subdural agudo. Se comparó el uso de TIVA con propofol contra AGB con Isoflurano (≤ 1.0 CAM).

En este estudio encontraron que la relajación del cerebro, tanto en la apertura como en el cierre de la duramadre, fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron propofol en comparación con los que recibieron isoflurano; además, el grupo que recibió TIVA mantuvo una PIC más baja con un mejor comportamiento hemodinámico durante el procedimiento.

Los datos obtenidos por Preethi *et al.* (2019) concuerdan con los resultados de un metaanálisis (1819 pacientes) realizado por Chui *et al.* (2014), en el cual el uso de TIVA con propofol se asocia con una menor PIC y mayor PPC comparado con la anestesia con agentes inhalatorios; sin embargo, en este metaanálisis las puntuaciones de relajación cerebral fueron similares en ambos grupos.

Un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego de pacientes con TCE moderado o grave sometidos a craniectomía descompresiva primaria evaluó los efectos de la técnica anestésica TIVA con ketofol (mezcla de propofol y ketamina) contra TIVA solo con propofol sobre la hemodinámica sistémica, la relajación cerebral intraoperatoria y el puntaje GOS-E. La PAM fue menor y las fluctuaciones hemodinámicas más frecuentes en los pacientes que recibieron propofol en comparación con los que recibieron ketofol. La PAM cayó $>20\%$ por debajo del valor inicial en el 88% de los pacientes que recibieron propofol en comparación con el 40% de los que recibieron

ketofol, así como una mayor necesidad soporte vasopresor (80% frente a 24%, respectivamente). Las puntuaciones de relajación cerebral intraoperatoria y GOS-E a los 30 y 90 días fueron similares entre los grupos (Maheswari *et al.*, 2021).

Monitorización intraoperatoria

Además de la monitorización estándar de la American Society of Anesthesiologists (ASA) que incluye monitorización electrocardiográfica, presión arterial no invasiva, pulsioximetría y temperatura, se recomienda:

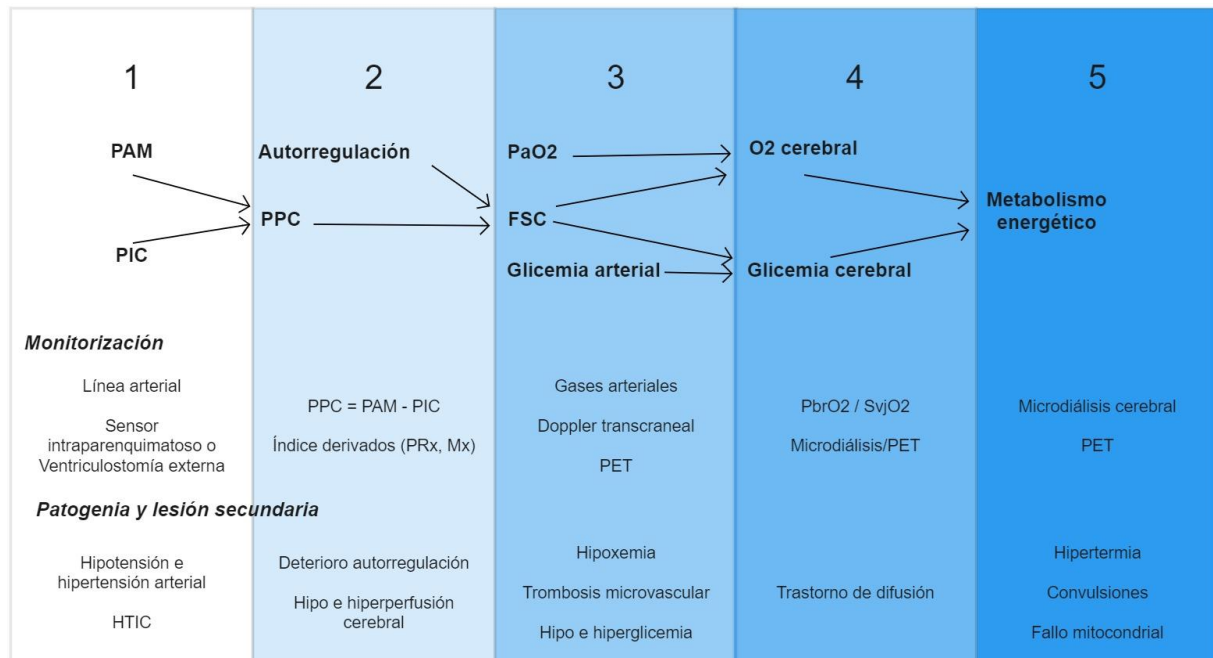
- Capnografía (ETCO₂).
- Línea arterial para la monitorización invasiva de la PA, así como para la toma de muestras de gases arteriales, electrolitos y glicemia.
- Catéter venoso central para la administración de fármacos vasoactivos, sedo-analgésia, terapia hiperosmolar y medición de presión venosa central (PVC).
- Sonda urinaria para cuantificar diuresis.

La monitorización neurológica tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con TCE. “La evaluación simultánea de la hemodinámica, la oxigenación y el metabolismo cerebral permite un enfoque individualizado del manejo del paciente en el que las intervenciones terapéuticas destinadas a prevenir o minimizar la lesión cerebral secundaria están guiadas por cambios monitoreados en las variables fisiológicas en lugar de umbrales genéricos” (Smith *et al.*, 2018).

En la **Figura 14** se muestra un flujograma de cinco pasos críticos en el manejo del metabolismo energético cerebral en relación con la monitorización multimodal.

La monitorización de todos los pasos de esta vía permite realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno con el objetivo de mantener un metabolismo energético cerebral adecuado. Al tener la capacidad de realizar una detección temprana en la progresión hacia una falla energética se puede contrarrestar el mecanismo específico que causa las alteraciones metabólicas de la energía cerebral.

Figura 14. Monitorización multimodal en el manejo del TCE



Adaptado de "Fine Tuning of Traumatic Brain Injury Management in Neurointensive Care—Indicative Observations and Future Perspectives" (p. 2), por Svedung et al., 2021, *Frontiers in Neurology*, 12.

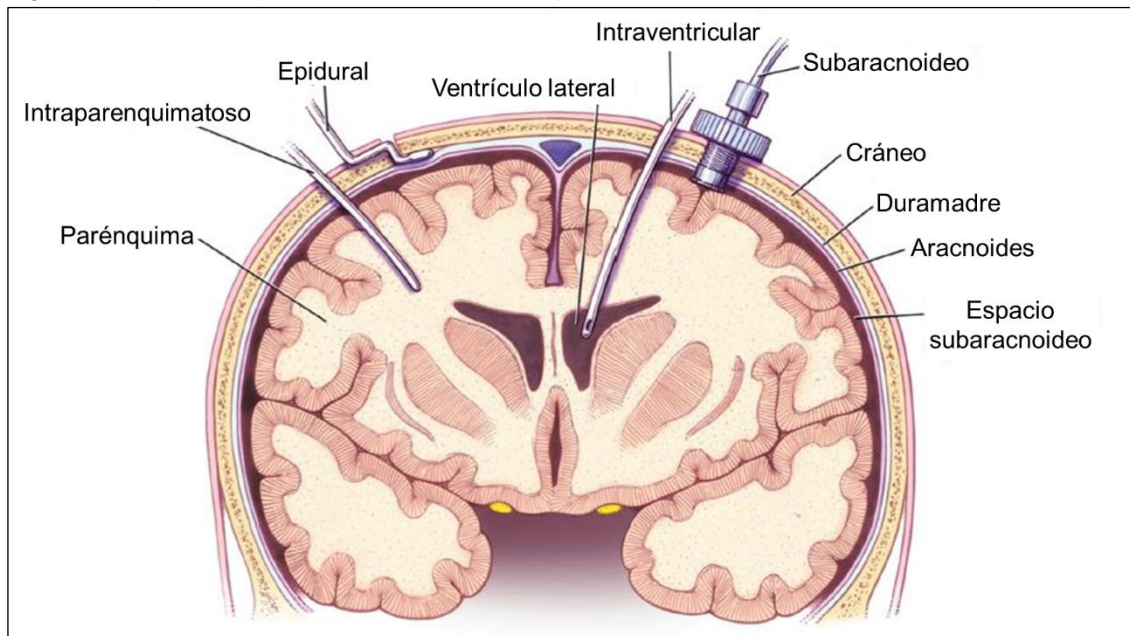
La monitorización neurológica multimodal tiene una mayor utilidad para la toma de decisiones durante la estancia en la unidad de cuidados neurointensivos, en donde se evalúan de manera simultánea distintas variables, así como las tendencias a través del tiempo.

Debido a la gran complejidad de algunas estrategias de neuromonitorización en el paciente con TCE grave, durante el periodo intraoperatorio usualmente se limita a la monitorización de la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral.

Monitorización de la presión intracraneal

En la actualidad los principales métodos de monitorización de la PIC son el catéter intraventricular (ventriculostomía externa), catéter de fibra óptica subaracnoideo o los micro transductores parenquimatosos (**Figura 15**). Otras técnicas, como los dispositivos epidurales, son menos precisos y se utilizan con poca frecuencia.

Figura 15. Dispositivos para la monitorización de la presión intracraneal



Adaptado de "Management of Intracranial Pressure" (p. 1303) por Freeman, 2015, *Continuum Neurocritical Care*, 21(5).

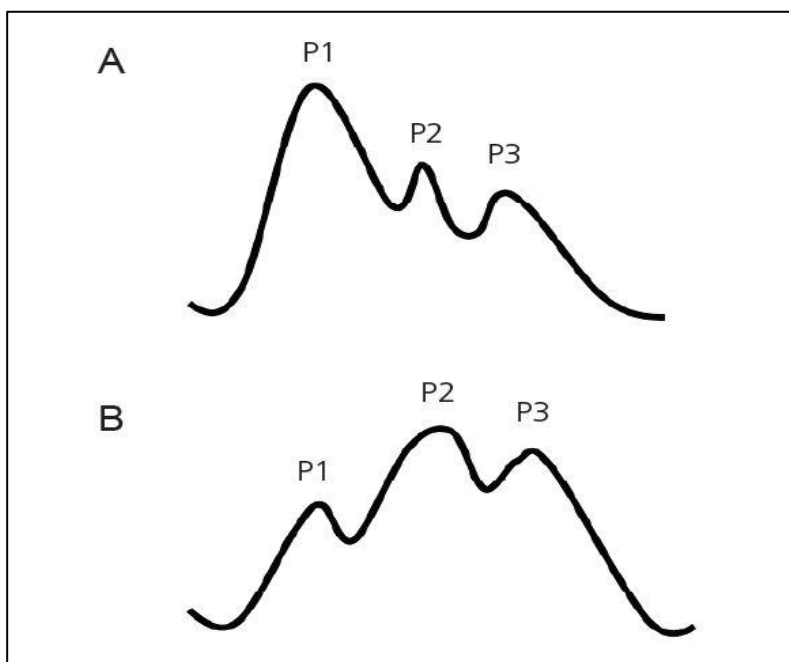
La morfología de la onda de la PIC se da como resultado de la transmisión del pulso arterial a través de los plexos coroideos al LCR y al parénquima cerebral (Cardoso *et al.*, 1983). El análisis de la morfología de la onda de PIC proporciona una gran cantidad de información sobre la relación presión-volumen dentro del compartimento intracraneal.

Según Czosnyka *et al.* (2007) la distensibilidad intracraneal se puede evaluar analizando la morfología de la onda de PIC y el índice RAP (Coeficiente de relación (**R**) entre la amplitud (**A**) de la onda de PIC y el valor medio de la PIC (**P**).

La relación entre las fluctuaciones de la PIC y la PAM puede proporcionar información relacionada al estado subyacente de la reactividad cerebrovascular y la autorregulación cerebral (Steiner *et al.*, 2002).

Cuando la PIC es normal y existe una relación presión-volumen compensada dentro del cráneo, la forma de la onda tiene tres ondas distintas ($P1 > P2 > P3$), pero se altera cuando aumenta la PIC, resultando en un aumento del componente P2 en comparación con P1, adoptando una forma piramidal con una desaparición paulatina de P1 y P3 (**Figura 16**)¹⁹; la amplitud del pulso de la PIC (diferencia entre los valores sistólico y diastólico) también tiende a aumentar (Czosnyka y Pickard, 2004).

Figura 16. Morfología de la onda de presión intracraneal



Tomada de "The Monitoring of Brain Edema and Intracranial Hypertension" (p. 93) por Hirzallah y Choi, 2016, *Journal of Neurocritical Care*, 9(2).

P1: onda de percusión (representa el pulso arterial)

P2: onda tidal (representa la compliance intracraneal)

P3: onda dicrota (representa el cierre de la válvula aórtica)

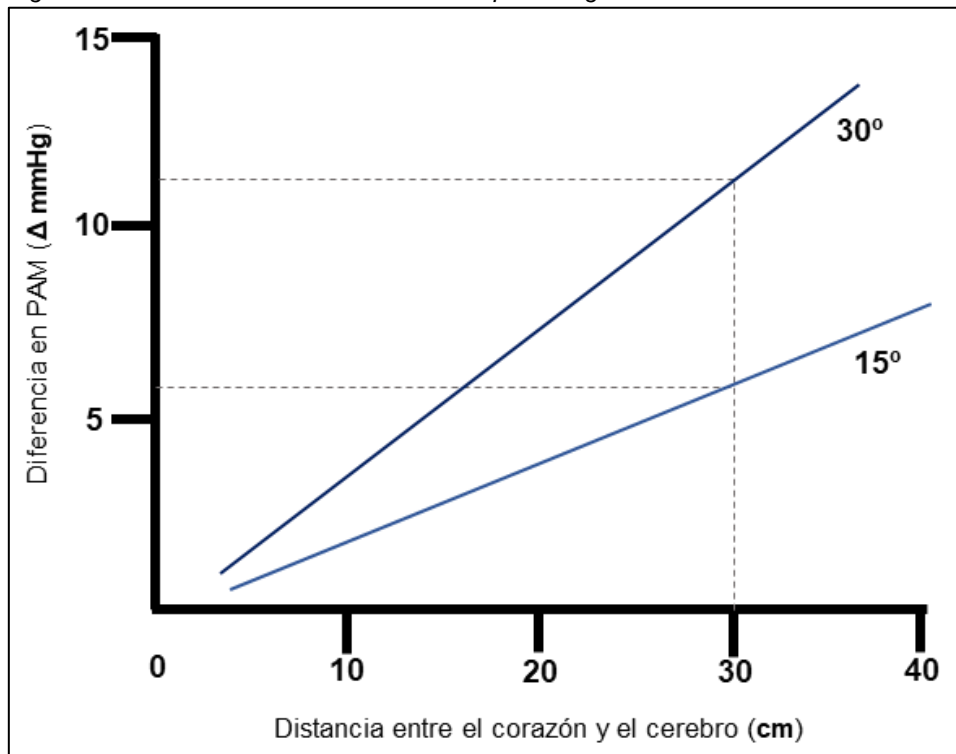
¹⁹ La correlación entre la morfología de la onda de PIC y la compliance intracraneal. **(A)** $P1 > P2$ refleja una onda de PIC con adecuada compliance. **(B)** A medida que el cerebro pierde su reserva compensadora, los aumentos de volumen causan aún más disminución de la compliance intracraneal y da como resultado un aumento de la PIC y un cambio en la morfología de la onda de PIC ($P2 > P1$).

Presión de Perfusión Cerebral

La PPC se calcula como la diferencia entre la PAM y la PIC. Debido a que los pacientes con TCE suelen mantenerse con elevación de la cabecera a 30 grados como medida para evitar la elevación de la PIC, el punto de referencia para nivelar y poner a cero ambos transductores (PIC y PAM) es el foramen de Monro (corresponde al trago de la oreja).

El nivel de referencia tiene una gran importancia ya que la presión arterial a nivel cerebral se reduce en una magnitud dependiente del grado de elevación de la cabecera (**Figura 17**), en el caso de medir la PAM en el punto flebostático (punto medio del diámetro anteroposterior del tórax, al nivel del 4º espacio intercostal) la distancia entre los puntos de referencia del corazón y el cerebro puede causar una diferencia de hasta 11 mmHg (Kirkman y Smith, 2014) en el valor de PPC calculado (ejemplo: un valor calculado de 60 mmHg puede ser realmente menor a 50 mmHg).

Figura 17. Diferencia entre PAM/PPC con respecto al grado de elevación de la cabecera



Adaptado de "Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practice" (p. 2) por Rao et al., 2013, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 21(1).

Según las guías de la BTF (2017) se recomienda mantener una PPC entre 60 y 70 mmHg. Se debe evitar el valor menor a 50 mmHg debido al riesgo de hipoperfusión e isquemia cerebral (Ståhl *et al.*, 2001), así como valores mayores de 90 mmHg, ya que se han asociado a riesgo de desarrollar SDRA secundario al uso de mayor cantidad de volumen y vasopresores para lograr esta meta (Contant *et al.*, 2001).

Manejo hemodinámico

La hipotensión arterial en los pacientes con TCE puede comprometer la hemodinámica cerebral, causando isquemia e infarto cerebral. Por lo tanto, el manejo de la presión arterial, incluida la elección de líquidos y vasopresores, es de suma importancia en este grupo de pacientes.

De acuerdo con las recomendaciones de la BTF (Carney *et al.*, 2017) se debe intentar mantener una cifra de presión arterial sistólica (PAS) de acuerdo con el grupo etario: **(1)** 50 a 69 años: PAS \geq 100 mmHg y **(2)** 15 a 49 años y \geq 70 años: PAS \geq 110 mmHg.

Es fundamental tener en cuenta que la PAS no debe utilizarse como el único objetivo hemodinámico de la terapia en el TCE. Según lo declarado por la BTF, “la interrelación entre PAS, PAM y PPC debe tenerse en cuenta al considerar las recomendaciones de umbral en estas pautas”.

Si bien las guías actuales hacen énfasis en la importancia de evitar la hipotensión arterial en pacientes con TCE, no es así con respecto a las recomendaciones de umbrales de manejo en el caso de hipertensión arterial.

Rizoli *et al.* (2017) han demostrado que los pacientes con TCE a menudo presentan un estado de exceso de catecolaminas posterior a una lesión grave del parénquima cerebral y en el contexto de una autorregulación cerebral alterada, el estado hipertensivo no controlado puede conducir a hiperemia cerebral con el riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal y empeorar el grado de edema cerebral.

Diversos estudios observacionales (Murray *et al.*, 2007; Zafar *et al.*, 2011; Ley *et al.*, 2011) han demostrado de manera consistente una relación en “forma de U” entre la

PAS y la mortalidad relacionada con el TCE, observándose un aumento de la mortalidad en pacientes con hipotensión o hipertensión arterial.

Definir un objetivo óptimo de presión arterial sistémica para pacientes neuroquirúrgicos y con lesión cerebral sigue siendo difícil de alcanzar, y se complica tanto por la patología como por las características del paciente, es evidente que un enfoque de “talla única” no es aconsejable.

De igual manera, definir y establecer una PPC para evitar la isquemia o hiperemia cerebral puede ser particularmente desafiante en pacientes con TCE, debido a la variabilidad que existe en la autorregulación cerebral (preservada o deteriorada), así como a las complejas alteraciones fisiopatológicas de la hemodinámica cerebral "normal" que se presentan en los pacientes con TCE grave (Ma y Bebawy, 2021).

Las guías, en el mejor de los casos, proporcionan un enfoque general para el manejo de una población de pacientes con respecto a un parámetro o parámetros específicos, sin embargo, la optimización de la PPC sigue siendo un objetivo terapéutico difícil. La práctica estándar continúa apuntando a aumentar o disminuir la presión arterial sistémica con vasopresores o vasodilatadores hasta un umbral más o menos arbitrario.

Aun así, debido a la heterogeneidad interindividual, temporal y espacial de la fisiopatología y los efectos de los fármacos, los resultados al intentar manipular la perfusión cerebral son a menudo impredecibles (Steiner y Siegemund, 2019).

Cuando un paciente es llevado de emergencia al quirófano, ya sea para realizar un drenaje de un hematoma intracraneal y/o descompresión quirúrgica, no suelen tener un monitor de PIC colocado, por lo tanto, en estos pacientes el objetivo inicial con relación al mantenimiento de una PPC adecuada se basa en la base teórica de que la $PPC = PAM - PIC$ y por lo tanto es probable que mantener una $PAM \sim 90$ mmHg asegure una PPC de alrededor de 60 mmHg.

Sharma *et al.* (2012) examinaron la prevalencia y los factores de riesgo de hipotensión intraoperatoria, incluido el efecto de los agentes anestésicos durante la craneotomía de emergencia en pacientes con TCE aislado y encontraron que la

presencia de múltiples lesiones en la tomografía TAC, presencia de hematoma subdural y la mayor duración de la anestesia aumentan el riesgo de hipotensión intraoperatoria.

Durante el periodo intraoperatorio, la disminución repentina de la presión arterial a menudo ocurre después de realizada la incisión de la duramadre. Según un estudio realizado por Kawaguchi *et al.* (1996) esta "hipotensión por descompresión" puede predecirse si el paciente ingresó con un puntaje de Glasgow bajo, la ausencia de cisternas mesencefálicas en la TAC y dilatación pupilar bilateral.

Vasopresores

Al evaluar los efectos de los vasopresores sobre la vasculatura cerebral se deben considerar sus efectos en el contexto de la influencia y heterogeneidad de otros factores involucrados en la regulación del tono cerebrovascular.

En la actualidad no existen guías o consenso sobre el fármaco vasopresor de elección en los pacientes con TCE, aunque la norepinefrina es el vasopresor más comúnmente utilizado. Si bien las guías de la BTF (2017) indican que la meta de PPC se debe mantener entre 60 y 70 mmHg en algunos pacientes es difícil alcanzar estas metas sin el uso de vasopresores. En el contexto de una autorregulación cerebral alterada el uso de estos fármacos podría empeorar la PIC y la oxigenación del tejido cerebral (Thorup *et al.*, 2020).

Norepinefrina

La norepinefrina posee propiedades agonistas predominantemente sobre los receptores α_1 adrenérgicos, y en menor medida sobre los receptores β_1 adrenérgicos, provocando vasoconstricción, así como efectos inotrópicos y cronotrópicos.

En condiciones normales, un aumento de la PAM secundario a una infusión de norepinefrina solo tendrá una influencia mínima sobre el FSC, ya que la autorregulación mantendrá el FSC constante siempre y cuando la PAM permanezca dentro del rango de autorregulación (entre 60 y 160 mmHg) y la PaCO₂ se encuentre en rangos de normalidad.

Sucede lo contrario en los pacientes con TCE, en los cuales, según Steiner *et al.* (2003) pueden presentar una alteración de la autorregulación, por lo tanto, en este grupo de pacientes la norepinefrina influirá de manera directa sobre el FSC. El grado de afectación dependerá del nivel de compromiso en la autorregulación y probablemente diferirá entre las regiones cerebrales sanas y lesionadas.

De acuerdo con estudios realizados por Seifert *et al.* (2009) parece que el metabolismo cerebral puede ser estimulado por medio de los receptores β adrenérgicos; por ende, algunas catecolaminas, particularmente la epinefrina, pueden afectar el tono vascular cerebral tanto de manera directa como de manera indirecta a través de la estimulación del metabolismo cerebral con la subsecuente alteración en el FSC.

La evidencia clínica de los diferentes efectos de los vasopresores sobre la vasculatura cerebral en el contexto de una disrupción de la BHE es muy limitada. Chierigato *et al.* (2007) informaron sobre una reducción paradójica en el FSC regional después de una elevación inicial de la PPC inducida por la administración de norepinefrina en pacientes con TCE, los autores especularon que la reducción paradójica del FSC con el aumento de la PPC podría ser consecuencia del aumento de la permeabilidad de la BHE permitiendo la difusión de la norepinefrina a través del endotelio, causando un efecto vasoconstrictor directo sobre la vasculatura cerebral.

Debido a la poca evidencia clínica sólida sobre los diferentes efectos de los vasopresores en condiciones de disrupción de la BHE no se puede asegurar que el uso de vasopresores en este contexto tenga un efecto deletéreo en el resultado final de los pacientes.

De manera contraria, existen estudios que han evaluado los efectos del aumento de la PPC con norepinefrina en pacientes con TCE. En un estudio realizado por Johnston *et al.* (2005) la norepinefrina se asoció con un aumento significativo de presión tisular de oxígeno ($P_{ti}O_2$) y del FSC, con una disminución significativa de la tasa de extracción de oxígeno (O_2ER). Los autores especularon que el aumento de la PPC podría ser secundario al reclutamiento de vasos capilares cerebrales, con la reducción en el gradiente de oxígeno entre el tejido y los compartimentos vasculares.

En un estudio realizado en pacientes con TCE por Steiner *et al.* (2004) se demostraron aumentos predecibles en el FSC (evaluado con doppler transcraneal), durante el aumento de la PPC inducida con norepinefrina, el aumento de la PPC no tuvo efectos negativos sobre la PIC. Asimismo, Johnston *et al.* (2004) no evidenciaron elevación de la PIC durante el aumento de la PPC con norepinefrina o dopamina en pacientes con TCE. Por lo tanto, la norepinefrina no parece tener un impacto importante sobre la PIC en pacientes con TCE.

Fenilefrina

La fenilefrina es un agonista α_1 selectivo, es utilizado como vasoconstrictor arterial para aumentar la PAM. De manera frecuente se observa una bradicardia refleja después de su administración y esta puede estar asociada con una disminución del gasto cardíaco.

Pocos estudios han descrito los efectos de la fenilefrina sobre la vasculatura cerebral y su eficacia como vasopresor en pacientes con TCE. En un estudio retrospectivo por Sookplung *et al.* (2011) que incluyó a 114 adultos con TCE, el uso de fenilefrina se asoció a una mayor PAM en comparación a la dopamina y a una PPC más alta en comparación a la norepinefrina, en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la PIC durante el tratamiento con los distintos vasopresores.

Sin embargo, es posible que el aumento de la PPC no esté necesariamente asociado a una mejor oxigenación cerebral, como fue demostrado en un estudio por Sahuquillo *et al.* (2000) en el cual, pese a que la administración de fenilefrina aumentó la PPC, esto no se asoció con una mayor oxigenación cerebral ($P_{ti}O_2$).

En la **Tabla 8** se muestran los rangos de dosis recomendados para los vasopresores disponibles en la CCSS.²⁰

²⁰ Se omite la Dopamina debido a que ha caído en desuso en los últimos años

Tabla 8. Rango de dosis de fármacos vasopresores

Norepinefrina	0.01-1.0 µg/kg/min
Epinefrina	0.01-1.0 µg/kg/min
Fenilefrina	0.1-1 µg/kg/min

Fluidoterapia

La fluidoterapia es un componente fundamental en el tratamiento de los pacientes con TCE, su uso se debe enfocar en intentar preservar la fisiología cerebral con el fin de garantizar una PPC adecuada y un aporte continuo de sustratos a las neuronas y a las células gliales.

El antiguo paradigma aplicado al tratamiento de los pacientes con TCE se basaba en la creencia de que el edema cerebral se podía prevenir manteniendo cierto nivel de deshidratación, sin embargo, estudios más recientes han reportado una mayor mortalidad en los pacientes con TCE que no son reanimados de manera adecuada (Clifton *et al.*, 2002).

Al indicar un fluido se deben considerar sus efectos sobre la tonicidad y la osmolaridad, ya que estas variables influyen en gran manera sobre el tejido cerebral, al valorar los requisitos de fluidos en los pacientes con TCE se debe buscar reponer el déficit de volumen, calcular el volumen de solución de mantenimiento y reponer las pérdidas insensibles.

La fluidoterapia en pacientes con TCE requiere la comprensión de los principios fisiológicos básicos que regulan la distribución del agua entre los compartimentos intracelular, intersticial y plasmático a través de la BHE (se recomienda la lectura de la excelente revisión por Rossi *et al.*, 2018 para profundizar en el tema).

En general en pacientes con TCE se debe evitar el uso de soluciones hipotónicas que contengan glucosa y otras soluciones hipotónicas (osmolaridad <290 mOsm/L),

debido a que la hiponatremia y la hipoosmolaridad favorecen la aparición y empeoramiento del edema cerebral (Joannes-boyau *et al.*, 2020).

Diferencia entre osmolaridad y osmolalidad

La osmolalidad total se define por la actividad osmótica de todas las partículas en la sangre y el intersticio. La osmolalidad plasmática normal es de 285-300 mOsm/kg y está casi totalmente determinada por pequeñas moléculas o iones.

La osmolaridad (mOsm/L) se define como la suma *in vitro* de todas las partículas con actividad osmótica potencial contenidas en un litro de solución. Dado el ejemplo, la solución de Lactato de Ringer tiene una osmolaridad de 272-275 mOsm/L. Sin embargo, la osmolaridad es un valor calculado resultante de la adición de las concentraciones de varios solutos en mEq/L contenidas en 1 litro del fluido respectivo (Van Aken *et al.*, 2012).

Por el contrario, la osmolalidad (mOsm/kg) es una de las propiedades coligativas²¹ de los fluidos y es determinada midiendo los cambios en el punto de congelación o la presión de vapor.

Cualquier factor que reduzca el número de partículas funcionalmente independientes en una masa de fluido reduce la osmolalidad. Por ejemplo, dos iones “unidos” (cloruro de sodio) actuarán como una sola partícula, lo que hará que la osmolalidad medida sea inferior a la esperada a partir de la osmolaridad calculada.

En este contexto, la osmolalidad medida de la solución de Lactato de Ringer es solo de 257 mOsm/kg y, por lo tanto, es considerablemente más baja que la osmolaridad calculada.

La distribución de una solución cristaloides posterior a su infusión intravenosa depende principalmente de su osmolaridad y contenido de sodio (tonicidad). La solución electrolítica balanceada (CCSS) y la solución salina al 0,9% (NaCl 0,9%) son isoosmóticas con el plasma, por lo que estas soluciones permanecen en gran parte en

²¹ Las propiedades coligativas son aquellas propiedades de las disoluciones y sus componentes que dependen únicamente del número de moléculas de soluto no volátil con relación al número de moléculas de solvente y no de su naturaleza.

el líquido extracelular (LEC) y se distribuyen proporcionalmente entre el plasma y el líquido intersticial. Esto se debe a que la membrana celular (a diferencia del endotelio capilar) es impermeable al sodio y a que no se genera un gradiente osmótico entre los compartimentos de LEC y el líquido intracelular (LIC), ya que la solución es isoosmótica.

Por el contrario, aunque la solución glucosada al 5% es isoosmótica, no contiene sodio, por lo que una vez infundida la glucosa es absorbida rápidamente por las células, dejando que el agua libre se distribuya proporcionalmente a través de los dos compartimentos por ósmosis y en los pacientes con TCE aumentan el edema cerebral.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio *BaS/CS* por *Zampieri et al.* (2021) en el cual se comparó el uso de NaCl 0,9% contra una solución cristaloide balanceada (Plasma-Lyte-148) en más de 10 000 pacientes críticamente enfermos, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados primarios, sin embargo, en el análisis de subgrupos de pacientes con TCE se evidenció una mayor mortalidad con el uso de la solución cristaloide balanceada (31.3% vs 21.1% para NaCl 0,9%). Este resultado podría estar relacionado a que la osmolaridad calculada del Plasma-Lyte-148 es de 295 mOsm/L, sin embargo, su osmolalidad medida (real) es de 271 mOsm/kg H₂O, haciéndola ligeramente hipo-osmótica (*Weinberg et al.*, 2016).

El uso de albúmina en pacientes con TCE para la fase de reanimación ha sido un área de interés durante muchos años. Un análisis post-hoc de un subgrupo de pacientes con TCE en el ensayo **SAFE-TBI** sobre la evaluación de fluidos con solución salina versus albúmina, mostró que la albúmina al 4% se asoció con una mayor mortalidad a los 24 meses, principalmente como resultado de un aumento de la PIC. Sigue habiendo preguntas sobre si estos hallazgos se relacionaron con la hipotonicidad relativa de la solución de albúmina al 4% (osmolalidad medida 250 mOsm/kg) o la fuga de albúmina a través de una BHE lesionada que provocó cambios de líquido que llevaron a elevaciones de la PIC (*Van Aken et al.*, 2012).

Hasta la fecha, persiste la controversia con respecto al uso de albúmina en pacientes con TCE. Sin embargo, hasta que se realicen más investigaciones, los

cristaloides siguen siendo el tratamiento de elección para la reanimación inicial con líquidos de los pacientes con TCE (Roquilly *et al.*, 2013).

Las recomendaciones del consenso de práctica clínica de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) sobre la Fluidoterapia en pacientes en cuidados neurointensivos (Oddo *et al.*, 2018) se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Consenso y recomendaciones de la ESICM sobre Fluidoterapia en pacientes con TCE

Recomendamos el uso de cristaloides como líquidos de mantenimiento preferidos en pacientes con TCE	Fuerte
Sugerimos el uso de cristaloides como líquidos de reanimación de primera línea en pacientes con TCE e hipotensión arterial	Débil
No recomendamos el uso de coloides, soluciones hipotónicas que contengan glucosa u otras soluciones hipotónicas, ni albúmina como líquidos de mantenimiento en pacientes con TCE	Fuerte
No recomendamos el uso de soluciones hipotónicas que contengan glucosa u otras soluciones hipotónicas como líquidos de reanimación en pacientes con TCE e hipotensión arterial	Fuerte
No recomendamos el uso de albúmina en dosis bajas (4%) como líquido de reanimación en pacientes con TCE e hipotensión arterial	Fuerte
Sugerimos contra el uso de albúmina en dosis altas (20-25%) como líquido de reanimación en pacientes con TCE e hipotensión arterial	Débil

Se aplicaron los principios del sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la calidad de la evidencia (de alta a muy baja), para formular recomendaciones de tratamiento como fuertes o débiles.

Tabla 10. Composición de las soluciones intravenosas de uso común disponibles en la CCSS

Solución	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	HCO ₃ ⁻	Glucosa	Osmolaridad (mOsm/L)
Plasma normal	142	103	4.5	1.25	2.5	24	0.08	291
NaCl 0.9%	154	154	-	-	-	-	-	308
Solución electrolítica balanceada	140	103	10	3	5	55	-	311
Solución glucosada al 5%	-	-	-	-	-	-	5	278

Nota: Los valores de los componentes en mEq/L, excepto la glucosa en g/dL. HCO₃⁻ como Acetato de Na⁺/Osmolaridad calculada

Terapia transfusional

Basados en el principio teórico de mantener un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos y evitar la lesión cerebral secundaria, el enfoque usual en los pacientes con TCE grave ha sido la transfusión de glóbulos rojos (GRE) con el objetivo de mantener un nivel de hemoglobina (Hb) superior a 10 g/dL o un hematocrito superior al 30%.

El suministro de O₂ al tejido cerebral depende de la PPC y del C_aO₂, el cual está determinado principalmente por la hemoglobina. A pesar de su importancia para mantener un adecuado aporte de O₂ cerebral, la concentración precisa de hemoglobina para lograr proporcionar un suministro de O₂ adecuado al tejido cerebral lesionado secundario a un TCE sigue siendo controversial.

Según Sekhon *et al.* (2012) un objetivo de 7-9 g/dL es razonable, ya que una concentración de hemoglobina menor se asocia con una mayor incidencia de hipoxia cerebral y una mayor tasa de mortalidad.

Robertson *et al.* (2014) realizaron un estudio comparativo en 200 pacientes con TCE, los pacientes fueron aleatorizados a umbrales de transfusión restrictivos (hemoglobina <7 g/dL) o liberales (hemoglobina >10 g/dL), en este estudio no se encontraron diferencias significativas en la recuperación neurológica a las 6 semanas.

Actualmente hay dos grandes estudios en curso que tienen como objetivo evaluar diferentes estrategias transfusionales en pacientes con TCE.

El estudio **TRAIN** (TRansfusion Strategies in Acute Brain INjured Patients)²² es un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y pragmático que comparará dos estrategias diferentes para la transfusión de GRE en pacientes con TCE: una estrategia "liberal" en la que el objetivo es mantener concentraciones de hemoglobina (Hb) superiores a 9 g/dL y un enfoque "restrictivo" en el que el objetivo es mantener concentraciones de Hb superiores a 7 g/dL.

Los resultados de este ensayo ayudarán a mejorar el uso de hemocomponentes y transfusiones en esta población específica de pacientes y proporcionarán datos

²² Identificador: **NCT02968654** en ClinicalTrials.gov

adicionales en algunos subgrupos de pacientes con alto riesgo de isquemia cerebral, como aquellos con hipertensión intracraneal o vasoespasmio cerebral.

El estudio **HEMOTION** (HEMOglobin Transfusion Threshold in Traumatic Brain Injury OptimizatioN)²³ tiene como objetivo principal el evaluar el efecto de los distintos umbrales de transfusión de GRE sobre el resultado neurológico funcional. Este estudio maneja como hipótesis que una estrategia de transfusión liberal mejora los resultados en comparación con una estrategia restrictiva.

Sin embargo, por el momento y basados en los estudios disponibles sobre terapia transfusional en pacientes con TCE, las guías coinciden en que no hay beneficio de las estrategias de transfusión liberales (hemoglobina >10 g/dL) y recomiendan una hemoglobina objetivo de 7-9 g/dL (Spahn *et al.*, 2019).

²³ Identificador: **NCT03260478** en ClinicalTrials.gov

Control de la temperatura

Hipertermia

La hipertermia (temperatura corporal central >38.3 °C) es común después de un daño cerebral agudo por un TCE. En ausencia de una causa infecciosa, una explicación de este fenómeno podría ser un "restablecimiento" del centro termorregulador hipotalámico. Lo anterior concuerda con un estudio realizado por Crompton (1971), quien observó que hasta el 41% de los pacientes que fallecieron por un TCE mostraban lesiones hipotalámicas, lo que sugiere que en estos pacientes se puede presentar una desregulación térmica a nivel del hipotálamo.

Aparte de la disfunción hipotalámica, se han propuesto otras causas probables de la hipertermia a nivel del SNC. La elevación de la temperatura cerebral podría estar relacionada con cambios postraumáticos en el metabolismo cerebral secundarios a hiperglicólisis (Stocchetti *et al.*, 2005), por hiperemia secundario al aumento en el FSC (Marion *et al.*, 1991), por una respuesta inflamatoria local con aumento en los niveles de interleucina-1 β intracerebral (Dietrich y Bramlett, 2010) o por presencia de sangre y productos de degradación luego de una hemorragia intracraneal (Mrozek *et al.*, 2012).

Los mecanismos propuestos por los cuales la hipertermia puede empeorar el daño cerebral primario incluyen aumento de la PIC, aumento de la CMRO₂, alteración en la liberación y recaptación de neurotransmisores y disrupción de la BHE (Li y Jiang, 2012).

Tanto el grado como la duración de la hipertermia postraumática están estrechamente relacionados con peores resultados (Bonds *et al.*, 2015).

La administración de paracetamol para el manejo de la hipertermia es común; sin embargo, aún con dosis de 6 gramos al día no se ha demostrado eficacia (Saxena *et al.*, 2015). Durante el periodo intraoperatorio se debe monitorizar la temperatura de manera continua con un termómetro a nivel orofaríngeo o esofágico, se debe evitar el sobrecalentamiento con el uso de mantas térmicas convectivas, asimismo se debe evitar el enfriamiento abrupto ya que esto promoverá el reflejo de escalofríos para producir calor y contrarrestar la disminución de la temperatura central.

Los escalofríos no solo impiden el control térmico, sino que su costo metabólico es sustancial, repercutiendo de manera negativa sobre la PIC. En caso de presentarse el reflejo de escalofríos se debe manejar con una adecuada relajación neuromuscular y manteniendo al paciente normotérmico.

Hipotermia

De acuerdo con Kramer *et al.* (2012) la hipotermia leve a moderada (32 a 34 °C) es eficaz para reducir la PIC independientemente del tipo de lesión cerebral. La hipotermia reduce el metabolismo cerebral y el FSC y de esta manera disminuye la PIC.

Sin embargo, en estudios realizados, la hipotermia no mejora los resultados de los pacientes con TCE a pesar de la reducción de los valores de la PIC cuando se usa durante 24 horas en comparación a otras intervenciones médicas o quirúrgicas.

El estudio NABIS II²⁴ realizado por el grupo de trabajo de McCauley *et al.* (2013) fue un ensayo controlado aleatorizado de pacientes con TCE grave tratados con normotermia o hipotermia (35 °C inicialmente y 33 °C durante 48 horas si los pacientes cumplían criterio y posteriormente con recalentamiento gradual). Este ensayo no demostró una diferencia en el resultado funcional a los 6 meses entre los dos grupos.

El estudio clínico LTH-1²⁵ por Hui *et al.* (2021) es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado que examinó la seguridad y eficacia de la hipotermia leve por periodos prolongados (hasta 5 días) en adultos con TCE.

En este ensayo clínico llegaron a la conclusión de que la terapia de hipotermia leve a largo plazo (5 días) para pacientes con TCE grave con hipertensión intracraneal grave no mejoró los resultados en comparación con el tratamiento con normotermia. Sin embargo, la hipotermia leve prolongada puede ser una opción con potencial para los pacientes con TCE con una PIC inicial de 30 mmHg, lo anterior en concordancia con el estudio NABIS II en el cual los pacientes de alto riesgo con una PIC inicial alta se podrían beneficiar de la hipotermia posterior a la descompresión quirúrgica.

²⁴ National Acute Brain Injury Study: Hypothermia

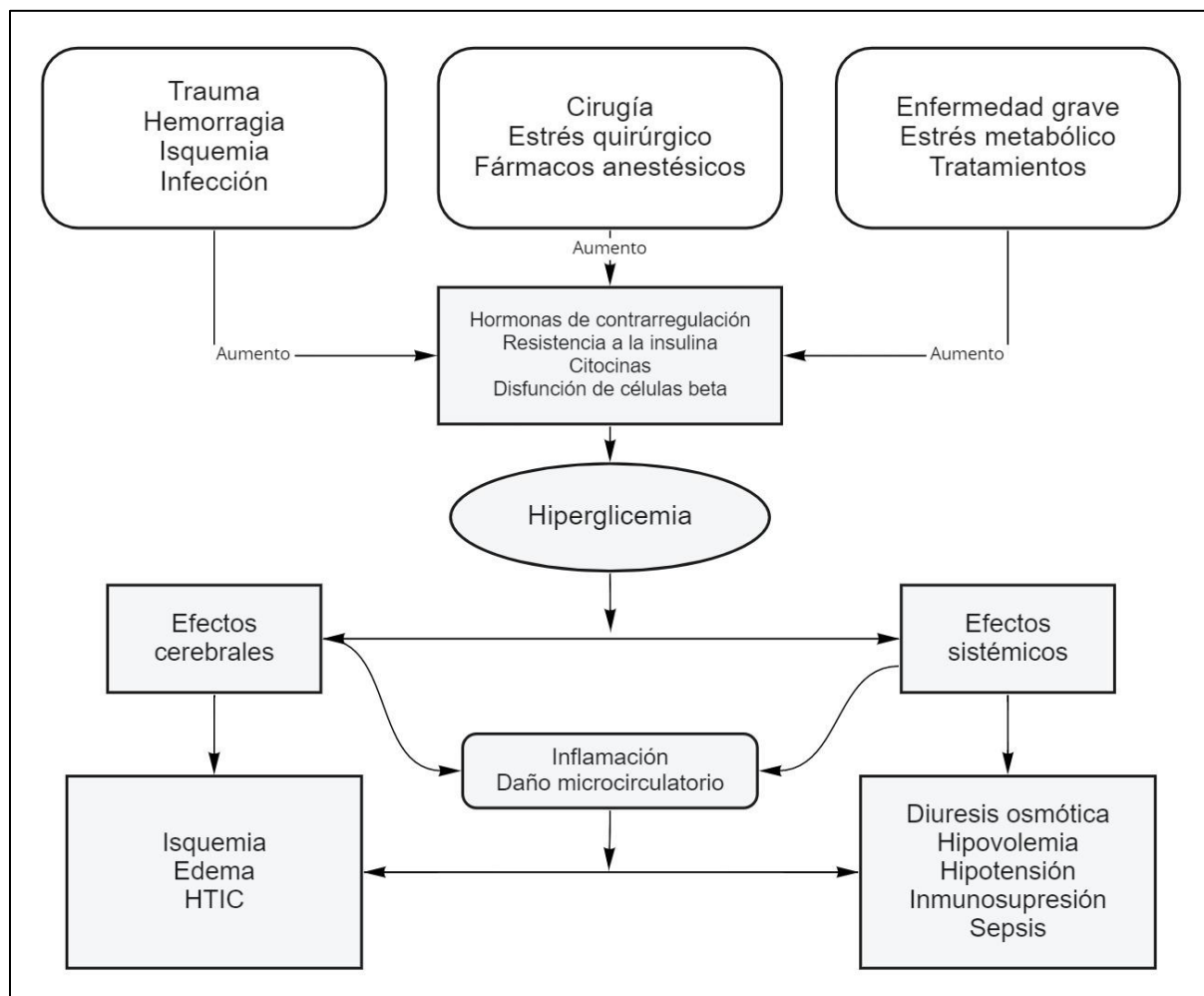
²⁵ LTH-1: Long-term mild hypothermia for severe TBI with refractory intracranial hypertension

Control glicémico intraoperatorio

Hiperglicemia

La fisiopatología de la hiperglicemia por estrés (glicemia en ayunas > 140 mg/dL) representa una interacción compleja entre catecolaminas endógenas, citocinas y la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal que da como resultado una secreción excesiva de cortisol y la inducción de la gluconeogénesis (Dungan *et al.*, 2009).

Figura 18. Causas y consecuencias de la hiperglicemia



Adaptado de "Perioperative Glucose Control in Neurosurgical Patients" (p. 2), por Godoy *et al.*, 2012, *Anesthesiology Research and Practice*.

Los supuestos mecanismos fisiopatológicos (**Figura 18**) por los cuales la hiperglicemia puede empeorar los resultados en los pacientes con TCE incluyen el

aumento del estrés oxidativo, la activación de cascadas inflamatorias, la acidosis tisular, la disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad de la BHE (Godoy *et al.*, 2016).

A nivel sistémico, la hiperglicemia aumenta la osmolaridad sanguínea, causando diuresis osmótica con el riesgo de hipovolemia; además, puede causar inmunosupresión, incrementando la susceptibilidad a un proceso séptico (Kavanagh y McCowen, 2010).

En un estudio prospectivo observacional con un total de 200 pacientes no diabéticos que fueron sometidos a craneotomía por TCE, Bhattacharjee *et al.* (2014) midieron los niveles de glucosa sanguínea durante el periodo intraoperatorio y encontraron que el 20% del total de pacientes presentaron al menos un episodio de hiperglicemia intraoperatoria (180 mg/dL) y el 10.5% presentó al menos un episodio de hiperglicemia grave (200 mg/dL).

De acuerdo con estos resultados, es recomendable la monitorización rutinaria de la glicemia sanguínea durante el periodo intraoperatorio en pacientes con TCE grave.

En una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparando el control glicémico estricto frente al convencional en pacientes con TCE, Hermanides *et al.* (2018) concluyeron que el control glicémico estricto no reduce la mortalidad en los pacientes con TCE, pero aumenta significativamente el riesgo de hipoglicemia.

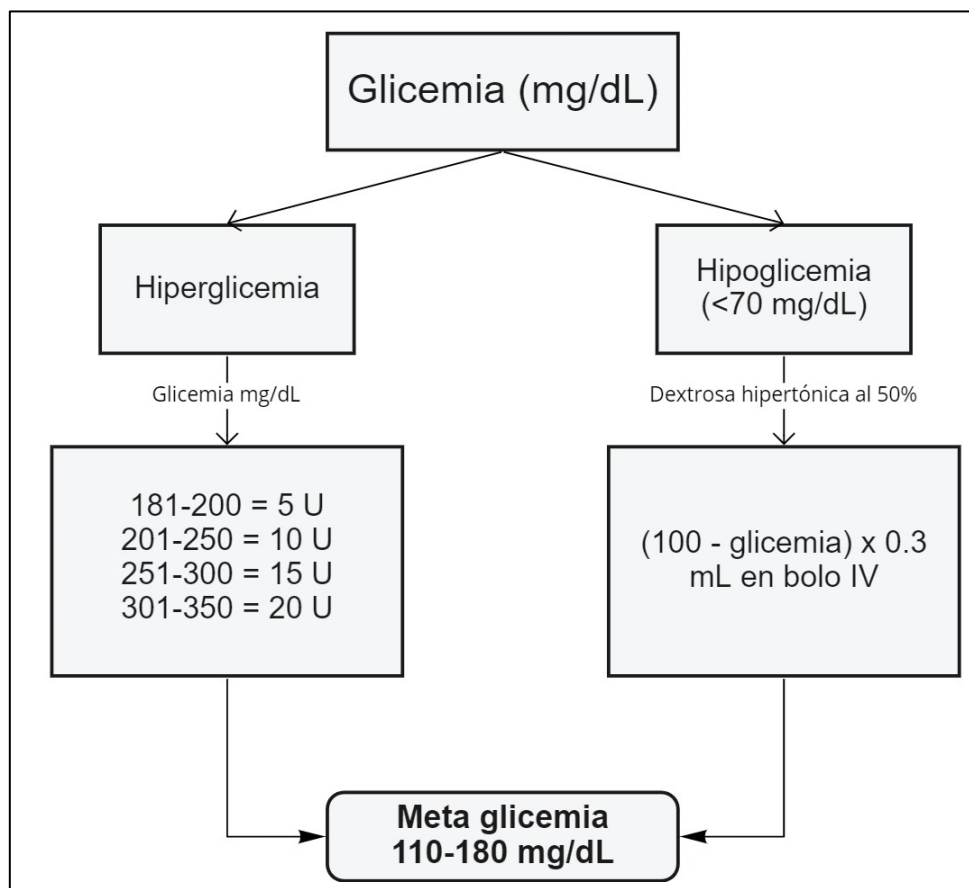
Hipoglicemia

La hipoglicemia se define como un nivel de glucosa sanguínea menor a 70 mg/dL. La hipoglicemia puede causar alteraciones sobre el FSC, la autorregulación cerebral y la vasorreactividad al CO₂ (Mergenthaler *et al.*, 2013), puede desencadenar una disfunción mitocondrial debido a la generación de radicales libres de O₂, a la alteración en los gradientes iónicos transmembrana, al aumento de la excitotoxicidad mediada por glutamato y la activación de las vías apoptóticas (Tomlinson y Gardiner, 2008).

El grupo de investigadores del estudio NICE-SUGAR (2012) reportaron que, en pacientes críticamente enfermos, la hipoglucemia moderada (41-70 mg/dL) aumenta la mortalidad en un 40% y la hipoglucemia grave (40 mg/dL) duplica este riesgo.

A modo de resumen, la hiperglicemia y la hipoglicemia impactan de manera negativa el desenlace clínico de los pacientes con TCE. Actualmente, se desconocen los niveles óptimos de glucosa en sangre en estos pacientes; sin embargo, durante el intraoperatorio (**Figura 19**) mantener valores entre 110-180 mg/dL parece razonable (Godoy *et al.*, 2016).

Figura 19. Manejo intraoperatorio de la hiperglicemia e hipoglicemia



Adaptado de "Glucose control in acute brain injury" (p. 125), por Godoy *et al.*, 2016, *Current Opinion in Critical Care*, 1. y "Perioperative Glucose Control in Neurosurgical Patients" (p. 5), por Godoy *et al.*, 2012, *Anesthesiology Research and Practice*.

Intervenciones para el control agudo de la hipertensión intracraneal

La PIC elevada puede complicar el curso quirúrgico y tener consecuencias perioperatorias deletéreas. El manejo intraoperatorio de la PIC elevada es crucial, y las intervenciones agresivas tempranas mejoran los resultados y reducen la mortalidad.

En el caso de las medidas adicionales para el manejo de la PIC, estas deben implementarse de manera secuencial y escalonada, de la menos a la más agresiva en cuanto a su potencial para generar efectos adversos.

Las medidas deben ser aditivas, es decir, que cuando se toma la decisión de implementar una, no se abandona la anterior.

Terapia hiperosmolar

La terapia hiperosmolar es uno de los pilares en el manejo de la HTIC. El manitol ha sido la terapia de primera elección para disminuir la PIC; sin embargo, la solución salina hipertónica ha ganado popularidad en los últimos años. Pese a que la terapia hiperosmolar puede reducir la PIC, no existe evidencia suficiente para recomendar el uso específico de algún agente hiperosmolar en los pacientes con TCE grave.

Manitol

El manitol es un poliol que se suministra en una solución estéril, en la CCSS se dispone de frascos de 250 mL al 20% (200 mg/mL). El manitol se filtra a través de los túbulos renales y no se reabsorbe, actuando por tanto como diurético osmótico. Reduce la hipertensión intracraneal por medio de dos mecanismos principales; el efecto inmediato probablemente se deba a sus propiedades reológicas y hemodinámicas: reducción de la viscosidad sanguínea y aumento del volumen intravascular (mejorando el flujo micro-circulatorio), además, aumenta la osmolalidad sérica, generando un gradiente osmótico entre el espacio intravascular y el espacio extracelular a nivel cerebral. Este gradiente permite que el líquido del parénquima cerebral sea atraído hacia el espacio intravascular, lo que resulta en una reducción del VSC, del edema cerebral y la posterior disminución de la PIC.

El rápido aumento inicial del volumen intravascular puede causar hipervolemia aguda (que podría afectar la insuficiencia cardíaca o causar edema pulmonar en pacientes susceptibles), además al ser un diurético potente puede provocar hipovolemia, hipotensión y trastornos electrolíticos.

En casos de HTIC, el manitol se administra mediante un bolo IV durante 20 a 30 minutos. La dosis varía de 0.5 a 1.5 g/kg IV. La administración en forma de bolo IV da como resultado una reducción de la PIC en menos de 5 minutos, y el efecto máximo se produce entre 15 y 30 minutos después de la administración. La duración de la reducción de la PIC puede durar de 1,5 a 6 horas. Para los pacientes que requieran una reducción prolongada de la PIC, se pueden repetir dosis de 0.25 a 1g/kg cada 2 a 6 horas (Ennis y Brophy, 2011).

Solución salina hipertónica (SSH)

Similar al mecanismo de acción del manitol, la solución salina hipertónica reduce la PIC a través de sus efectos osmóticos. El cloruro de sodio administrado en concentraciones hipertónicas que van del 3% al 23,4% crea un gradiente osmótico que fuerza el líquido (edema cerebral) hacia el espacio intravascular, reduciendo así la PIC. Una solución de NaCl al 3% es equiosmolar a una solución de manitol al 20%.

En los últimos años el uso de la solución salina hipertónica como sustituto al manitol ha ido en aumento, lo anterior se debe a sus excelentes propiedades tónicas y la ausencia de hipotensión hipovolémica que causa el manitol.

Además de actuar como un agente osmótico, también provoca la deshidratación de las células endoteliales, aumentando así la luz de los vasos sanguíneos y aumentando la perfusión cerebral. También se sabe que restaura el potencial de la membrana neuronal y tiene un efecto antiinflamatorio sobre las células neurales.

La SSH al 3% se puede administrar como bolo o infusión continua a través de una vía periférica de gran calibre ($\geq 18G$) durante un máximo de 48 horas, después de lo cual se requiere un acceso venoso central (Jones *et al.*, 2016; Pérez y Figueroa, 2017), esto se debe a su alta osmolaridad y tonicidad. Una solución de cloruro de sodio al 3% tiene una osmolaridad de 1026 mOsm/L y contiene 513 mEq/L de sodio, en comparación con

el cloruro de sodio al 0,9%, que tiene una osmolaridad de 308 mOsm/L y contiene 154 mEq/L de sodio.

La infusión continua de SSH al 3% pueden ajustarse para conseguir valores de sodio sérico entre 145-155 mEq/L y una osmolalidad sérica de 310 a 320 mOsm/L (Ennis y Brophy, 2011).

En un estudio realizado por Mangat *et al.* (2019) la terapia con SSH en bolo para disminuir la PIC se asoció con una menor incidencia y duración de la combinación de PIC elevada y carga de PPC reducida (hipoperfusión cerebral) en pacientes con TCE grave e hipertensión intracraneal. Además, los pacientes tratados con SSH tuvieron menor incidencia y duración de niveles bajos de PPC. Estos datos sugieren que la SSH es superior al manitol en el tratamiento de la hipertensión intracraneal después de un TCE grave.

La dosis estándar de SSH 3% es de 2-4 mL/kg administrados en 10 a 20 minutos por infusión IV. En casos de emergencia con HTIC grave y un rápido deterioro neurológico (ej. herniación cerebral) se puede administrar SSH 23.4% por una vía central en bolo lento durante 2 a 10 minutos (Koenig *et al.*, 2008; Changa *et al.*, 2019)

Bicarbonato de sodio

Bourdeaux y Brown (2011) han realizado estudios con bicarbonato de sodio al 8.4% para el control agudo de la PIC. Estos estudios han utilizado 85 mL de bicarbonato de sodio al 8.4% en lugar de 100 mL de solución salina hipertónica al 5% y han observado que una dosis única de bicarbonato de sodio al 8.4% es tan eficaz para tratar la elevación de la PIC por un periodo de 6 horas sin riesgo de causar una acidosis metabólica hiperclorémica. En la CCSS se dispone de ampollas de 10 mL de Bicarbonato de sodio al 8,4% (84 mg/mL) con 1 mEq de sodio/mL y 1 mEq de bicarbonato/mL (1600 mOsm/L).

Los pacientes que reciben dosis repetidas de SSH a menudo desarrollan una acidosis metabólica con brecha aniónica normal, por lo que el uso intermitente de bicarbonato de sodio hipertónico podría ser útil para corregir este trastorno ácido-base. En un paciente con alcalosis respiratoria o metabólica significativa, el bicarbonato estaría contraindicado.

En la **Tabla 11** se resumen las dosis equiosmolares de SSH al 3%, 23.4% y Bicarbonato de Sodio 8.4%.

Régimen	Volumen correspondiente de SSH 3%	Volumen correspondiente de bicarbonato 8.4%
150-300 mL SSH 3%	150-300 mL	77-154 mL
30 mL SSH 23.4%	234 mL	120 mL

Tabla 11. Dosis equiosmolares entre SSH 3%, 23.4% y Bicarbonato de Sodio 8.4%

En la **Tabla 12** se muestran las características de las soluciones utilizadas como terapia hiperosmolar (disponibles en la CCSS).

Tabla 12. Características de las soluciones para terapia hiperosmolar

Solución	Contenido de Na ⁺ (mEq/L)	Osmolaridad (mOsm/L)	Dosis estándar inicial	Presentación o preparación
Manitol 20%	---	1098	0.5-1.5 g/kg	Frascos con 250 mL (200 mg/mL)
SSH 3%	513	1026	150-300 mL IV durante 10 a 20 minutos	Agregar 90 mL de NaCl 23.4% 4Molar a 1000 mL NaCl 0.9%
SSH 23.4%	4004	8008	30-60 mL IV por CVC durante 2-10 minutos	Frascos con 20 mL de NaCl 4Molar (4 mEq Na ⁺ y 4 mEq Cl ⁻ por mL)
Bicarbonato de Sodio 8.4%	800	1600	80-100 mL IV en 30 minutos	Ampolla con 10 mL de bicarbonato de sodio al 8.4% (84 mg/mL) 1Molar

Adaptado de Ennis y Brophy (2011), Bourdeaux y Brown (2011), Koenig et al. (2008) y Changá et al. (2019)

Preparación de la solución salina hipertónica

$$V [] > = V_t \left(\frac{[]_o - [] <}{[] > - [] <} \right)$$

$$X = 100 \left(\frac{3 - 0.9}{23.4 - 0.9} \right) = 100 \left(\frac{2.1}{22.5} \right) = 9.33 \text{ mL}$$

V_t = volumen total

[] > = concentración mayor (SSH 4 molar 23.4%)

[] < = concentración menor (NaCl 0.9%)

[] o = concentración objetivo (3% - 5% - 7.5% - 10%)

Fármacos sedantes-analgésicos

La sedo-analgesia inadecuada puede aumentar la PIC debido al aumento del FSC asociado con el aumento de la actividad metabólica cerebral.

El enfoque de la sedación debe considerar la gravedad de la lesión y el estado fisiológico cerebral, especialmente la PIC. Se debe prestar atención a controlar adecuadamente el dolor (antinocicepción durante el intraoperatorio) y la agitación, así como optimizar los parámetros ventilatorios para evitar la asincronía con el ventilador.

Se recomienda optimizar sedo-analgesia en los pacientes durante el periodo intraoperatorio, independientemente de la técnica de mantenimiento anestésico utilizada, esto con el fin de evitar episodios de hipotensión arterial secundario al uso de bolos, elevación súbita de la PIC por pujo o asincronía con el ventilador. En la **Tabla 13** se describen los fármacos disponibles para infusión IV continua.

Tabla 13. Dosificación de la sedo-analgesia en infusión IV continua

Propofol	1.5 a 4.5 mg/kg/h o 25-75 µg/kg/min
Midazolam	0.01-0.2 mg/kg/h
Ketamina	50 µg/kg/min
Dexmedetomidina	Dosis inicial 0,2-0,4 µg/kg/h y Titular 0,1-0,2 µg/kg/h cada 30 minutos
Fentanilo	0.5-2 µg/kg/h
Morfina	0.05-0.1 mg/kg/h

Adaptado de "Sedation in Traumatic Brain Injury" (p. 1-11), por Flower y Hellings, 2012, Emergency Medicine International.

Parálisis neuromuscular

La parálisis neuromuscular no está indicada de forma rutinaria para el control de la PIC excepto en situaciones específicas, como la intubación, la presencia de escalofríos, el SDRA y en el periodo intraoperatorio, con el fin de evitar la elevación súbita de la PIC secundaria a tos, movimiento/agitación del paciente.

Los relajantes neuromusculares con los que cuenta la CCSS para infusión IV continua se describen en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Dosificación de RNM en infusión IV continua en caso de HTIC

Atracurio	2 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ en infusión intravenosa continua
Pancuronio	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ en infusión intravenosa continua

Adaptado de "The Role of Neuromuscular Blockade in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review" (p. 325-334) por Sanfilippo, et al., 2014 *Neurocritical Care*, 22(2).

Coma barbitúrico con tiopental sódico

El mecanismo de acción de los barbitúricos se da por medio del estímulo de los receptores GABA_A e inhibiendo los receptores excitadores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) a nivel del sistema nervioso central. Poseen una alta liposolubilidad, lo que permite una rápida difusión al sistema nervioso central y un rápido inicio de acción (Leeb-Lundberg *et al.*, 1980).

El tiopental se metaboliza principalmente a nivel hepático. Su vida media de eliminación es de 11.6 horas y cuando es utilizado en infusión continua por periodos prolongados a dosis altas; su metabolismo se da por cinética de orden cero (Russo *et al.*, 1997)

Los barbitúricos producen una disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral y por consiguiente la presión intracraneal de manera dosis-dependiente. Con el inicio de la anestesia tanto el FSC como la CMRO₂ se reducen en un 30%. Según estudios realizados por Turcant *et al.* (1985), cuando los niveles plasmáticos se encuentran por encima de 40 mg/L, el tiopental provoca un patrón electroencefalográfico de brote-supresión (*burst suppression*), lo cual reduce el FSC y la CMRO₂ en un 50 a 60%.

Los barbitúricos reducen la PAM mediante una combinación de depresión vasomotora central y miocardiodepresión (Shapiro, 1985). La hipotensión arterial puede reducir la presión de perfusión cerebral de manera importante, por lo tanto, se suele requerir el inicio de un vasopresor de manera concomitante.

Las propiedades neuro-protectoras del tiopental se dan debido a la captación de radicales libres de oxígeno, atenuando la liberación de ácidos grasos y previniendo la entrada de calcio en las células.

El tiopental se administra en una dosis de carga de 300 a 500 mg (3-5 mg/kg), que puede repetirse cada 30 minutos hasta que se logre el efecto deseado, seguido de infusión continua a una velocidad de 1 a 6 mg/kg/h (Bassin y Bleck, 2008). El objetivo es controlar la presión intracraneal y no buscar un patrón electroencefalográfico de brote-supresión.

Según las guías de la Fundación de Trauma Craneoencefálico (BTF, 2017), el uso de tiopental se debe considerar únicamente cuando el resto de las estrategias para el control de la PIC han fallado.

Hiperventilación temporal

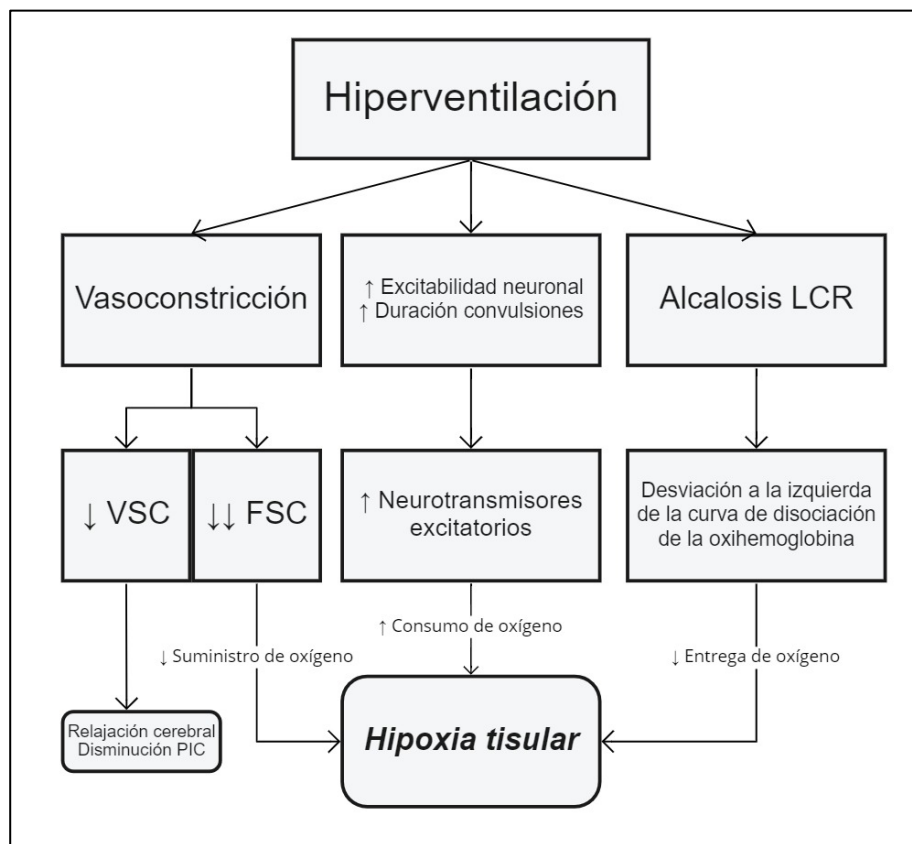
La hiperventilación temporal puede ser utilizada por periodos breves (15 a 30 minutos) en casos de HTIC refractaria o durante el periodo intraoperatorio con el fin de optimizar las condiciones de visibilidad en el campo quirúrgico.

El mecanismo de relajación cerebral secundario a la hiperventilación se atribuye a la vasoconstricción cerebral inducida por la hipocapnia y la consiguiente reducción del VSC y del volumen intracraneal. La reducción del VSC se acompaña de la reducción del FSC y la PPC que podría causar isquemia cerebral, asumiendo que la $CMRO_2$ no cambia durante el periodo de hiperventilación. En los casos que se utiliza la hiperventilación temporal se debe hacer un balance adecuado entre el mantenimiento de una adecuada PPC y en brindar un campo quirúrgico óptimo (Li *et al.*, 2016).

La hipocapnia inducida por hiperventilación puede incrementar la $CMRO_2$ a través de varios mecanismos. La hipocapnia aumenta la excitabilidad neuronal y la duración de las convulsiones, lo que conduce a un mayor consumo de O_2 y glucosa, aumenta la producción de neurotransmisores excitatorios y produce un cambio hacia el metabolismo anaeróbico (**Figura 20**) (Curley *et al.*, 2010).

La alcalosis causa una desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, lo que reduce la liberación de O₂ a nivel tisular (Hood y Tannen, 1998). Estos efectos de la hiperventilación, además de la disminución del suministro de O₂ relacionado con la reducción del FSC, inclinan el equilibrio entre el consumo y la oferta cerebral de O₂ hacia una mayor demanda que oferta, lo que conduce a isquemia cerebral.

Figura 20. Efecto de la hiperventilación en el TCE



Adaptado de "Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence" (p. 570), por Zhang et al., 2019, *Current opinion in anaesthesiology*, 32(5).

En caso de utilizar la hiperventilación durante el periodo intraoperatorio, es importante limitar el tiempo (15 a 30 minutos máximo) y tan pronto como se instauren otras medidas para controlar la PIC (terapia hiperosmolar, hipotermia, descompresión quirúrgica) se debe reestablecer la normocapnia (PaCO₂ 35-38 mmHg).

Profilaxis anticonvulsiva

Posterior a un TCE grave, el cerebro suele presentar un periodo de vulnerabilidad a lesiones secundarias; una posible complicación debido a este periodo son las convulsiones postraumáticas. Las convulsiones o el estatus epiléptico no-convulsivo aumentan de manera significativa el FSC, VSC y la $CMRO_2$, con la consecuente elevación de la PIC. Según Szaflarski *et al.* (2010), hasta un 25% de los pacientes con TCE grave presentan crisis convulsivas.

En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado por Temkin *et al.* (1990) que evaluó el efecto de la fenitoína profiláctica sobre la incidencia de convulsiones postraumáticas tempranas (menor a 7 días), se encontró una reducción significativa en la incidencia de convulsiones postraumáticas tempranas en el grupo tratado del 14,2% al 3,6%.

En la CCSS se cuenta con fenitoína para uso intravenoso y uso oral. La fenitoína se administra como una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg IV en 60 minutos (no se debe exceder los 50 mg/minuto debido al riesgo de hipotensión, bradicardia y asistolia), seguida de una dosis de mantenimiento inicial de 300 mg/día, que se ajusta para mantener una concentración sérica de 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

Profilaxis antibiótica

Los pacientes con TCE grave suelen ser susceptibles a infecciones nosocomiales debido a la necesidad de VMA, uso de técnicas de monitorización invasiva (CVC, LA, catéter intraventricular, etc.), sin embargo, las recomendaciones actuales de la BTF (2017) no apoyan el uso de antibioticoterapia profiláctica debido a que no se ha demostrado una menor tasa de infecciones y por el contrario su uso se asocia a un mayor riesgo de infecciones por microorganismos resistentes.

Según las guías de profilaxis antibiótica en cirugía del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (2019) en pacientes que van a ser sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas (drenaje de hematomas, craniectomía descompresiva, etc.) se deben administrar 2 gramos de Cefalotina IV 30 a 60 minutos antes de la incisión quirúrgica y en caso de alergia se utiliza de manera alternativa Clindamicina 900 mg IV 30 a 60

minutos antes de la incisión quirúrgica o Vancomicina 1 gramo IV 120 minutos antes de la incisión quirúrgica.

Discusión y conclusiones

La lectura crítica y el análisis de la información expuesta a lo largo de esta revisión permite objetivar como el periodo intraoperatorio es particularmente importante en el curso del tratamiento de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.

Pese a que el periodo intraoperatorio se puede asociar al desarrollo de lesiones secundarias e influir de manera negativa sobre los resultados de los pacientes, también es una oportunidad para detectar y corregir lesiones preexistentes no diagnosticadas, así como para iniciar intervenciones que puedan mejorar el desenlace clínico.

El manejo anestésico durante el periodo intraoperatorio tiene como objetivo proporcionar condiciones quirúrgicas óptimas mientras se mantiene un flujo sanguíneo cerebral adecuado para suministrar al cerebro las cantidades adecuadas de oxígeno y glucosa.

La mayoría de los fármacos anestésicos influyen en la fisiología cerebral normal, ya sea directa o indirectamente. Pueden provocar cambios en el flujo sanguíneo cerebral al influir en el calibre de la vasculatura cerebral, al interferir la autorregulación y metabolismo cerebral.

La comprensión de las variables neurofisiológicas y sus alteraciones en el traumatismo craneoencefálico desarrollado en el primer capítulo logra disminuir la carga cognitiva al momento de relacionar los efectos de los diversos fármacos anestésicos sobre la hemodinámica cerebral.

Así mismo, la estructuración del manejo intraoperatorio basado en objetivos permitió la elaboración de una guía de manejo anestésico para pacientes con traumatismo craneoencefálico grave; el objetivo de esta guía es servir como una ayuda cognitiva con el fin de mejorar los resultados clínicos de estos pacientes.

Referencias

Albanese, J., Arnaud, S., Rey, M., Thomachot, L., Alliez, B., & Martin, C. (1997). Ketamine Decreases Intracranial Pressure and Electroencephalographic Activity in Traumatic Brain Injury Patients during Propofol Sedation. *Anesthesiology*, 87(6), 1328–1334.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199712000-00011>

Algarra, N. N., Lele, A. V., Prathep, S., Souter, M. J., Vavilala, M. S., Qiu, Q., & Sharma, D. (2017). Intraoperative secondary insults during orthopedic surgery in traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 29(3), 228–235.
<https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000292>

Alkire, M. T., Haier, R. J., Barker, S. J., Shah, N. K., Wu, J. C., & Kao, J. Y. (1995). Cerebral Metabolism during Propofol Anesthesia in Humans Studied with Positron Emission Tomography. *Anesthesiology*, 82(2), 393–403.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199502000-00010>

Artru, A. A. (1990). Succinylcholine-Induced Increases in CSF Pressure Are Not Affected by PaCO₂ or Mean Arterial Pressure in Dogs. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2(1), 4–10. <https://doi.org/10.1097/00008506-199003000-00002>

Aryan, H. E., MD, Box, K. W., Ibrahim, D., Desiraju, U., & Ames, C. P. (2006). Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Injury*, 20(8), 791–798.
<https://doi.org/10.1080/02699050600789447>

Asehnoune, K., Mrozek, S., Perrigault, P. F., Seguin, P., Dahyot-Fizelier, C., Lasocki, S., Pujol, A., Martin, M., Chabanne, R., Muller, L., Hanouz, J. L., Hammad, E., Rozec, B., Kerforne, T., Ichai, C., Cinotti, R., Geeraerts, T., Elaroussi, D., Pelosi, P., Jaber, S., ... BI-VILI study group (2017). A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive care medicine*, 43(7), 957–970.

<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4764-6>

Barzó, P., Marmarou, A., Fatouros, P., Hayasaki, K., & Corwin, F. (1997). Biphasic Pathophysiological Response of Vasogenic and Cellular Edema in Traumatic Brain Swelling. In *Brain Edema X* (pp. 119–122). Springer Vienna.

https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6837-0_37

Bassin, S. L., & Bleck, T. P. (2008). Barbiturates for the treatment of intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Critical Care*, 12(5), 185.

<https://doi.org/10.1186/cc7020>

Battaglini, D., Siwicka Gieroba, D., Brunetti, I., Patroniti, N., Bonatti, G., Rocco, P. R. M., Pelosi, P., & Robba, C. (2021). Mechanical ventilation in neurocritical care setting: A clinical approach. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 35(2), 207–220. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.001>

Bein, T., Kuhr, L. P., Bele, S., Ploner, F., Keyl, C., & Taeger, K. (2002). Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive care medicine*, 28(5), 554–558.

<https://doi.org/10.1007/s00134-002-1273-y>

Bhattacharjee, S., Layek, A., Maitra, S., Sen, S., Pal, S., & Gozi, N. K. (2014).

Perioperative glycemic status of adult traumatic brain injury patients undergoing craniotomy: a prospective observational study. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 26(4), 313–319. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000057>

Bonds, B. W., Hu, P., Li, Y., Yang, S., Colton, K., Gonchigar, A., Cheriyan, J., Grissom, T.,

Fang, R., & Stein, D. M. (2015). Predictive value of hyperthermia and intracranial hypertension on neurological outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 29(13–14), 1642–1647.

<https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075157>

Boumezbeur, F., Petersen, K. F., Cline, G. W., Mason, G. F., Behar, K. L., Shulman, G. I.,

& Rothman, D. L. (2010). The Contribution of Blood Lactate to Brain Energy Metabolism in Humans Measured by Dynamic ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Journal of Neuroscience*, 30(42), 13983–13991.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2040-10.2010>

Bourdeaux, C. P., & Brown, J. M. (2011). Randomized Controlled Trial Comparing the

Effect of 8.4% Sodium Bicarbonate and 5% Sodium Chloride on Raised Intracranial Pressure after Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*, 15(1), 42–45.

<https://doi.org/10.1007/s12028-011-9512-0>

Bucher, J., & Koyfman, A. (2015). Intubation of the Neurologically Injured Patient. *The*

Journal of Emergency Medicine, 49(6), 920–927.

<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.078>

Cardoso, E. R., Rowan, J. O., & Galbraith, S. (1983). Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *Journal of neurosurgery*, 59(5), 817–821.

<https://doi.org/10.3171/jns.1983.59.5.0817>

Cariou, A., Payen, J.-F., Asehnoune, K., Audibert, G., Botte, A., Brissaud, O., Debaty, G., Deltour, S., Deye, N., Engrand, N., Francony, G., Legriel, S., Levy, B., Meyer, P., Orban, J.-C., Renolleau, S., Vigué, B., de Saint Blanquat, L., Mathien, C., & Velly, L. (2018). Targeted temperature management in the ICU: Guidelines from a French expert panel. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 37(5), 481–491.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.06.003>

Carlson, A. P., Abbas, M., Alunday, R. L., Qeadan, F., & Shuttleworth, C. W. (2019). Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial. *Journal of Neurosurgery*, 130(5), 1513–1519.

<https://doi.org/10.3171/2017.12.jns171665>

Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R., Harris, O. A., Kissoon, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J., Wright, D. W., & Ghajar, J. (2016). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition.

Neurosurgery, 80(1), 6–15. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001432>

Changa, A. R., Czeisler, B. M., & Lord, A. S. (2019). Management of Elevated Intracranial Pressure: a Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(12).

<https://doi.org/10.1007/s11910-019-1010-3>

- Chieragato, A., Tanfani, A., Compagnone, C., Pascarella, R., Targa, L., & Fainardi, E. (2007). Cerebral blood flow in traumatic contusions is predominantly reduced after an induced acute elevation of cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery*, *60*(1), 115–123. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249194.76527.28>
- Chui, J., Mariappan, R., Mehta, J., Manninen, P., & Venkatraghavan, L. (2014). Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, *61*(4), 347–356. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0118-9>
- Clifton, G. L., Miller, E. R., Choi, S. C., & Levin, H. S. (2002). Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Critical care medicine*, *30*(4), 739–745. <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00003>
- Cohen, L., Athaide, V., Wickham, M. E., Doyle-Waters, M. M., Rose, N. G. W., & Hohl, C. M. (2015). The Effect of Ketamine on Intracranial and Cerebral Perfusion Pressure and Health Outcomes: A Systematic Review. *Annals of Emergency Medicine*, *65*(1), 43-51.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.06.018>
- Colton, K., Yang, S., Hu, P. F., Chen, H. H., Bonds, B., Stansbury, L. G., Scalea, T. M., & Stein, D. M. (2014). Pharmacologic Treatment Reduces Pressure Times Time Dose and Relative Duration of Intracranial Hypertension. *Journal of Intensive Care Medicine*, *31*(4), 263–269. <https://doi.org/10.1177/0885066614555692>
- Consejo de Seguridad Vial (2020). Anuario estadístico de accidentes de tránsito con víctimas en Costa Rica 2018. <https://www.csv.go.cr/estadística>

- Contant, C. F., Valadka, A. B., Gopinath, S. P., Hannay, H. J., & Robertson, C. S. (2001). Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *Journal of neurosurgery*, 95(4), 560–568.
<https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.4.0560>
- Cooper, P. R., Moody, S., Clark, W. K., Kirkpatrick, J., Maravilla, K., Gould, A. L., & Drane, W. (1979). Dexamethasone and severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 51(3), 307–316. <https://doi.org/10.3171/jns.1979.51.3.0307>
- Cork, R. C., Weiss, J. L., Hameroff, S. R., & Bentley, J. (1984). Fentanyl preloading for rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 63(1), 60–64.
- Cottrell, J. E., Hartung, J., Giffin, J. P., & Shwiry, B. (1983). Intracranial and hemodynamic changes after succinylcholine administration in cats. *Anesthesia and analgesia*, 62(11), 1006–1009.
- Crompton M. R. (1971). Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain: a journal of neurology*, 94(1), 165–172. <https://doi.org/10.1093/brain/94.1.165>
- Curley, G., Kavanagh, B. P., & Laffey, J. G. (2010). Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Critical care medicine*, 38(5), 1348–1359.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b>
- Czosnyka, M., & Pickard, J. D. (2004). Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(6), 813–821.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033126>

- Czosnyka, M., Smielewski, P., Timofeev, I., Lavinio, A., Guazzo, E., Hutchinson, P., & Pickard, J. D. (2007). Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurgical focus*, 22(5), E10. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.11>
- Dagal, A., & Lam, A. M. (2009). Cerebral autoregulation and anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 22(5), 547–552. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e32833020be>
- Dahlgren, N., & Messeter, K. (1981). Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia*, 36(11), 1022–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1981.tb08676.x>
- Davson, H., Hollingsworth, G., & Segal, M. B. (1970). The Mechanism of Drainage of THE Cerebrospinal Fluid. *Brain*, 93(4), 665–678. <https://doi.org/10.1093/brain/93.4.665>
- de Nadal, M., Munar, F., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Garnacho, A., & Rosselló, J. (2000). Cerebral Hemodynamic Effects of Morphine and Fentanyl in Patients with Severe Head Injury. *Anesthesiology*, 92(1), 11–11. <https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00008>
- Della Torre, V., Badenes, R., Corradi, F., Racca, F., Lavinio, A., Matta, B., Bilotta, F., & Robba, C. (2017). Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it?. *Journal of thoracic disease*, 9(12), 5368–5381. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.03>
- Dietrich, W. D., & Bramlett, H. M. (2010). The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 7(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.10.015>

Diringer, M. N., Yundt, K., Videen, T. O., Adams, R. E., Zazulia, A. R., Deibert, E., Aiyagari, V., Dacey, R. G., Jr, Grubb, R. L., Jr, & Powers, W. J. (2000). No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 92(1), 7–13.

<https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.1.0007>

Dixon-Woods, M., Cavers, D., Agarwal, S., Annandale, E., Arthur, A., Harvey, J., Hsu, R., Katbamna, S., Olsen, R., Smith, L., Riley, R., & Sutton, A. J. (2006). Conducting a critical interpretive synthesis of the literature on access to healthcare by vulnerable groups. *BMC Medical Research Methodology*, 6, 1–13. [https://doi.org/10.1186/1471-](https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-35)

[2288-6-35](https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-35)

Donnelly, J., Budohoski, K. P., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2016). Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. *Critical Care*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1293-6>

Dreier, J. P. (2011). The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature Medicine*, 17(4), 439–447.

<https://doi.org/10.1038/nm.2333>

Drummond, J. C., Dao, A. V., Roth, D. M., Cheng, C.-R., Atwater, B. I., Minokadeh, A., Pasco, L. C., & Patel, P. M. (2008). Effect of Dexmedetomidine on Cerebral Blood Flow Velocity, Cerebral Metabolic Rate, and Carbon Dioxide Response in Normal Humans. *Anesthesiology*, 108(2), 225–232.

<https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299576.00302.4c>

- Duffy, C. M., & Matta, B. F. (2000). Sevoflurane and Anesthesia for Neurosurgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 12(2), 128–140. <https://doi.org/10.1097/00008506-200004000-00012>
- Dungan, K. M., Braithwaite, S. S., & Preiser, J. C. (2009). Stress hyperglycaemia. *Lancet* (London, England), 373(9677), 1798–1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
- Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. (2004). *The Lancet*, 364(9442), 1321–1328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17188-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17188-2)
- Ellingsen, I., Hauge, A., Nicolaysen, G., Thoresen, M., & Walløe, L. (1987). Changes in human cerebral blood flow due to step changes in PAO₂ and PACO₂. *Acta Physiologica Scandinavica*, 129(2), 157–163. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1987.tb08054.x>
- Enevoldsen, E. M., & Jensen, F. T. (1978). Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 48(5), 689–703. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.48.5.0689>
- Engelhard, K., & Werner, C. (2006). Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19(5), 504–508. <https://doi.org/10.1097/01.aco.0000245275.76916.87>

Ennis, K. M., & Brophy, G. M. (2011). Management of Intracranial Hypertension: Focus on Pharmacologic Strategies. *AACN Advanced Critical Care*, 22(3), 177–182.

<https://doi.org/10.4037/nci.0b013e318214564b>

Erdman, M. J., Doepker, B. A., Gerlach, A. T., Phillips, G. S., Elijevich, L., & Jones, G. M. (2014). A Comparison of Severe Hemodynamic Disturbances Between

Dexmedetomidine and Propofol for Sedation in Neurocritical Care Patients. *Critical Care Medicine*, 42(7), 1696–1702. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000328>

Farag, E., Kot, M., Podolyak, A., Argalious, M., Deogaonkar, M., Mascha, E. J., Xu, Z., Katzan, I., & Ebrahim, Z. (2017). The relative effects of dexmedetomidine and propofol on cerebral blood flow velocity and regional brain oxygenation. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(11), 732–739.

<https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000662>

Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. (2005). *The Lancet*, 365(9475), 1957–1959. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66552-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66552-x)

Firestone, L. L., Gyulai, F., Mintun, M., Adler, L. J., Urso, K., & Winter, P. M. (1996). Human Brain Activity Response to Fentanyl Imaged by Positron Emission Tomography.

Anesthesia & Analgesia, 82(6), 1247–1251. <https://doi.org/10.1097/00000539-199606000-00025>

Fletcher, R., & Jonson, B. (1984). Dead-space and the single breath test for carbon dioxide during anaesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration. *British journal of anaesthesia*, 56(2), 109–119.

<https://doi.org/10.1093/bja/56.2.109>

Flower, O., & Hellings, S. (2012). Sedation in Traumatic Brain Injury. *Emergency Medicine International*, 2012, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2012/637171>

Fortune, J. B., Feustel, P. J., deLuna, C., Graca, L., Hasselbarth, J., & Kupinski, A. M. (1995). Cerebral blood flow and blood volume in response to O₂ and CO₂ changes in normal humans. *The Journal of trauma*, 39(3), 463–472.

<https://doi.org/10.1097/00005373-199509000-00012>

Franks, N. P. (2008). General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(5), 370–386.

<https://doi.org/10.1038/nrn2372>

Freeman W. D. (2015). Management of Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(5 Neurocritical Care), 1299–1323.

<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000235>

Froese, L., Dian, J., Batson, C., Gomez, A., Unger, B., & Zeiler, F. A. (2020).

Cerebrovascular Response to Propofol, Fentanyl, and Midazolam in Moderate/Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Systematic Review of the Human and Animal Literature. *Neurotrauma Reports*, 1(1), 100–112.

<https://doi.org/10.1089/neur.2020.0040>

- Gardner, Albert E.; Dannemiller, Francis J.; Dean, D. (1972). Intracranial Cerebrospinal Fluid Pressure in Man During Ketamine Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, 51 (5), 741-745.
- Gelb, A. W., Craen, R. A., Rao, G. S., Reddy, K. R., Megyesi, J., Mohanty, B., Dash, H. H., Choi, K. C., & Chan, M. T. (2008). Does hyperventilation improve operating condition during supratentorial craniotomy? A multicenter randomized crossover trial. *Anesthesia and analgesia*, 106(2), .
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000295804.41688.8a>
- Gerlach, A. T., Dasta, J. F., Steinberg, S., Martin, L. C., & Cook, C. H. (2009). A new dosing protocol reduces dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill surgical patients. *Journal of Critical Care*, 24(4), 568–574.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.05.015>
- Ghosh, A., Elwell, C., & Smith, M. (2012). Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adults. *Anesthesia & Analgesia*, 115(6), 1373-1383.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31826dd6a6>
- Gibbs, J. (1972). The Effect of Intravenous Ketamine on Cerebrospinal Fluid Pressure. *British Journal of Anaesthesia*, 44(12), 1298–1302.
<https://doi.org/10.1093/bja/44.12.1298>
- Godoy, D. A., Di Napoli, M., Biestro, A., & Lenhardt, R. (2012). Perioperative Glucose Control in Neurosurgical Patients. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/690362>

- Godoy, D. A., Behrouz, R., & Di Napoli, M. (2016). Glucose control in acute brain injury. *Current Opinion in Critical Care*, 1. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000292>
- Godoy, D. A., Videtta, W., & Di Napoli, M. (2017). Practical Approach to Posttraumatic Intracranial Hypertension According to Pathophysiologic Reasoning. *Neurologic clinics*, 35(4), 613–640. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.06.002>
- Gotoh, J., Kuang, T.-Y., Nakao, Y., Cohen, D. M., Melzer, P., Itoh, Y., Pak, H., Pettigrew, K., & Sokoloff, L. (2001). Regional differences in mechanisms of cerebral circulatory response to neuronal activation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 280(2), H821–H829. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.2.h821>
- Gregers, M. C. T., Mikkelsen, S., Lindvig, K. P., & Brøchner, A. C. (2020). Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocritical Care*, 33(1), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00975-7>
- Haddad, S. H., & Arabi, Y. M. (2012). Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-12>
- Haigh, J. D., Nemoto, E. M., DeWolf, A. M., & Bleyaert, A. L. (1986). Comparison of the effects of succinylcholine and atracurium on intracranial pressure in monkeys with intracranial hypertension. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33(4), 421–426. <https://doi.org/10.1007/bf03010965>

- Halldin, M., & Wåhlin, Å. (1959). Effect of succinylcholine on the intraspinal fluid pressure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 3(4), 155–161. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1959.tb00015.x>
- Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *Journal of Applied Physiology*, 100(3), 1059–1064. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00954.2005>
- Hans, P., & Bonhomme, V. (2006). Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19(5), 498–503. <https://doi.org/10.1097/01.aco.0000245274.69292.ad>
- Hansen, T. D., Warner, D. S., Todd, M. M., & Vust, L. J. (1989). The Role of Cerebral Metabolism in Determining the Local Cerebral Blood Flow Effects of Volatile Anesthetics: Evidence for Persistent Flow-Metabolism Coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 9(3), 323–328. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1989.50>
- Hermanides, J., Plummer, M. P., Finnis, M., Deane, A. M., Coles, J. P., & Menon, D. K. (2018). Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1883-y>
- Hertle, D. N., Dreier, J. P., Woitzik, J., Hartings, J. A., Bullock, R., Okonkwo, D. O., Shutter, L. A., Vidgeon, S., Strong, A. J., Kowoll, C., Dohmen, C., Diedler, J., Veltkamp, R., Bruckner, T., Unterberg, A. W., & Sakowitz, O. W. (2012). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*, 135(8), 2390–2398. <https://doi.org/10.1093/brain/aws152>

- Himmelseher, S., & Durieux, M. E. (2005). Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury? *Anesthesia & Analgesia*, 101(2), 524–534.
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000160585.43587.5b>
- Hirsch, N., & Taylor, C. (2013). Pharmacological and pathological modulation of cerebral physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 14(9), 401–406.
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2013.05.017>
- Hirzallah, M. I., & Choi, H. A. (2016). The Monitoring of Brain Edema and Intracranial Hypertension. *Journal of Neurocritical Care*, 9(2), 92–104.
<https://doi.org/10.18700/jnc.160093>
- Hoefnagel, A. L., Rajan, S., Martin, A., Mahendra, V., Knutson, A. K., Uejima, J. L., Kositratna, G., Weller, M., Yang, H., Ahuja, S., Bailey, C., & Bebawy, J. F. (2019). Cognitive Aids for the Diagnosis and Treatment of Neuroanesthetic Emergencies: Consensus Guidelines on Behalf of the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care (SNACC) Education Committee. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 31(1), 7–17. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000551>
- Hood, V. L., & Tannen, R. L. (1998). Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *The New England journal of medicine*, 339(12), 819–826.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199809173391207>
- Hudak, A. M., Peng, L., Marquez de la Plata, C., Thottakara, J., Moore, C., Harper, C., McColl, R., Babcock, E., & Diaz-Arrastia, R. (2014). Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: Assessment with FLAIR and DWI

imaging. *Brain Injury*, 28(12), 1602–1609.

<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.936039>

Hui, J., Feng, J., Tu, Y., Zhang, W., Zhong, C., Liu, M., Wang, Y., Long, L., Chen, L., Liu, J., Mou, C., Qiu, B., Huang, X., Huang, Q., Zhang, N., Yang, X., Yang, C., Li, L., Ma, R., ... Jiang, J. (2021). Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): A multicenter randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*, 32, 100732.

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100732>

Humble, S. S., Wilson, L. D., Leath, T. C., Marshall, M. D., Sun, D. Z., Pandharipande, P. P., & Patel, M. B. (2016). ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 30(10), 1266–1270.

<https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1187289>

Instituto Nacional de Estadística y Censos-INEC (2019). Defunciones. 2018. Mortalidad general, materna, infantil, neonatal y fetal. Datos definitivos.

<https://www.inec.cr/poblacion/defunciones>

James, S. L., Theadom, A., Ellenbogen, R. G., Bannick, M. S., Montjoy-Venning, W., Lucchesi, L. R., Abbasi, N., Abdulkader, R., Abraha, H. N., Adsuar, J. C., Afarideh, M., Agrawal, S., Ahmadi, A., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Akseer, N., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 56–87. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30415-0)

- Jin, J., Gong, K., Zou, X., Wang, R., Lin, Q., & Chen, J. (2013). The blockade of NMDA receptor ion channels by ketamine is enhanced in developing rat cortical neurons. *Neuroscience Letters*, 539, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.034>
- Joannes-boyau, O., Roquilly, A., Constantin, J.-M., Duracher-Gout, C., Dahyot-Fizelier, C., Langeron, O., Legrand, M., Mirek, S., Mongardon, N., Mrozek, S., Muller, L., Orban, J.-C., Virat, A., & Leone, M. (2020). Choice of fluid for critically ill patients: An overview of specific situations. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39(6), 837–845. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.003>
- Johnston, A. J., Steiner, L. A., Chatfield, D. A., Coles, J. P., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G., Menon, D. K., & Gupta, A. K. (2004). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine and norepinephrine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive care medicine*, 30(5), 791–797. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2155-7>
- Johnston, A. J., Steiner, L. A., Coles, J. P., Chatfield, D. A., Fryer, T. D., Smielewski, P., Hutchinson, P. J., O'Connell, M. T., Al-Rawi, P. G., Aigbirihio, F. I., Clark, J. C., Pickard, J. D., Gupta, A. K., & Menon, D. K. (2005). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Critical care medicine*, 33(1), 189–257. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000149837.09225.bd>
- Jones, G. M., Bode, L., Riha, H., & Erdman, M. J. (2016). Safety of Continuous Peripheral Infusion of 3% Sodium Chloride Solution in Neurocritical Care Patients. *American Journal of Critical Care*, 26(1), 37–42. <https://doi.org/10.4037/ajcc2017439>

- Jones, A. K. P., Friston, K. J., Qi, L. Y., Harris, M., Cunningham, V. J., Jones, T., Feinman, C., & Frackowiak, R. S. J. (1991). Sites of action of morphine in the brain. *The Lancet*, 338(8770), 825. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90717-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90717-4)
- Juhász, M., Molnár, L., Fülesdi, B., Végh, T., Páll, D., & Molnár, C. (2019). Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO₂ reactivity. *BMC Anesthesiology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0784-9>
- Kaisti, K. K., Långsjö, J. W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipilä, H., Teräs, M., Hinkka, S., Metsähonkala, L., & Scheinin, H. (2003). Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*, 99(3), 603–613. <https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00015>
- Kavanagh, B. P., & McCowen, K. C. (2010). Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *The New England journal of medicine*, 363(26), 2540–2546. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001115>
- Kawaguchi, M., Sakamoto, T., Ohnishi, H., Karasawa, J., & Furuya, H. (1996). Preoperative Predictors of Reduction in Arterial Blood Pressure Following Dural Opening During Surgical Evacuation of Acute Subdural Hematoma. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 8(2), 117–122. <https://doi.org/10.1097/00008506-199604000-00003>
- Kety, S. S., & Schmidt, C. F. (1948). The Nitrous Oxide method for the quantitative determination of Cerebral Blood Flow in Man: theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation*, 27(4), 476–483. <https://doi.org/10.1172/jci101994>

- Kinoshita, K. (2016). Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *Journal of Intensive Care*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0138-3>
- Kirkman, M. A., & Smith, M. (2014). Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/ CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury?. *British journal of anaesthesia*, 112(1), 35–46.
<https://doi.org/10.1093/bja/aet418>
- Koehler, R. C., & Traystman, R. J. (1982). Bicarbonate ion modulation of cerebral blood flow during hypoxia and hypercapnia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 243(1), H33–H40.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1982.243.1.h33>
- Koenig, M. A., Bryan, M., Lewin, J. L., Mirski, M. A., Geocadin, R. G., & Stevens, R. D. (2008). Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*, 70(13), 1023–1029. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60>
- Kolenda, H., Gremmelt, A., Rading, S., Braun, U., & Markakis, E. (1996). Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochirurgica*, 138(10), 1193–1199. <https://doi.org/10.1007/bf01809750>
- Kontos, H. A., Raper, A. J., & Patterson, J. L. (1977). Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*, 8(3), 358–360.
<https://doi.org/10.1161/01.str.8.3.358>
- Kontos, H. A., Wei, E. P., Navari, R. M., Levasseur, J. E., Rosenblum, W. I., & Patterson, J. L., Jr. (1978). Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension

and hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 234(4), H371–H383. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1978.234.4.h371>

Kovarik, W. D., Mayberg, T. S., Lam, A. M., Mathisen, T. L., & Winn, H. R. (1994). Succinylcholine Does Not Change Intracranial Pressure, Cerebral Blood Flow Velocity, or the Electroencephalogram in Patients with Neurologic Injury. *Anesthesia & Analgesia*, 78(3), 469-473. <https://doi.org/10.1213/00000539-199403000-00008>

Kramer, C., Freeman, W. D., Larson, J. S., Hoffman-Snyder, C., Wellik, K. E., Demaerschalk, B. M., & Wingerchuk, D. M. (2012). Therapeutic Hypothermia for Severe Traumatic Brain Injury. *The Neurologist*, 18(3), 173–177. <https://doi.org/10.1097/nrl.0b013e318253f8ef>

Kumar, R. G., Kesinger, M. R., Juengst, S. B., Brooks, M. M., Fabio, A., Dams-O'Connor, K., Pugh, M. J., Sperry, J. L., & Wagner, A. K. (2019). Effects of hospital-acquired pneumonia on long-term recovery and hospital resource utilization following moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 88(4), 491–500. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002562>

Kuschinsky, W., & Wahl, M. (1978). Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiological Reviews*, 58(3), 656–689. <https://doi.org/10.1152/physrev.1978.58.3.656>

Lam, A. M., Matta, B. F., Mayberg, T. S., & Strebel, S. (1995). Change in Cerebral Blood Flow Velocity with Onset of EEG Silence during Inhalation Anesthesia in Humans: Evidence of Flow-Metabolism Coupling? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 15(4), 714–717. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1995.88>

- Långsjö, J. W., Kaisti, K. K., Aalto, S., Hinkka, S., Aantaa, R., Oikonen, V., Sipilä, H., Kurki, T., Silvanto, M., & Scheinin, H. (2003). Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*, 99(3), 614–623. <https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00016>
- Lanier, W. L., Milde, J. H., & Michenfelder, J. D. (1986). Cerebral Stimulation Following Succinylcholine in Dogs. *Anesthesiology*, 64(5), 551–559. <https://doi.org/10.1097/00000542-198605000-00003>
- Lara, M., Moll, A., Mas, A., Picado, M. J., Gassent, C., Pomar, J., Llompert-Pou, J. A., Brell, M., Ibáñez, J., & Pérez-Bárcena, J. (2021). Use of diffusion tensor imaging to assess the vasogenic edema in traumatic pericontusional tissue. *Neurocirugía*, 32(4), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.05.002>
- Larrabee, M. G. (2002). Lactate Metabolism and Its Effects on Glucose Metabolism in an Excised Neural Tissue. *Journal of Neurochemistry*, 64(4), 1734–1741. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64041734.x>
- Lassen, N. A. (1959). Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiological Reviews*, 39(2), 183–238. <https://doi.org/10.1152/physrev.1959.39.2.183>
- Lauer, K. K., Connolly, L. A., & Schmeling, W. T. (1997). Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 44(9), 929–933. <https://doi.org/10.1007/bf03011963>
- Lee, J. H., Kelly, D. F., Oertel, M., McArthur, D. L., Glenn, T. C., Vespa, P., Boscardin, W. J., & Martin, N. A. (2001). Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and

metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study.

Journal of Neurosurgery, 95(2), 222–232. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0222>

Leeb-Lundberg, F., Snowman, A., & Olsen, R. W. (1980). Barbiturate receptor sites are coupled to benzodiazepine receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences, 77(12), 7468–7472. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7468>

Lenz, C., Rebel, A., van Ackern, K., Kuschinsky, W., & Waschke, K. F. (1998). Local Cerebral Blood Flow, Local Cerebral Glucose Utilization, and Flow-Metabolism Coupling during Sevoflurane versus Isoflurane Anesthesia in Rats. Anesthesiology, 89(6), 1480–1488. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00026>

Ley, E. J., Singer, M. B., Clond, M. A., Gangi, A., Mirocha, J., Bukur, M., Brown, C. V., & Salim, A. (2011). Elevated Admission Systolic Blood Pressure After Blunt Trauma Predicts Delayed Pneumonia and Mortality. Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care, 71(6), 1689–1693. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31823cc5df>

Li, J., & Jiang, J. (2012). Chinese Head Trauma Data Bank: Effect of Hyperthermia on the Outcome of Acute Head Trauma Patients. Journal of Neurotrauma, 29(1), 96–100. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1753>

Li, J., Gelb, A. W., Flexman, A. M., Ji, F., & Meng, L. (2016). Definition, evaluation, and management of brain relaxation during craniotomy. British journal of anaesthesia, 116(6), 759–769. <https://doi.org/10.1093/bja/aew096>

List, W. F., Crumrine, R. S., Cascorbi, H. F., & Weiss, M. H. (1972). Increased Cerebrospinal Fluid Pressure after Ketamine. Anesthesiology, 36(1), 98–99. <https://doi.org/10.1097/00000542-197201000-00023>

- Lockey, D. J., Crewdson, K., Davies, G., Jenkins, B., Klein, J., Laird, C., Mahoney, P. F., Nolan, J., Pountney, A., Shinde, S., Tighe, S., Russell, M. Q., Price, J., & Wright, C. (2017). AAGBI: Safer pre-hospital anaesthesia 2017. *Anaesthesia*, 72(3), 379–390. <https://doi.org/10.1111/anae.13779>
- Lucas, S.-M., Rothwell, N. J., & Gibson, R. M. (2006). The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*, 147(S1), S232–S240. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706400>
- Lump, D., & Moyer, M. (2014). Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Severe Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(11). <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0494-0>
- Luthra, A., Bhaire, V., Panda, N., Chauhan, R., Rajappa, D., & Bhagat, H. (2019). Effect of combination of ketamine and propofol (ketofol) on cerebral oxygenation in neurosurgical patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Anesthesia: Essays and Researches*, 13(4), 643. https://doi.org/10.4103/aer.aer_119_19
- Ma, K., & Bebawy, J. F. (2021). Optimal Hemodynamic Parameters for Brain-injured Patients in the Clinical Setting. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000752>
- Maas, A., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Büki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A. C., Ercole, A., ... InTBIR Participants and Investigators (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The*

Lancet. Neurology, 16(12), 987–1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)

Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1387), 1155–1163. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0471>

Maheswari, N., Panda, N. B., Mahajan, S., Luthra, A., Pattnaik, S., Bhatia, N., Karthigeyan, M., Kalaria, N., Chauhan, R., Soni, S., Jangra, K., & Bhagat, H. (2021). Ketofol as an Anesthetic Agent in Patients With Isolated Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000774>

Mangat, H. S., Wu, X., Gerber, L. M., Schwarz, J. T., Fakhar, M., Murthy, S. B., Stieg, P. E., Ghajar, J., & Härtl, R. (2019). Hypertonic Saline is Superior to Mannitol for the Combined Effect on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure Burdens in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*, 86(2), 221–230. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz046>

Marion, D. W., Darby, J., & Yonas, H. (1991). Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *Journal of Neurosurgery*, 74(3), 407–414. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.3.0407>

Marklund, N. (2017). The Neurological Wake-up Test—A Role in Neurocritical Care Monitoring of Traumatic Brain Injury Patients? *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00540>

- Mascia, L., Grasso, S., Fiore, T., Bruno, F., Berardino, M., & Ducati, A. (2005). Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Medicine*, 31(3), 373–379. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2491-2>
- Mascia, L., Zavala, E., Bosma, K., Pasero, D., Decaroli, D., Andrews, P., Isnardi, D., Davi, A., Arguis, M. J., Berardino, M., Ducati, A., & Brain IT group (2007). High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Critical care medicine*, 35(8), 1815–1820. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000275269.77467.DF>
- Matta, B. F., & Lam, A. M. (1995). Nitrous Oxide Increases Cerebral Blood Flow Velocity During Pharmacologically Induced EEG Silence in Humans. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 7(2), 89–93. <https://doi.org/10.1097/00008506-199504000-00003>
- McCall, M., Jeejeebhoy, K., Pencharz, P., & Moulton, R. (2003). Effect of neuromuscular blockade on energy expenditure in patients with severe head injury. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(1), 27–35. <https://doi.org/10.1177/014860710302700127>
- McCauley, S. R., Wilde, E. A., Moretti, P., MacLeod, M. C., Pedroza, C., Drever, P., Fourwinds, S., Frisby, M. L., Beers, S. R., Scott, J. N., Hunter, J. V., Traipe, E., Valadka, A. B., Okonkwo, D. O., Zygun, D. A., Puccio, A. M., & Clifton, G. L. (2013). Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury: III. Criterion-Related Validity

and Sensitivity to Change in the NABIS Hypothermia-II Clinical Trial. *Journal of Neurotrauma*, 30(17), 1506–1511. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2925>

McCulloch, T. J., Visco, E., & Lam, A. M. (2000). Graded Hypercapnia and Cerebral Autoregulation during Sevoflurane or Propofol Anesthesia. *Anesthesiology*, 93(5), 1205–1209. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00012>

McGuire, G., Crossley, D., Richards, J., & Wong, D. (1997). Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Critical Care Medicine*, 25(6), 1059–1062. <https://doi.org/10.1097/00003246-199706000-00025>

Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in Neurosciences*, 36(10), 587–597. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>

Michinaga, S., & Koyama, Y. (2015). Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 9949–9975. <https://doi.org/10.3390/ijms16059949>

Mielck, F., Stephan, H., Weyland, A., & Sonntag, H. (1999). Effects of One Minimum Alveolar Anesthetic Concentration Sevoflurane on Cerebral Metabolism, Blood Flow, and CO₂ Reactivity in Cardiac Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 89(2), 364–369. <https://doi.org/10.1097/00000539-199908000-00022>

Moheet A., Lovett M., Qualls, S., & Rajajee, V. (2019). Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation. *Neurocritical Care*, <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00812-6>

- Morii, S., Ngai, A. C., Ko, K. R., & Winn, H. R. (1987). Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow: effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(1), H165–H175. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1987.253.1.h165>
- Mrozek, S., Gobin, J., Constantin, J.-M., Fourcade, O., & Geeraerts, T. (2020). Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39(4), 519–530. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.06.016>
- Mrozek, S., Vardon, F., & Geeraerts, T. (2012). Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiology research and practice*, 2012, 989487. <https://doi.org/10.1155/2012/989487>
- Muench, E., Bauhuf, C., Roth, H., Horn, P., Phillips, M., Marquetant, N., Quintel, M., & Vajkoczy, P. (2005). Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation*. *Critical Care Medicine*, 33(10), 2367–2372. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000181732.37319.df>
- Muizelaar, J. P., Marmarou, A., Ward, J. D., Kontos, H. A., Choi, S. C., Becker, D. P., Gruemer, H., & Young, H. F. (1991). Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *Journal of Neurosurgery*, 75(5), 731–739. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.5.0731>
- Murray, G. D., Butcher, I., McHugh, G. S., Lu, J., Mushkudiani, N. A., Maas, A. I. R., Marmarou, A., & Steyerberg, E. W. (2007). Multivariable Prognostic Analysis in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. *Journal of Neurotrauma*, 24(2), 329–337. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.0035>

- Nemer, S. N., Caldeira, J. B., Santos, R. G., Guimarães, B. L., Garcia, J. M., Prado, D., Silva, R. T., Azeredo, L. M., Faria, E. R., & Souza, P. C. (2015). Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Journal of critical care*, 30(6), 1263–1266. <https://doi.org/10.1016/j.icrc.2015.07.019>
- Neto, A. S., Simonis, F. D., Barbas, C. S. V., Biehl, M., Determann, R. M., Elmer, J., Friedman, G., Gajic, O., Goldstein, J. N., Linko, R., Pinheiro de Oliveira, R., Sundar, S., Talmor, D., Wolthuis, E. K., Gama de Abreu, M., Pelosi, P., & Schultz, M. J. (2015). Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, 43(10), 2155–2163. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001189>
- NICE-SUGAR Study Investigators. (2012). Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 367(12), 1108–1118. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1204942>
- Oddo, M., & Citerio, G. (2016). ARDS in the brain-injured patient: what's different?. *Intensive care medicine*, 42(5), 790–793. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4298-3>
- Oddo, M., Levine, J. M., Frangos, S., Maloney-Wilensky, E., Carrera, E., Daniel, R. T., Levivier, M., Magistretti, P. J., & LeRoux, P. D. (2012). Brain Lactate Metabolism in Humans With Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 43(5), 1418–1421. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.648568>

- Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P., Cecconi, M., Geeraerts, T., Martin-Loeches, I., Quintard, H., Taccone, F. S., Geocadin, R. G., Hemphill, C., Ichai, C., Menon, D., Payen, J.-F., Perner, A., Smith, M., Suarez, J., ... Citerio, G. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Medicine*, 44(4), 449–463. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z>
- Orser, B. A., Pennefather, P. S., & MacDonald, J. F. (1997). Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology*, 86(4), 903–917. <https://doi.org/10.1097/00000542-199704000-00021>
- Osuka, A., Uno, T., Nakanishi, J., Hinokiyama, H., Takahashi, Y., & Matsuoka, T. (2013). Energy expenditure in patients with severe head injury: Controlled normothermia with sedation and neuromuscular blockade. *Journal of Critical Care*, 28(2), 218.e9–218.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.05.012>
- Papazian, L., Albanese, J., Thirion, X., Perrin, G., Durbec, O., & Martin, C. (1993). Effect of Bolus Doses of Midazolam on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure in Patients with Severe Head Injury. *British Journal of Anaesthesia*, 71(2), 267–271. <https://doi.org/10.1093/bja/71.2.267>
- Pasternak, J. J., & Lanier, W. L. (2010). Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients? *Current Opinion in Anaesthesiology*, 23(5), 544–550. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e32833e1520>
- Patanwala, A. E., Erstad, B. L., Roe, D. J., & Sakles, J. C. (2016). Succinylcholine Is Associated with Increased Mortality When Used for Rapid Sequence Intubation of

Severely Brain Injured Patients in the Emergency Department. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(1), 57–63.

<https://doi.org/10.1002/phar.1683>

Pegoli, M., Zurlo, Z., & Bilotta, F. (2020). Temperature management in acute brain injury: A systematic review of clinical evidence. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 197, 106165. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106165>

Perkins, Z. B., Wittenberg, M. D., Nevin, D., Lockey, D. J., & O'Brien, B. (2013). The relationship between head injury severity and hemodynamic response to tracheal intubation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(4), 1074–1080.

<https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182827305>

Petersen, K. D., Landsfeldt, U., Cold, G. E., Petersen, C. B., Mau, S., Hauerberg, J., Holst, P., & Olsen, K. S. (2003). Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamic in Patients with Cerebral Tumors. *Anesthesiology*, 98(2), 329–336.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200302000-00010>

Petgrave-Pérez, A., Padilla, J. I., Díaz, J., Chacón, R., Chaves, C., Torres, H., & Fernández, J. (2016). Perfil epidemiológico del traumatismo craneoencefálico en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia durante el período 2007 a 2012. *Neurocirugía*, 27(3), 112–120.

<https://doi.org/10.1016/j.neucir.2015.10.003>

Pérez, C. A., & Figueroa, S. A. (2017). Complication Rates of 3% Hypertonic Saline Infusion Through Peripheral Intravenous Access. *The Journal of neuroscience*

nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 49(3), 191–195. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000286>

Picetti, E., Pelosi, P., Taccone, F. S., Citerio, G., Mancebo, J., & Robba, C. (2020). VENTILatOry strategies in patients with severe traumatic brain injury: the VENTILO Survey of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02875-w>

Prabhakar, H., Sandhu, K., Bhagat, H., Durga, P., & Chawla, R. (2014). Current concepts of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 30(3), 318–327. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.137260>

Preckel, B., & Bolten, J. (2005). Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 19(3), 331–348. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.01.003>

Preethi, J., Bidkar, P. U., Cherian, A., Dey, A., Srinivasan, S., Adinarayanan, S., & Ramesh, A. S. (2019). Comparison of total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia on brain relaxation, intracranial pressure, and hemodynamics in patients with acute subdural hematoma undergoing emergency craniotomy: a randomized control trial. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 47(3), 831–837. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01249-4>

Price, J., Sandbach, D. D., Ercole, A., Wilson, A., & Barnard, E. B. G. (2020). End-tidal and arterial carbon dioxide gradient in serious traumatic brain injury after prehospital

emergency anaesthesia: a retrospective observational study. *Emergency Medicine Journal*, 37(11), 674–679. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2019-209077>

Prielipp, R. C., Wall, M. H., Tobin, J. R., Groban, L., Cannon, M. A., Fahey, F. H., Gage, H. D., Stump, D. A., James, R. L., Bennett, J., & Butterworth, J. (2002).

Dexmedetomidine-Induced Sedation in Volunteers Decreases Regional and Global Cerebral Blood Flow. *Anesthesia & Analgesia*, 95(4), 1052–1059.

<https://doi.org/10.1097/00000539-200210000-00048>

Quintard, H., Patet, C., Suys, T., Marques-Vidal, P., & Oddo, M. (2015). Normobaric hyperoxia is associated with increased cerebral excitotoxicity after severe traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 22(2), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0062-0>

Rao, V., Klepstad, P., Losvik, O. K., & Solheim, O. (2013). Confusion with cerebral perfusion pressure in a literature review of current guidelines and survey of clinical practice. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-78>

Rizoli, S. B., Jaja, B. N. R., Di Battista, A. P., Rhind, S. G., Neto, A. C., da Costa, L., Inaba, K., da Luz, L. T., Nascimento, B., Perez, A., Baker, A. J., & de Oliveira Manoel, A. L. (2017). Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study. *Critical Care*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1620-6>

Robba, C., Reborá, P., Banzato, E., Wieggers, E. J. A., Stocchetti, N., Menon, D. K., Citerio, G., Åkerlund, C., Nelson, D., Amrein, K., Nyirádi, J., Andelic, N., Andreassen, L., Anke, A., Audibert, G., Azouvi, P., Azzolini, M. L., Beretta, L., Calvi, M. R., ... Zeiler,

F. A. (2020). Incidence, Risk Factors, and Effects on Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Traumatic Brain Injury. *Chest*, 158(6), 2292–2303. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.064>

Robertson, C. S., Hannay, H. J., Yamal, J. M., Gopinath, S., Goodman, J. C., Tilley, B. C., Epo Severe TBI Trial Investigators, Baldwin, A., Rivera Lara, L., Saucedo-Crespo, H., Ahmed, O., Sadasivan, S., Ponce, L., Cruz-Navarro, J., Shahin, H., Aisiku, I. P., Doshi, P., Valadka, A., Neipert, L., Waguspack, J. M., ... Swank, P. (2014). Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312(1), 36–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6490>

Roquilly, A., Loutrel, O., Cinotti, R., Rosenczweig, E., Flet, L., Mahe, P. J., Dumont, R., Marie Chupin, A., Peneau, C., Lejus, C., Blanloeil, Y., Volteau, C., & Asehnoune, K. (2013). Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Critical Care*, 17(2), R77. <https://doi.org/10.1186/cc12686>

Rossi, S., Picetti, E., Zoerle, T., Carbonara, M., Zanier, E. R., & Stocchetti, N. (2018). Fluid Management in Acute Brain Injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(11). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0885-8>

Russo, H., Bressolle, F., & Duboin, M.-P. (1997). Pharmacokinetics of High-dose Thiopental in Pediatric Patients with Increased Intracranial Pressure. *Therapeutic Drug Monitoring*, 19(1), 63–70. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00011>

- Sahuquillo, J., Amoros, S., Santos, A., Poca, M. A., Panzardo, H., Domínguez, L., & Pedraza, S. (2000). Does an increase in cerebral perfusion pressure always mean a better oxygenated brain? A study in head-injured patients. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 76, 457–462. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6346-7_95
- Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. (2007). *New England Journal of Medicine*, 357(9), 874–884. <https://doi.org/10.1056/nejmoa067514>
- Sanfilippo, F., Santonocito, C., Veenith, T., Astuto, M., & Maybauer, M. O. (2014). The Role of Neuromuscular Blockade in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocritical Care*, 22(2), 325–334. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0061-1>
- Saxena, M. K., Taylor, C., Billot, L., Bompont, S., Gowardman, J., Roberts, J. A., Lipman, J., & Myburgh, J. (2015). The Effect of Paracetamol on Core Body Temperature in Acute Traumatic Brain Injury: A Randomised, Controlled Clinical Trial. *PloS one*, 10(12), e0144740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144740>
- Schirmer-Mikalsen, K., Vik, A., Skogvoll, E., Moen, K. G., Solheim, O., & Klepstad, P. (2015). Intracranial Pressure During Pressure Control and Pressure-Regulated Volume Control Ventilation in Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Crossover trial. *Neurocritical Care*, 24(3), 332–341. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0208-8>

- Schlünzen, L., Juul, N., Hansen, K. V., & Cold, G. E. (2011). Regional cerebral blood flow and glucose metabolism during propofol anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(2), 248–255. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02561.x>
- Schlunzen, L., Vafaei, M. S., Cold, G. E., Rasmussen, M., Nielsen, J. F., & Gjedde, A. (2004). Effects of subanaesthetic and anaesthetic doses of sevoflurane on regional cerebral blood flow in healthy volunteers. A positron emission tomographic study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(10), 1268–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00505.x>
- Schomer, K. J., Sebat, C. M., Adams, J. Y., Duby, J. J., Shahlaie, K., & Louie, E. L. (2017). Dexmedetomidine for Refractory Intracranial Hypertension. *Journal of Intensive Care Medicine*, 34(1), 62–66. <https://doi.org/10.1177/0885066616689555>
- Schramm, W. M., Papousek, A., Michalek-Sauberer, A., Czech, T., & Illievich, U. (1998). The Cerebral and Cardiovascular Effects of Cisatracurium and Atracurium in Neurosurgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 86(1), 123–127. <https://doi.org/10.1213/00000539-199801000-00025>
- Schröder, M. L., Muizelaar, J. P., Kuta, A. J., & Choi, S. C. (1996). Thresholds for Cerebral Ischemia after Severe Head Injury: Relationship with Late CT Findings and Outcome. *Journal of Neurotrauma*, 13(1), 17–23. <https://doi.org/10.1089/neu.1996.13.17>

Seifert, T. S., Brassard, P., Jørgensen, T. B., Hamada, A. J., Rasmussen, P., Quistorff, B., Secher, N. H., & Nielsen, H. B. (2009). Cerebral non-oxidative carbohydrate consumption in humans driven by adrenaline. *The Journal of physiology*, 587(1), 285–293. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.162073>

Seyrek, M., Halici, Z., Yildiz, O., & Ulusoy, H. B. (2011). Interaction Between Dexmedetomidine and α -Adrenergic Receptors: Emphasis on Vascular Actions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(5), 856–862. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.06.006>

Shapiro, H. M. (1975). Intracranial Hypertension. *Anesthesiology*, 43(4), 445–471. <https://doi.org/10.1097/00000542-197510000-00010>

Shapiro, H. M. (1985). Barbiturates in Brain Ischaemia. *British Journal of Anaesthesia*, 57(1), 82–95. <https://doi.org/10.1093/bja/57.1.82>

Shapiro, H., Wyte, S., & Harris, A. (1972). Ketamine Anaesthesia in patients with Intracranial Pathology. *British Journal of Anaesthesia*, 44(11), 1200–1204. <https://doi.org/10.1093/bja/44.11.1200>

Sharma, D., Brown, M. J., Curry, P., Noda, S., Chesnut, R. M., & Vavilala, M. S. (2012). Prevalence and Risk Factors for Intraoperative Hypotension During Craniotomy for Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 24(3), 178–184. <https://doi.org/10.1097/ana.0b013e318254fb70>

Sharma, D., Curry, P., & Viernes, D. (2011). Perioperative management of traumatic brain injury. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 1(1), 27. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.79279>

- Shibahashi, K., Sugiyama, K., Okura, Y., Tomio, J., Hoda, H., & Hamabe, Y. (2018). Defining Hypotension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, 120, e667–e674. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.142>
- Sekhon, M. S., McLean, N., Henderson, W. R., Chittock, D. R., & Griesdale, D. E. (2012). Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Critical care (London, England)*, 16(4), R128. <https://doi.org/10.1186/cc11431>
- Sloan, T. B. (2002). Anesthetics and the brain. *Anesthesiology Clinics of North America*, 20(2), 265–292. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(01)00002-5)
- Slupe, A. M., & Kirsch, J. R. (2018). Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(12), 2192–2208. <https://doi.org/10.1177/0271678x18789273>
- Sneyd, J. R., Andrews, C. J. H., & Tsubokawa, T. (2005). Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 94(6), 778–783. <https://doi.org/10.1093/bja/aei141>
- Sookplung, P., Siriussawakul, A., Malakouti, A., Sharma, D., Wang, J., Souter, M. J., Chesnut, R. M., & Vavilala, M. S. (2011). Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury. *Neurocritical care*, 15(1), 46–54. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9448-9>

- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C.-M., Vincent, J.-L., & Rossaint, R. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*, 23(1).
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
- Stachnik, J. (2006). Inhaled anesthetic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63(7), 623–634. <https://doi.org/10.2146/ajhp050460>
- Ståhl, N., Ungerstedt, U., & Nordström, C. H. (2001). Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in severe head injuries. *Intensive care medicine*, 27(7), 1215–1223. <https://doi.org/10.1007/s001340101004>
- Steiner, L. A., Czosnyka, M., Piechnik, S. K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D. K., & Pickard, J. D. (2002). Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Critical care medicine*, 30(4), 733–738.
<https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00002>
- Steiner, L. A., Coles, J. P., Johnston, A. J., Czosnyka, M., Fryer, T. D., Smielewski, P., Chatfield, D. A., Salvador, R., Aigbirhio, F. I., Clark, J. C., Menon, D. K., & Pickard, J. D. (2003). Responses of posttraumatic pericontusional cerebral blood flow and blood volume to an increase in cerebral perfusion pressure. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(11), 1371–1377.
<https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000090861.67713.10>

- Steiner, L. A., Johnston, A. J., Czosnyka, M., Chatfield, D. A., Salvador, R., Coles, J. P., Gupta, A. K., Pickard, J. D., & Menon, D. K. (2004). Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. *Critical care medicine*, 32(4), 1049–1054.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000120054.32845.a6>
- Steiner, L. A., & Andrews, P. J. D. (2006). Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *British Journal of Anaesthesia*, 97(1), 26–38. <https://doi.org/10.1093/bja/ael110>
- Steiner, L. A., & Siegemund, M. (2019). Vasoactive agents to improve brain perfusion. *Current Opinion in Critical Care*, 25(2), 110–116.
<https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000586>
- Stocchetti, N., Protti, A., Lattuada, M., Magnoni, S., Longhi, L., Ghisoni, L., Egidi, M., & Zanier, E. R. (2005). Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(8), 1135–1139. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.041269>
- Sullivan, J. T., Grouper, S., Walker, M. T., Parrish, T. B., McCarthy, R. J., & Wong, C. A. (2006). Lumbosacral Cerebrospinal Fluid Volume in Humans Using Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging. *Anesthesia & Analgesia*, 103(5), 1306–1310. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000240886.55044.47>
- Svedung Wettervik, T. M., Lewén, A., & Enblad, P. (2021). Fine Tuning of Traumatic Brain Injury Management in Neurointensive Care—Indicative Observations and Future Perspectives. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.638132>

- Szaflarski, J. P., Sangha, K. S., Lindsell, C. J., & Shutter, L. A. (2009). Prospective, Randomized, Single-Blinded Comparative Trial of Intravenous Levetiracetam Versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis. *Neurocritical Care*, 12(2), 165–172. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9304-y>
- Temkin, N. R., Dikmen, S. S., Wilensky, A. J., Keihm, J., Chabal, S., & Winn, H. R. (1990). A Randomized, Double-Blind Study of Phenytoin for the Prevention of Post-Traumatic Seizures. *New England Journal of Medicine*, 323(8), 497–502. <https://doi.org/10.1056/nejm199008233230801>
- Thiagarajah, S., Sophie, S., Lear, E., Azar, I., & Frost, E. (1988). Effect of suxamethonium on the ICP of cats with and without thiopentone pretreatment. *British Journal of Anaesthesia*, 60(2), 157–160. <https://doi.org/10.1093/bja/60.2.157>
- Thorup, L., Koch, K. U., Upton, R. N., Østergaard, L., & Rasmussen, M. (2020). Effects of Vasopressors on Cerebral Circulation and Oxygenation: A Narrative Review of Pharmacodynamics in Health and Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(1), 18–28. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000596>
- Tomiyaama, Y., Jansen, K., Brian, J. E., Jr., & Todd, M. M. (1999). Hemodilution, cerebral O₂ delivery, and cerebral blood flow: a study using hyperbaric oxygenation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 276(4), H1190–H1196. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.4.h1190>
- Tomlinson, D. R., & Gardiner, N. J. (2008). Glucose neurotoxicity. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(1), 36–45. <https://doi.org/10.1038/nrn2294>

- Tsai, T.-H., Huang, T.-Y., Kung, S.-S., Su, Y.-F., Hwang, S.-L., & Lieu, A.-S. (2013). Intraoperative intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for predicting surgical outcome in severe traumatic brain injury. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29(10), 540–546. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.01.010>
- Turcant, A., Delhumeau, A., Premel-Cabic, A., Granry, J.-C., Cottineau, C., Six, P., & Allain, P. (1985). Thiopental Pharmacokinetics under Conditions of Long-term Infusion. *Anesthesiology*, 63(1), 50–54. <https://doi.org/10.1097/00000542-198507000-00007>
- Van Aken, H. K., Kampmeier, T. G., Ertmer, C., & Westphal, M. (2012). Fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 25(5), 563–565. <https://doi.org/10.1097/aco.0b013e3283572274>
- Vargas, M. y Bonilla, R. (2006). El trauma cráneo encefálico como causa de muerte violenta en Costa Rica en el año 2004. *Medicina Legal de Costa Rica*, 23(1), 113-128.
- Vavilala, M. S., Lee, L. A., & Lam, A. M. (2002). Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clinics of North America*, 20(2), 247–264. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(01\)00012-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(01)00012-8)
- Wan Hassan, W. M. N., Mohd Nasir, Y., Mohamad Zaini, R. H., & Wan Muhd Shukeri, W. F. (2017). Target-controlled Infusion Propofol Versus Sevoflurane Anaesthesia for Emergency Traumatic Brain Surgery: Comparison of the Outcomes. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 73–82. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.8>

- Wang, X., Ding, X., Tong, Y., Zong, J., Zhao, X., Ren, H., & Li, Q. (2014). Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anesthesia*, 28(6), 821–827.
<https://doi.org/10.1007/s00540-014-1845-3>
- Weigl, W., Milej, D., Janusek, D., Wojtkiewicz, S., Sawosz, P., Kacprzak, M., Gerega, A., Maniewski, R., & Liebert, A. (2016). Application of optical methods in the monitoring of traumatic brain injury: A review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(11), 1825–1843. <https://doi.org/10.1177/0271678x16667953>
- Weinberg, L., Collins, N., Mourik, V. K., Tan, C., & Bellomo, R. (2016). Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World Journal of Critical Care Medicine*, 5(4), 235.
<https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i4.235>
- Werba, A., Klezl, M., Schramm, W., Langenecker, S., Muller, C., Gosch, M., & Spiss, C. K. (1993). The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia*, 48(4), 301–303.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1993.tb06947.x>
- Wiener, J., McIntyre, A., Janzen, S., Mirkowski, M., MacKenzie, H. M., & Teasell, R. (2019). Opioids and cerebral physiology in the acute management of traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Injury*, 33(5), 559–566.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1574328>

- Wilson, M. H. (2016). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(8), 1338–1350. <https://doi.org/10.1177/0271678x16648711>
- Yi, J.-H., & Hazell, A. S. (2006). Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochemistry International*, 48(5), 394–403. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.12.001>
- Zafar, S. N., Millham, F. H., Chang, Y., Fikry, K., Alam, H. B., King, D. R., Velmahos, G. C., & de Moya, M. A. (2011). Presenting Blood Pressure in Traumatic Brain Injury: A Bimodal Distribution of Death. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*, 71(5), 1179–1184. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3182140d38>
- Zampieri, F. G., Machado, F. R., Biondi, R. S., Freitas, F. G. R., Veiga, V. C., Figueiredo, R. C., Lovato, W. J., Amêndola, C. P., Serpa-Neto, A., Paranhos, J. L. R., Guedes, M. A. V., Lúcio, E. A., Oliveira-Júnior, L. C., Lisboa, T. C., Lacerda, F. H., Maia, I. S., Grion, C. M. C., Assunção, M. S. C., ... Manoel, A. L. O. (2021). Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11684>
- Zeiler, F. A., Teitelbaum, J., West, M., & Gillman, L. M. (2014). The Ketamine Effect on ICP in Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care*, 21(1), 163–173. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9950-y>
- Zelaya, F. O., Zois, E., Muller-Pollard, C., Lythgoe, D. J., Lee, S., Andrews, C., Smart, T., Conrod, P., Vennart, W., Williams, S. C. R., Mehta, M. A., & Reed, L. J. (2011). The response to rapid infusion of fentanyl in the human brain measured using pulsed

arterial spin labelling. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 25(2), 163–175. <https://doi.org/10.1007/s10334-011-0293-4>

Zhang, Z., Guo, Q., & Wang, E. (2019). Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence. *Current opinion in anaesthesiology*, 32(5), 568–573. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000764>

Zhao, Z., Wang, D., Jia, Y., Tian, Y., Wang, Y., Wei, Y., Zhang, J., & Jiang, R. (2016). Analysis of the association of fluid balance and short-term outcome in traumatic brain injury. *Journal of the Neurological Sciences*, 364, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.03.007>

Zygun, D. A., Steiner, L. A., Johnston, A. J., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G., Chatfield, D., Kirkpatrick, P. J., Menon, D. K., & Gupta, A. K. (2004). Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 55(4), 877–882. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000137658.14906.e4>

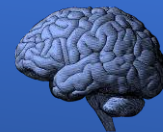
Anexos

Esta página se ha dejado en blanco intencionalmente

Ficha técnica adjunta

Guía de manejo intraoperatorio

Traumatismo craneoencefálico grave



Manejo de la vía aérea

1. Planificación y preparación (fármacos, equipo de intubación, máquina de anestesia encendida y comprobada, AMBU y tanque de O2 funcional, succión funcional)
2. Preoxigenación (desnitrogenación) O2 100% por 3 minutos (Meta EtO2: 86-95% [mínimo])
3. Premedicación: **Fentanilo** 3 µg/kg IV lento
4. Parálisis con inducción simultánea: **Ketamina** 2 mg/kg (hipotenso) IV o **Ketamina** 1 mg/kg + **propofol** 1 mg/kg (normotenso) IV y **Succinilcolina** 1.5-2 mg/kg
5. Posición: paciente debe permanecer con cabecera a 30°, posicionar y mantener inmovilización cervical manual (retirar la parte frontal del collarín cervical)
6. Laringoscopia + intubación (preferiblemente Glidescope® con hoja hiperangulada para no ejercer tracción) inflar balón del TET, conectar al circuito y ventilar para evitar hipercapnia, recolocar cabecera a 30°



Estrategias ventilatorias

Volumen corriente (VC)	6-8 mL/kg (PAFI >150) o 4-6 mL/kg (PAFI <150)
PEEP	5-8 cmH2O, hasta 15 cmH2O en hipoxemia refractaria
Presión meseta	< 30 cmH2O
Modo ventilatorio	PCV-VG causa menos fluctuación de PIC y PaCO2
Meta PaO2	81-100 mmHg (utilizar la menor FiO2 para mantener SpO2 94%, evitar hiperoxemia)
Meta PaCO2	35-38 mmHg (no hiperventilar)
Maniobras de reclutamiento	Evitar su uso de manera rutinaria (utilizar en caso de hipoxemia refractaria bajo monitorización)



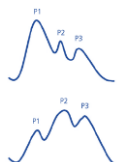
Manejo Hemodinámico

Metas hemodinámicas



- PAS: ≥ 100 mmHg (50-69 años) / ≥ 110 mmHg (15 a 49 y ≥ 70 años)
- PPC 60-70 mmHg (PPC = PAM – PIC)
- Evitar hiper e hipotensión arterial
- Titular soporte vasopresor para mantener PPC (**Fenilefrina**: 0.1-1 µg/kg/min o **Norepinefrina**: 0.01-1.0 µg/kg/min)
- Hemocomponentes: Umbral de transfusión < 7 g/L (> 10 g/L = ningún beneficio)
- Fluidoterapia: Cristaloides para reanimación y mantenimiento (NaCl 0.9% o SEB), No utilizar soluciones hipotónicas con dextrosa (solución mixta o glucosado), no se recomienda utilizar albúmina (4%, 20-25%) para reanimación o mantenimiento.

Mantenimiento anestésico y Monitorización intraoperatoria



- Anestesia general con sevoflurano (mantener concentración para < 1.0 CAM)
- Anestesia intravenosa con Propofol + Fentanilo o Propofol + Ketamina + Fentanilo en infusión continua
- Ambas técnicas se pueden utilizar con seguridad.
- Capnografía (ETCO2)
- Línea arterial (monitorización PA, gases, electrolitos y glicemia)
- Catéter venoso central (fármacos vasoactivos, terapia hiperosmolar y PVC)
- Monitorización de GC/IC/RVS (Accumen IQ/FloTrac) *Opcional
- Sonda urinaria
- Monitor de PIC y PPC (transductor de PA calibrado a nivel del trago)

Control glicémico y temperatura

Mantener glicemia entre 110-180 mg/dL

Hiperglicemia:

Insulina simple IV

181-200: 5 U
201-250: 10 U
251-300: 15 U
301-350: 20 U

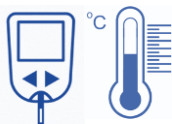
Hipoglicemia:

Dextrosa hipertónica al 50%

$(100 - \text{glicemia}) \times 0.3 = \text{mL en bolo IV}$

Evitar la hipertermia (≥ 38.3 C)

- Monitorizar temperatura con termómetro orofaríngeo
- Paracetamol 1000 mg cada 6 horas por SNG o IV
- Metamizol 2.5 gramos cada 8 horas IV
- Evitar sobrecalentamiento por el uso de mantas térmicas
- Evitar el enfriamiento abrupto = escalofríos (aumenta temperatura y CMRO2) = Optimizar relajación neuromuscular



Manejo de la elevación aguda de la PIC

Terapia Hiperosmolar

- **SSH 3%:** 2-4 mL/kg IV en 10 a 20 minutos (150-300 mL)
- **SSH 23.4%:** 30-60 mL IV en 2-10 minutos por CVC (HTIC grave)
- **Bicarbonato de Sodio 8.4%:** 80-100 mL IV en 30 minutos
- **Manitol 20%:** 0.5-1-5 gr/kg IV en 20 a 30 minutos

Hiperventilación temporal

- Periodos breves (15 a 30 minutos) en casos de HTIC refractaria
- 30-32 mmHg (titular con gases arteriales y no con ETCO2)
- Modificar frecuencia respiratoria y no volumen corriente



Optimizar sedo-analgésia y RNM

- Propofol 1.5 a 4.5 mg/kg/h o 25-75 µg/kg/min
- Fentanilo: 0.5-2 µg/kg/h
- Ketamina: 50 µg/kg/min
- Midazolam: 0.01-0.2 mg/kg/h
- Atracurio: 2 a 15 µg/kg/min
- Pancuronio: 1 µg/kg/min

Coma barbitúrico con Tiopental

Dosis de carga: 3-5 mg/kg (300-500 mg)
Infusión: 1 a 6 mg/kg/hora

Titular con PIC y no buscando brote-supresión en el EEG
Considerar cuando el resto de estrategias han fallado





UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
TRABAJO FINAL DE GRADUACION

Acta___ TFG-EAR

El *lunes 04* del mes *octubre* del 2021, el estudiante *Esteban Soto Ramírez* carné universitario B89764, estudiante de la especialidad en Anestesiología y Recuperación presentó su trabajo final de graduación con el proyecto titulado *“Propuesta para guía de manejo anestésico durante el periodo Intraoperatorio de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en el HCG”*

Nota del TFG parte escrita 97, emitida por la Dra. Adriana Gamboa Bastos, tutora de la investigación *“Propuesta para guía de manejo anestésico durante el periodo Intraoperatorio de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en el HCG”*

Nota de la defensa oral del TFG: 89, emitida por el Tribunal de la defensa oral.

Aprobó

Reprobó

Se otorga mención de honor al estudiante

Sí

No



**CALIFICACION TRABAJOS FINALES DE GRADUACION
POSGRADO ANESTESIOLOGIA Y RECUPERACION**

Estudiante: **Esteban Soto Ramírez**

Tutora: Dra. Adriana Gamboa Bastos.

Lector: Armando Méndez Villalobos.

Cronograma	15%
I Avance 5%	5%
II Avance 5%	4%
Borrador Final 5%	4%
Total 15%	13%

Trabajo Escrito	100%
Formato 8%	8
Ortografía, redacción y originalidad 7%	6.5
Gráficos, tablas, imágenes 20%	19.5
Calidad 25%	25
Marco teórico. Fuentes bibliográficas 25%	25
Cronograma 15%	13
Total 100%	97

Defensa Oral	30%
Estudiante	26.7 → 89

Nota Final TFG	T. Escrito + Defensa Oral 70% + 30%
Estudiante 94.6	67.9 + 26.7



**TRIBUNAL DEFENSA ORAL DEL TFG
POSGRADO ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN**

Nombre:

Firma:

Dra. Dra. Adriana Gamboa Bastos
Tutor de la Investigación o representante

Dr. Armando Méndez Villalobos
Lector de la Investigación o representante

Dr. Esteban Navarro Chaverri
Representante Postgrado Anestesiología y Recuperación

Dra. Lydiana Ávila o representante
PPEM

Dr. Marcelo A. Chaves Sardi

Dr. Silvia Quesada o representante
SEP

ESTEBAN JOSE SOTO RAMIREZ (FIRMA)
Firmado digitalmente por ESTEBAN JOSE SOTO RAMIREZ (FIRMA) Fecha: 2021.11.15 16:57:54 -06'00'

Dr. Esteban Soto Ramírez
Estudiante

Observaciones: _____

