



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

# Traumatismo Craneoencefálico: Puesta al día de manejo conservador e intervencionista.

## Valoración y manejo del paciente.

Lidia Salvador Gozalbo (FEA)

Isis Bonilla López (R4)

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**

# GUIÓN

1. INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES DEL TCE
2. OBJETIVOS DEL TTO EN UCI. MANEJO GENERAL DEL PACIENTE
3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL
4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE
5. MEDIDAS ESPECIALES. NEUROPROTECCIÓN
6. CONCLUSIONES

# 1. INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES DEL TCE.

Cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica.

# 1.1. Epidemiología

- Importante causa de morbilidad e incapacidad en todo el mundo y la causa más común de muerte en traumatismo cerrado.
- Afecta de manera aproximada a 200 personas de cada 100.000 habitantes, predominando en varones jóvenes, entre 15-30 años.
- La primera causa son los accidentes de tráfico, seguido de las caídas desde altura.
- Frecuentemente son pacientes con **lesiones múltiples**: se deben establecer prioridades, ya que el tratamiento para una lesión puede ser perjudicial para otra.

# 1.2. Fisiopatología

## PROCESO DINÁMICO

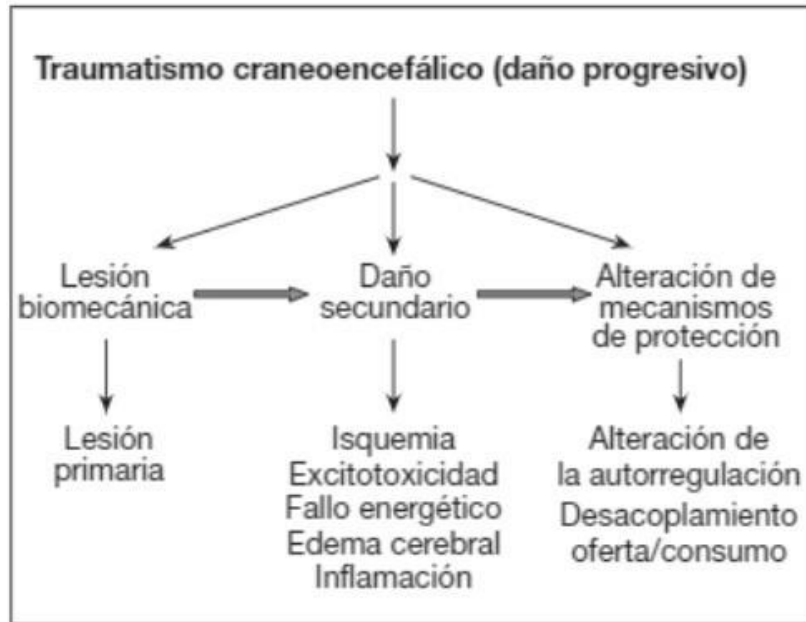


Figura 1. Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico.

TABLA 1. Factores predictores de malos resultados

- Hipotermia al ingreso
- Hipotensión en las primeras 4 h hospitalarias
- Retraso en la monitorización de la presión intracraneal
- Mecanismo lesional de alta energía
- Edad
- GCS de ingreso
- Tamaño y reactividad pupilar
- Patrón en la tomografía computarizada cerebral
- Anticoagulación previa
- Retraso en el ingreso en UCI

$$FSC = PPC / R \rightarrow >60 \text{ mmHg}$$

**El cerebro tiene la capacidad de adaptar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) al consumo de oxígeno cerebral (CMRO2)**

# 1.2. Fisiopatología

**LESIÓN PRIMARIA:** Debido al efecto biomecánico aparecen lesión celular, desgarro, retracción axonal y alteraciones vasculares. También lesiones focales como contusión cerebral.

**LESIÓN SECUNDARIA:** Se debe a una serie de procesos metabólicos, moleculares, inflamatorios e incluso vasculares que actúan de manera sinérgica:

- Incremento de liberación de aminoácidos excitotóxicos (glutamato sobre todo)
- Estrés oxidativo
- Aumento de radicales libres
- Daño mitocondrial y de ADN

**PÉRDIDA DE LOS MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE PROTECCIÓN:**

- Disfunción del acoplamiento flujo /consumo.
- Disminución inicial del metabolismo aeróbico y desacoplamiento entre la oferta de O<sub>2</sub> y el consumo.

# 1.2. Fisiopatología

## LESIONES PRIMARIAS

---

Fracturas craneales  
Hematoma subdural  
Hematoma epidural  
Contusiones hemorrágicas  
Lesiones penetrantes  
Laceración  
Heridas por arma de fuego  
Lesión axonal difusa  
Hemorragia subaracnoidea postraumática

---

## LESIONES SECUNDARIAS

Intracraneales	Extracraneales
Aumento de la presión intracraneal	Hipotensión arterial/shock
	Hipoventilación
Reducción del flujo sanguíneo cerebral	Hipoxemia
	Hipertermia
Reducción de la presión de perfusión cerebral	Hipotermia
	Hiponatremia
Lesión por reperfusión	Hipoglucemia o hiperglucemia
Lesión masa	
Convulsiones	Sepsis
Edema cerebral	Disfunción multiorgánica
Isquemia	

La finalidad del paciente es evitar la lesión secundaria en lo máximo de lo posible.

# 2. OBJETIVOS DEL TTO EN UCI. MANEJO GENERAL DEL PACIENTE



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Noviembre de 2021**



# 2. OBJETIVOS DEL TTO EN UCI. MANEJO GENERAL DEL PACIENTE

## MEDIDAS GENERALES

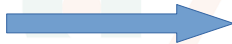
- Normotermia
- Posición alineada y con elevación de la cabeza
- Control del dolor y agitación 
- PAS >120 mmHg para asegurar la PPC
- Sedación
- Disminución del daño tisular
- Normoventilación inicialmente
- Tromboprofilaxis con HBPM una vez controlado cualquier sangrado

TABLA 5. Efectos de la sedoanalgesia

Reducción del dolor	Dificultad para exploración neurológica
Control de temperatura	Aumentan las complicaciones infecciosas
Facilita los cuidados	Se reduce la respuesta a catecolaminas
Adaptación a ventilación mecánica	Hipotensión
Reduce la respuesta hemodinámica	Prolonga la estancia
Reduce la presión intracraneal	Coste elevado
Reduce el consumo de CO <sub>2</sub>	
Aumenta el umbral de convulsiones	

- Control de la glucemia: 80-180 mg/dL
- Profilaxis de la gastropatía
- Nutrición: temprana y adecuada, ajustada a los requerimientos nutricionales, preferiblemente vía enteral

# 2. OBJETIVOS DEL TTO EN UCI. MANEJO GENERAL DEL PACIENTE

## ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA HTC

- Drenaje intraventricular: eficaz, pero menos usado por las dificultades técnicas
- Hiperventilación: Se recomienda durante periodos cortos
- Soluciones osmolares: manitol (0'5-1 g/kg), soluciones hipertónicas (dosis y concentraciones variables según centro hospitalario)
- RNM: relacionado con postura, control de temperatura
- PROPOFOL: 6-12 mg/kg/h. OJO bolos!
- Barbitúricos: No de manera profiláctica. Nivel de recomendación II.
- Craniectomía descompresiva
- Hipotermia
- Bloqueadores beta: objetivo de bloquear la act. Simpática
- Drenaje lumbar ¡ojo!

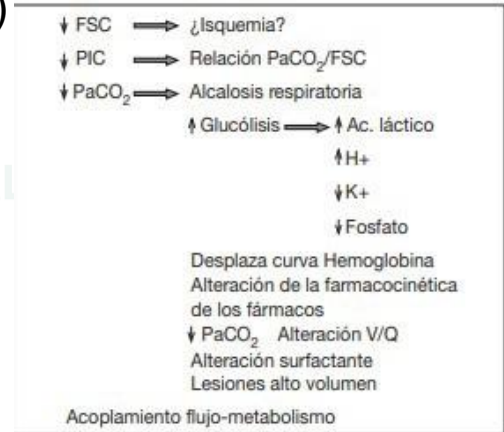


Figura 4. Efectos de la hiperventilación.

# Guidelines for the Management of Severe TBI, 4th Ed.

[Back to All Guidelines](#)

**TABLE 1. Updated Treatment Recommendations<sup>a,b</sup>**

Topic	Recommendations
Decompressive craniectomy	<p>Level IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bifrontal DC is not recommended to improve outcomes as measured by the GOS-E score at 6 mo post-injury in severe TBI patients with diffuse injury (without mass lesions), and with ICP elevation to values &gt;20 mm Hg for more than 15 min within a 1-h period that are refractory to first-tier therapies. However, this procedure has been demonstrated to reduce ICP and to minimize days in the ICU.</b></li> <li>• <b>A large frontotemporoparietal DC (not less than 12 x 15 cm or 15 cm diameter) is recommended over a small frontotemporoparietal DC for reduced mortality and improved neurologic outcomes in patients with severe TBI.</b></li> </ul> <p>*The committee is aware that the results of the RESCUEicp trial<sup>2</sup> were released soon after the completion of these Guidelines. The results of this trial may affect these recommendations and may need to be considered by treating physicians and other users of these Guidelines. We intend to update these recommendations if needed. Updates will be available at <a href="https://braintrauma.org/coma/guidelines">https://braintrauma.org/coma/guidelines</a>.</p>
Prophylactic hypothermia	<p>Level IIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Early (within 2.5 h), short-term (48 h post-injury), prophylactic hypothermia is not recommended to improve outcomes in patients with diffuse injury.</b></li> </ul>
Hyperosmolar therapy	<p>Recommendations from the prior (Third) Edition not supported by evidence meeting current standards. Mannitol is effective for control of raised ICP at doses of 0.25 to 1 g/kg body weight. Arterial hypotension (systolic blood pressure &lt;90 mm Hg) should be avoided.</p> <p>Restrict mannitol use prior to ICP monitoring to patients with signs of transtentorial herniation or progressive neurologic deterioration not attributable to extracranial causes.</p>
Cerebrospinal fluid drainage	<p>Level III</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>An EVD system zeroed at the midbrain with continuous drainage of CSF may be considered to lower ICP burden more effectively than intermittent use.</b></li> <li>• <b>Use of CSF drainage to lower ICP in patients with an initial GCS &lt;6 during the first 12 h after injury may be considered.</b></li> </ul>

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Noviembre de 2021**

# Guidelines for the Management of Severe TBI, 4th Ed.

Ventilation therapies	<p>Level IIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolonged prophylactic hyperventilation with PaCO<sub>2</sub> of <math>\leq 25</math> mm Hg is not recommended. Recommendations from the prior (Third) Edition not supported by evidence meeting current standards. Hyperventilation is recommended as a temporizing measure for the reduction of elevated ICP. Hyperventilation should be avoided during the first 24 h after injury when CBF often is reduced critically. If hyperventilation is used, SjO<sub>2</sub> or BtpO<sub>2</sub> measurements are recommended to monitor oxygen delivery.</li> </ul>
Anesthetics, analgesics, and sedatives	<p>Level IIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration of barbiturates to induce burst suppression measured by EEG as prophylaxis against the development of intracranial hypertension is not recommended.</li> <li>• High-dose barbiturate administration is recommended to control elevated ICP refractory to maximum standard medical and surgical treatment. Hemodynamic stability is essential before and during barbiturate therapy.</li> <li>• Although propofol is recommended for the control of ICP, it is not recommended for improvement in mortality or 6-month outcomes. Caution is required as high-dose propofol can produce significant morbidity.<sup>3</sup></li> </ul>
Steroids	<p>Level I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The use of steroids is not recommended for improving outcome or reducing ICP. In patients with severe TBI, high-dose methylprednisolone was associated with increased mortality and is contraindicated.</li> </ul>
Nutrition	<p>Level IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Feeding patients to attain basal caloric replacement at least by the fifth day and at most by the seventh day post-injury is recommended to decrease mortality.</b></li> </ul> <p>Level IIB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Transgastric jejunal feeding is recommended to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia.</b></li> </ul>
Infection prophylaxis	<p>Level IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Early tracheostomy is recommended to reduce mechanical ventilation days when the overall benefit is thought to outweigh the complications associated with such a procedure. However, there is no evidence that early tracheostomy reduces mortality or the rate of nosocomial pneumonia.</li> <li>• <b>The use of P oral care is not recommended to reduce ventilator-associated pneumonia and may cause an increased risk of acute respiratory distress syndrome.</b></li> </ul>

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua**  
**Valencia 2 de Noviembre de 2021**



# Guidelines for the Management of Severe TBI, 4th Ed.

[Back to All Guidelines](#)

Topic	Recommendations
	<p>Level III</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Antimicrobial-impregnated catheters may be considered to prevent catheter-related infections during external ventricular drainage.</b></li> </ul>
Deep vein thrombosis Prophylaxis	<p>Level III</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH or low-dose unfractionated heparin may be used in combination with mechanical prophylaxis. However, there is an increased risk for expansion of intracranial hemorrhage.</li> <li>• In addition to compression stockings, pharmacologic prophylaxis may be considered if the brain injury is stable and the benefit is considered to outweigh the risk of increased intracranial hemorrhage.</li> <li>• There is insufficient evidence to support recommendations regarding the preferred agent, dose, or timing of pharmacologic prophylaxis for deep vein thrombosis.</li> </ul>
Seizure prophylaxis	<p>Level IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylactic use of phenytoin or valproate is not recommended for preventing late PTS.</li> <li>• Phenytoin is recommended to decrease the incidence of early PTS (within 7 d of injury), when the overall benefit is thought to outweigh the complications associated with such treatment. However, early PTS have not been associated with worse outcomes.</li> <li>• <b>At the present time there is insufficient evidence to recommend levetiracetam compared with phenytoin regarding efficacy in preventing early post-traumatic seizures and toxicity.</b></li> </ul>

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua**  
**Valencia 2 de Noviembre de 2021**



# A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)

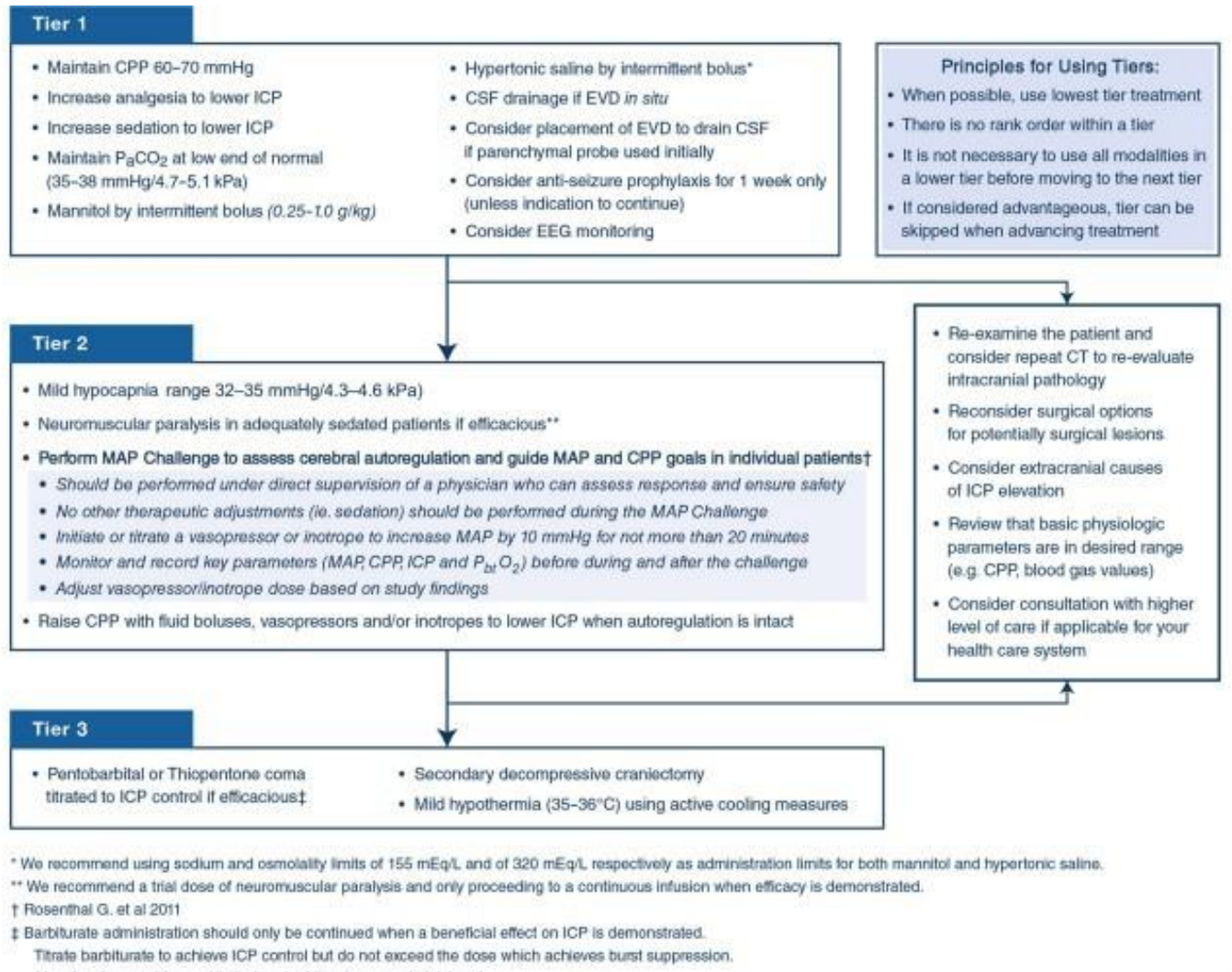
## Tier Zero (Basic Severe TBI Care - Not ICP Dependent)

### Expected Interventions:

- Admission to ICU
- Endotracheal intubation and mechanical ventilation
- Serial evaluations of neurological status and pupillary reactivity
- Elevate HOB 30-45°
- Analgesia to manage signs of pain (not ICP directed)
- Sedation to prevent agitation, ventilator asynchrony, etc. (not ICP directed)
- Temperature management to prevent fever  
*Measure core temperature*  
*Treat core temperature above 38°C*
- Consider anti-seizure medications for 1w only (in the absence of an indication to continue)
- Maintain CPP initially  $\geq 60$  mmHg
- Maintain Hb  $> 7$ g/dL
- Avoid hyponatremia
- Optimize venous return from head (eg. keeping head midline, ensure cervical collars are not too tight)
- Arterial line continuous blood pressure monitoring
- Maintain SpO<sub>2</sub>  $\geq 94\%$

### Recommended Interventions:

- Insertion of a central line
- End-tidal CO<sub>2</sub> monitoring



## SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua Valencia 2 de Noviembre de 2021





# A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)

## Tier Zero (Basic Severe TBI Care - Not ICP Dependent)

### Expected Interventions:

- Admission to ICU
- Endotracheal intubation and mechanical ventilation
- Serial evaluations of neurological status and pupillary reactivity
- Elevate HOB 30-45°
- Analgesia to manage signs of pain (not ICP directed)
- Sedation to prevent agitation, ventilator asynchrony, etc. (not ICP directed)
- Temperature management to prevent fever  
*Measure core temperature*  
*Treat core temperature above 38°C*
- Consider anti-seizure medications for 1w only (in the absence of an indication to continue)
- Maintain CPP initially  $\geq 60$  mmHg
- Maintain Hb  $> 7$ g/dL
- Avoid hyponatremia
- Optimize venous return from head (eg. keeping head midline, ensure cervical collars are not too tight)
- Arterial line continuous blood pressure monitoring
- Maintain SpO<sub>2</sub>  $\geq 94\%$

### Recommended Interventions:

- Insertion of a central line
- End-tidal CO<sub>2</sub> monitoring



# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

**MONITORIZACIÓN ESTÁNDAR:** PAI, SatO<sub>2</sub>, ECG, controles GA, vigilancia a cambios neurológicos: pupilas, etc cada 6h.

**NEUROMONITORIZACIÓN:**

- **BÁSICA:** MANEJO DE LA HTC:

La PIC es la primera causa de muerte en pacientes con TCE y contribuye a la formación de lesiones secundarias. Los valores normales oscilan entre 5 a 15 mmHg (0-10 mmHg en paciente pediátrico).

La PPC debe ser > 60 mmHg, responde a la fórmula:  $PPC = PAM - PIC$

**Indicaciones para monitorizarla:** Glasgow <9, TAC cerebral anormal ó TAC cerebral normal + 2 de las siguientes: > 40 a, PAS <90 mmHg, postura motora.

- **MULTIMODAL**

# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

**MONITORIZACIÓN DE LA  
OXIGENACIÓN  
CEREBRAL**  
*SjO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub>, INVOS*

**MONITORIZACIÓN DEL  
FLUJO SANGUÍNEO  
CEREBRAL**  
*DTC, flujometría térmica*

**MONITORIZACIÓN DE  
SUSTRATOS**  
*Microdiálisis*

**BIOMARCADORES**

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
UNIVERSITARIO VALENCIA

# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

## 1. MONITORIZACIÓN DE LA OXIGENACIÓN CEREBRAL

**-Saturación de oxígeno en la vena yugular (JVSO<sub>2</sub>):** > 60%, descensos de < 50% o menos se asocia con metabolismo cerebral alterado y valores menores del 20% se asocian con daño isquémico no reversible y peor pronóstico.

**-Presión de oxígeno (pTIO<sub>2</sub>):** > 20-40 mmHg; entre 10-15 : hipoxia tisular, < 10 infarto inminente.

**-Espectrometría de absorción de infrarrojos: NIRS→ INVOS**

# PRESIÓN TISULAR DE OXÍGENO, pTio<sub>2</sub>

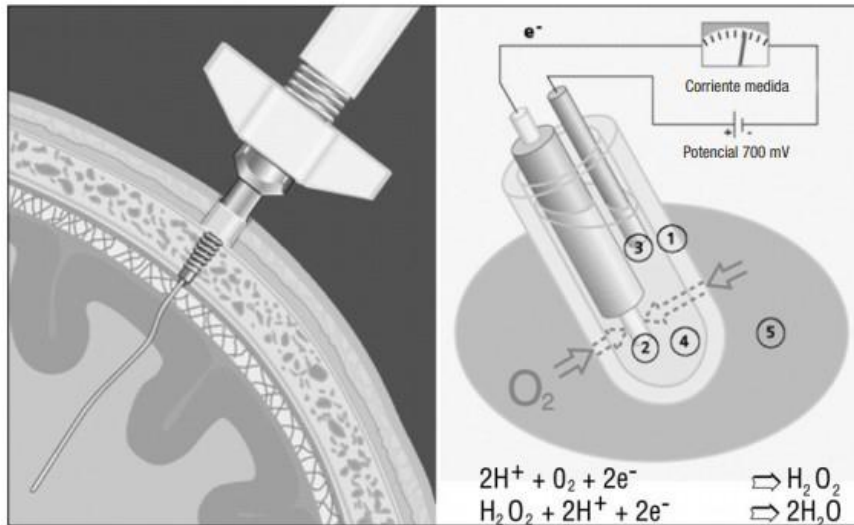


Figura 1. Monitorización de la presión tisular cerebral de oxígeno con electrodo de Clark modificado. El sensor va insertado en sustancia blanca del lóbulo frontal a través de un trépano y guiado por un introductor específico colocado en una posición y a una profundidad estándar (posición habitual en drenajes ventriculares y a unos 25 mm de la duramadre). El electrodo de Clark consta de una membrana semipermeable al oxígeno (1) que recubre un cátodo (2) y un ánodo (3) bañados en una solución electrolítica (4), que a un potencial determinado genera una corriente electrónica proporcional a la presión parcial de oxígeno en el tejido (5).

La medición de PtiO<sub>2</sub> es local y solo un pequeño volumen de tejido es monitorizado (la superficie del sensor mide unos 14 mm<sup>2</sup>). La posición del sensor constituye una cuestión de vital importancia en la interpretación de la medición. Cuando se coloca en tejido en riesgo de hipoxia o área de penumbra la información que proporciona debe ser considerada puramente regional, pero cuando es posicionado en áreas aparentemente normales o con supuesta lesión difusa, la lectura de la PtiO<sub>2</sub> puede ser considerada un indicador de la oxigenación global.

\*Aunque una medida de PtiO<sub>2</sub> inicial puede ser baja debido a la existencia de una fase de hipoperfusión cerebral en las primeras horas tras el TCE grave, es preciso descartar que la medición de la PtiO<sub>2</sub> sea artefactualmente baja tras la inserción del sensor de PtiO<sub>2</sub>.

# ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN DE INFRARROJOS (NIRS)

La espectroscopia cercana a infrarrojo o NIRS permite valorar de modo no invasivo el grado de saturación de la HB constituyendo un reflejo del balance entre el aporte y la demanda de oxígeno a los tejidos.

Dispositivo	Compañía
Niro	Hamamatsu Photonics, Japon
INVOS	Covidien, Irlanda
Fore-Sight	Casmed, USA
Equanox 7600™	Nonin Medical, Inc, USA
OxiplexTS	ISS, USA
T.Ox	ViOptix, USA
NIMO	NIROX, Italia
O2C	LEA, Alemania
OM-220	Shimadzu, Japon



El sistema Invos, es el único oxímetro que simultáneamente mide la oxigenación cerebral y somática a través de la (rSO<sub>2</sub>) o saturación regional del oxígeno, parámetro sencillo y predictivo de complicaciones isquémicas. El sistema Invos cerebral/somático permite colocar hasta cuatro sensores en diferentes localizaciones pudiendo detectar y corregir problemas antes de que se hagan más graves, e incluso anticiparse a otras constantes vitales.

# CATÉTER DEL GOLFO DE LA VENA YUGULAR



Catéter de fibra óptica de doble luz que se coloca retrógradamente en el bulbo de la vena yugular. Permite medir la relación entre el FSC y las necesidades metabólicas.

Los valores normales oscilan entre el 55 – 75 %.

-SjO<sub>2</sub> < 55% indica disminución del FSC y/o incremento del consumo de O<sub>2</sub> cerebral: hipoxia, hiperactividad neuronal..

- SjO<sub>2</sub> >75%: Aumento del flujo y/o consumo de O<sub>2</sub> cerebral disminuido: hiperemia, isquemia, muerte cerebral.

# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

## 3.2. MONITORIZACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO

- **Transcraneal doppler**

- **Flujometría térmica de difusión:** técnica que permite, mediante la implantación de una microsonda en una región cerebral de interés, determinar el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) y su monitorización cuantitativa (ml/100g/min), continua y en tiempo real.

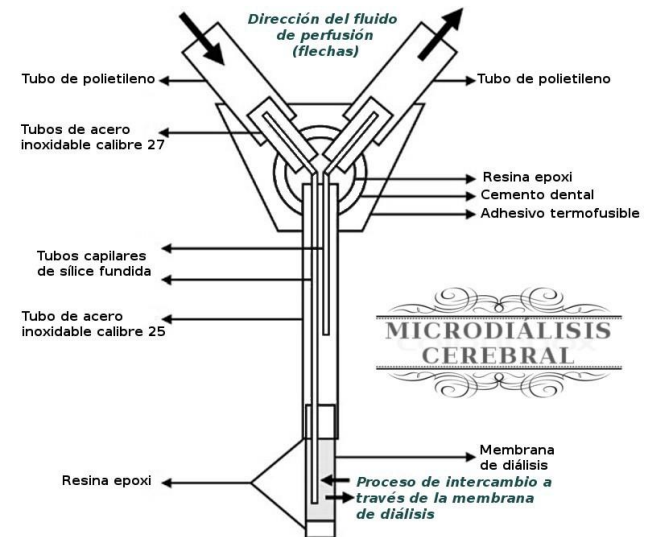
- **Tomografía computada con xenón estable:** posiblemente el más adecuado, el xenón es una sustancia radiodensa, opaca y que difunde rápidamente que permite hacer medidas cuantitativas precisas del FSC.



# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

## 3.3. MONITORIZACIÓN DE SUSTRATOS

**MICRODIÁLISIS:** Técnica invasiva que mide los sustratos, principalmente lactato, glucosa y piruvato.



**Consensus Statement (2014)** LP ratio > 25 y glucosa cerebral < 0.8 mmol/L como umbrales patológicos.

Ventajas: detector directo de disfunción metabólica. Predictor independiente.

Desventajas: La intervención ante parámetros patológicos no está aclarada.



# 3. MONITORIZACIÓN MULTIMODAL

## 3.4. BIOMARCADORES

- No se realizan de manera rutinaria.

- Incluye el análisis de moléculas, entre ellas: biomarcadores gliales (GFAP, S100B), neuro-axonales (NSE, NFL), UCH-L1, Tau... Marcadores de inflamación: HMGB1, diversas citoquinas...

- Actualmente, sólo la proteína S100 es parte de una línea terapéutica, en el *Scandinavian Neurotrauma Committee*, en TCE leve, pero ningún biomarcador se emplea en el neurotrauma grave.

# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE.

## Prx y PPC óptima

- La BTF recomienda mantener una PPC entre 60-70 mmHg.
- La PPC puede medirse con el índice de reactividad del pulso o *Pulse Reactivity Index (Prx)*, que es la relación entre la PAM y la PIC.
- La respuesta normal es que ante aumentos de la PAM se produzca vasoconstricción. Valores por encima de **0'25** son indicativos de un **compromiso** de la autorregulación cerebral y se relacionan con un aumento de la mortalidad.
- PPC óptima (*Steiner et al*): PPC a la que al Prx es minimizada y la vascularización se autorregula más eficientemente. Actualmente hay un estudio multicéntrico llamado COGITATE que evalúa la seguridad y fiabilidad de mantener una PPC individualizada en pacientes con TCE severo dentro de las primeras 24 h del daño.

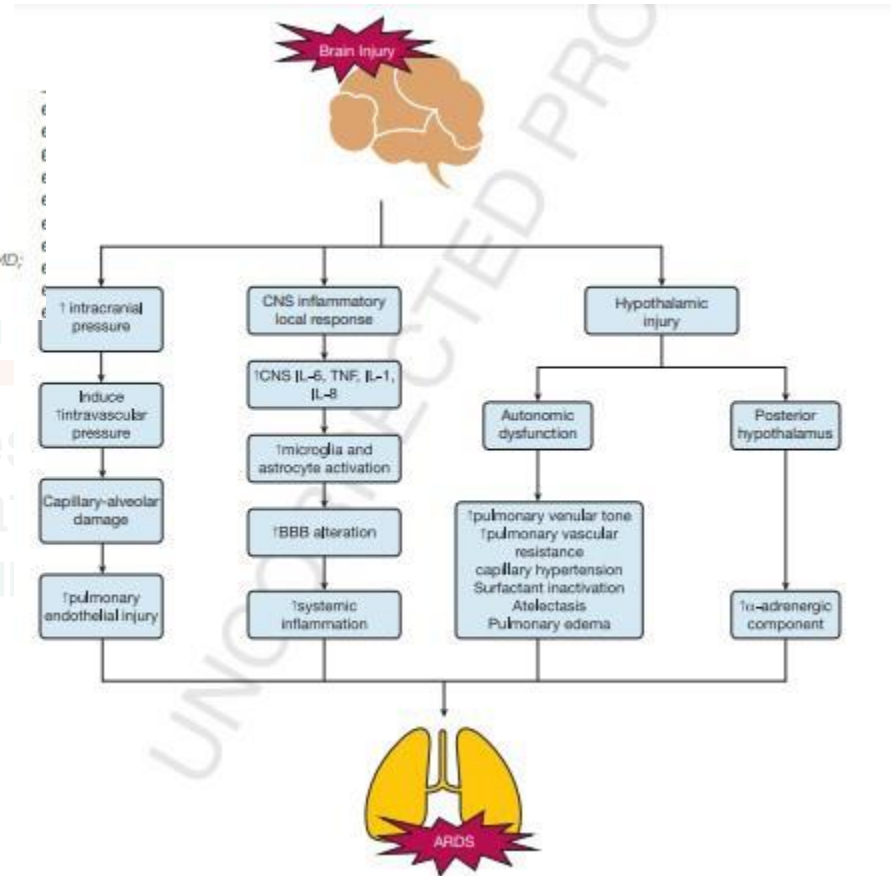
# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE: SDRA

## Focused Management of Patients With Severe Acute Brain Injury and ARDS

Jennifer A. Kim, MD-PhD; Sarah Wahlster, MD; Jamie Nicole LaBuzetta, MD; Christa O'Hana S. Nobleza, MD; Nicholas J. Johnson, MD; Cito Rubinos, MD; Deepa Malaiyandi, MD; Kristine H. O'Phaighn, MD; Shraddha Mainali, MD; Aarti Sarwal, MD; and Emily J. Gilmore, MD

-Se da en el 40% de los TCE graves, siendo uno de los mayores determinantes de morbimortalidad.

-El tto estándar de SDRA puede entrar en conflicto con el manejo de la PIC o la PPC.



# TCE Y SDRA: FISIOPATOLOGÍA

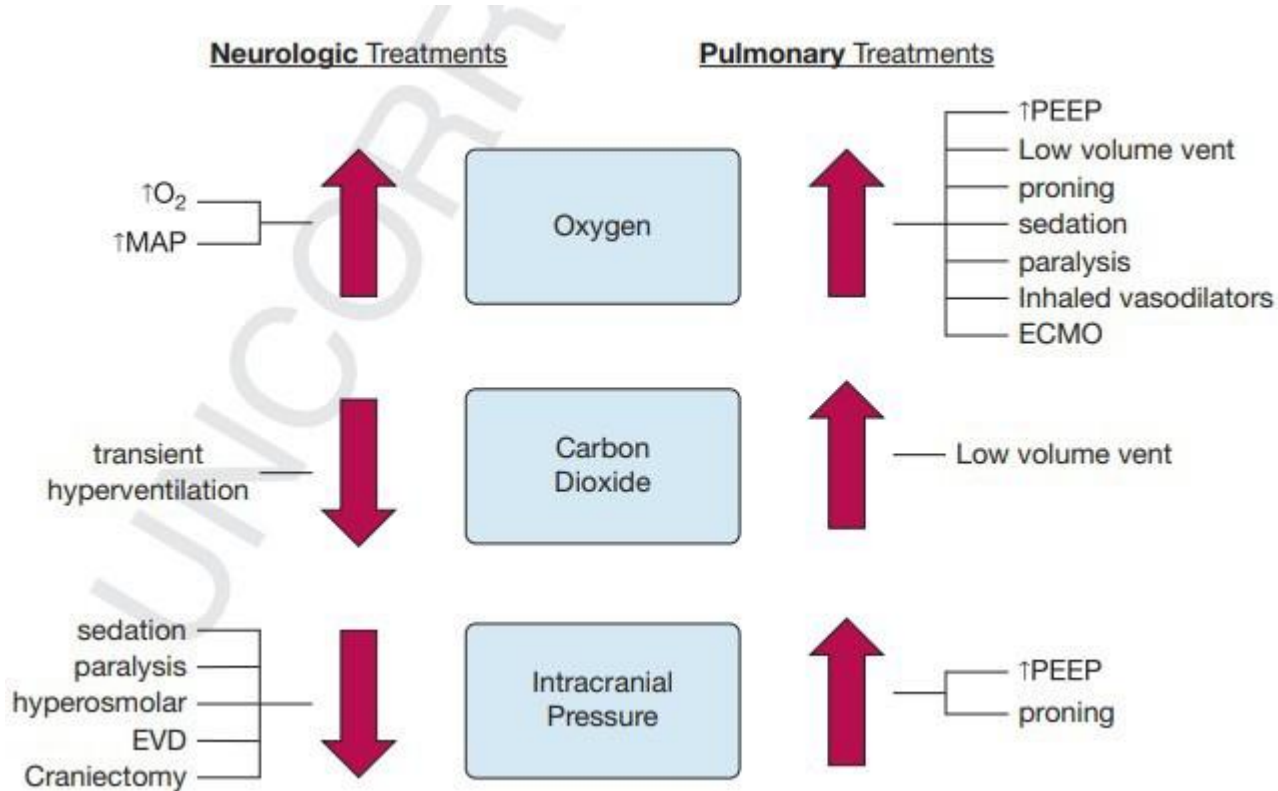
## AUMENTO DE LA LESIÓN PULMONAR A CAUSA DE:

- Alteraciones V/Q
- Microembolias
- SIRS
- Pérdida de surfactante por hiperactividad simpática
- Atelectasias
- Broncoaspiración
- EAP neurogénico



**SDRA ASOCIADO AL TCE**

# TCE Y SDRA



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 2 de Noviembre de 2021

# TCE Y SDRA

- Ventilación con bajo Vt: Mejora la mortalidad en el SDRA pero puede causar hipercarbia e hipoxemia. , lo que puede comprometer la oxigenación cerebral y elevar las cifras de PIC.

*Individualizar al paciente, se debe asegurar una pCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg con Po<sub>2</sub> > 110 mmHg*

- PEEP: De gran importancia para mejorar la Po<sub>2</sub> en el SDRA (lo que repercute en el cerebro positivamente), pero el aumento de la presión intratorácica puede conllevar aumentos de la PIC.

*Diversos estudios apuntan que aumentos de PEEP no superiores a 12 mmHg no conllevan incremento significativo de la PIC.*

- Maniobras de reclutamiento: *se debería evitar subir a PEEP > 20 mmHg durante la maniobra.*

# TCE Y SDRA

- Vasodilatadores pulmonares: Las prostaciclina tienen un efecto inhibidor de la actividad plaquetaria y un sinergismo con los inhibidores de la P2Y12. Además pueden causar hipotensión.

*La evidencia de su efecto deletéreo es baja, por lo que de momento su empleo se considera seguro.*

- Fluidoterapia: Restrictiva es positiva para el pulmón, pero la hipovolemia puede comprometer la PPC.

*Individualizar y monitorizar adecuadamente.*

- Sedación y BNM: Puede dificultar la evaluación neurológica.

*Se recomiendan si son necesarios, dado que despertar al paciente en el contexto de un SDRA + TCE grave puede conllevar aumentos de la PIC y aumento de las crisis comiciales.*

# TCE Y SDRA

- Corticoides: *Su uso en SDRA es controvertido, incluso en NAC COVID19, pero sí está demostrado que es deletéreo en el TCE, por lo que NO se recomiendan.*
- PRONO: Peligro de aumentar la PIC, además de la movilización. *La evidencia actual es débil, pero el pronóstico es una opción factible.*
- ECMO: Eficacia demostrada (CESAR, EOLIA) pero aumenta el riesgo de de hemorragia, ictus isquémico, embolismo aéreo, hipoperfusión y elevación de la PIC.

*Se puede emplear el ECMO si es necesario para el tto del SDRA con TCE concomitante.*



# TCE Y SDRA

**TABLE 1 ] Brain-Lung Conflict and Recommendations Based on Current Literature Review**

q31

Lung-Focused ARDS Therapy	Brain-Focused ABI Therapy	Recommendation
Low tidal volume mechanical ventilation with permissive hypercarbia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid hypercarbia/hypocarbia</li> <li>• Avoid hypoxemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individualized <math>Paco_2</math> and <math>Pao_2</math> targets based on ICP and brain tissue oxygenation monitoring</li> <li>• If cerebral monitoring unavailable, goal normocarbia and <math>Pao_2 &gt; 110</math> mm Hg</li> </ul>
High PEEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximize cerebral venous drainage and CPP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideally maintain <math>PEEP \leq 12</math> cm <math>H_2O</math></li> <li>• Consider PEEP titration based on ICP monitoring</li> </ul>
Recruitment maneuvers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintain goal CPP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid recruitment maneuvers using <math>PEEP \geq 20</math> cm <math>H_2O</math></li> </ul>
Prone positioning	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintain HoB elevated</li> <li>• Maximize cerebral venous drainage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider premedication (eg, hyperosmolar therapy) prior to proning</li> <li>• Reverse Trendelenburg to maintain HoB 30°-45°</li> <li>• Midline head position</li> <li>• Avoid ICP monitor dislodgement during repositioning</li> <li>• Alternative strategy: consider supine chest compression with weights</li> </ul>
ECMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid acquired coagulopathy unless indicated for treatment of ABI (eg, ischemic stroke)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid jugular cannulation when able</li> <li>• Consider alternative anticoagulation protocols</li> </ul>
Pulmonary vasodilator therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimize risk of bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limited evidence suggests pulmonary vasodilators are safe and potentially beneficial</li> </ul>
Fluid conservation strategies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimize CPP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Careful assessment of fluid status and appropriate volume resuscitation</li> </ul>
Sedation and neuromuscular blockade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimize the neurologic examination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal effective doses of sedation and neuromuscular agents should be used</li> <li>• Consider alternatives to full neurologic assessment (eg, pupillometry, noninvasive or invasive monitoring)</li> </ul>
Steroids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroids may be harmful in some types of brain injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Special consideration to individual patient risk-benefit ratio in patients with ABI</li> </ul>

ABI = acute brain injury; CPP = cerebral perfusion pressure; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; HoB = head of bed; ICP = intracranial pressure; PEEP = positive end-expiratory pressure

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua**  
**Valencia 2 de Noviembre de 2021**

# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE

## Crisis comiciales

- La incidencia puede ser de hasta un 12% en TCE grave.
- Las guías *BTF (Brain Trauma Foundation)* , recomiendan, con un grado IIA la profilaxis con fenitoína o levetiracetam sin tener una superioridad con respecto a la otra.
- Se recomienda suministrar antiepilépticos durante la primera semana del TCE, y si no se han presentado crisis en una semana, empezar a retirarlo.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Noviembre de 2021

# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE

## Hiperactividad simpática paroxística

Tras el TCE los pacientes pueden sufrir una hiperactividad simpática o “storming”. Se da entre un 15 a un 33% de los casos de TCE grave.

Los síntomas incluyen síndromes distónicos y un estado hiperadrenérgico que lleva a agitación. La taquicardia, hipertermia, diaforesis, posturas de hiperextensión o flexión, dilatación pupilar, taquipnea... son síntomas que suelen acompañar este estado.

Este tipo de fenómenos de storming pueden darse con diferentes lesiones cerebrales adquiridas: trauma, anoxia, ictus...

Es fundamental hacer un correcto diagnóstico diferencial con el síndrome serotoninérgico, el síndrome neuroléptico maligno y la sepsis.

Los desencadenantes suelen ser las infecciones, el dolor, estreñimiento, RAO, insomnio...

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Noviembre de 2021**

# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE: Hiperactividad simpática paroxística

Tras el TCE los pacientes pueden sufrir una hiperactividad simpática o

## TRATAMIENTO:

Los síntomas incluyen síndromes distónicos y un estado hiperadrenérgico que lleva a agitación. La taquicardia, hipertensión, diaforesis, posturas de hiperextensión o flexión, dilatación pupilar, agudeza visual... son síntomas que suelen acompañar este estado.

- Medidas farmacológicas: gabapentina, bromocriptina, clonidina, Este tipo de fenómenos de somnolencia puede darse con diferentes lesiones

Los desencadenantes suelen ser las infecciones, el dolor, estreñimiento, RAO, insomnio...

# 4. ALTERACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS AL TCE:

## ALTERACIONES ENDOCRINAS

- El hipopituitarismo tras un TCE grave tiene una incidencia de entre el 50 al 80% de los casos.
- Tras el daño agudo, la hiperprolactinemia fue la complicación más reportada., seguida de la diabetes insípida (SIADH) y la deficiencia de ACTH.
- En ausencia de que no haya sospecha clínica, la guía no recomienda tto sustitutivo. Sin embargo, si no se observa mejoría neurológica sería conveniente testar las hormonas.

# 5. MEDIDAS ESPECIALES.

## Hipotermia

### DISMINUCIÓN

- LA PIC
- LA RESPUESTA INFLAMATORIA
- TASA METABÓLICA CEREBRAL

Vs

### RIESGO DE

- COAGULOPATÍA
- INMUNOSUPRESIÓN
- HIPOTENSIÓN
- PNEUMONÍA
- DISMINUCIÓN RESPUESTAA CATECOLAMINAS, FUNCIÓN RENAL

*Eurotherm3235 (2015) Cochrane Review (March 16)  
Trial to Lessen Traumatic Brain Injury- Randomized Clinical Trial (POLAR- RCT 2018).*

Sin evidencia del beneficio de la hipotermia en el pronóstico funcional y la mortalidad asociada al TCE con aumento de la PIC

# 5. MEDIDAS ESPECIALES.

## Craniectomía descompresiva

### Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations

La evidencia actual sostiene que la CD reduce la PIC y que una CD insuficiente empeora el pronóstico funcional. La descompresión tiene que ser guiada por el lugar de la lesión, ya que la superioridad de CD lateral vs la frontal y viceversa aún debe estudiarse.

#### Level IIA--to improve mortality and overall outcomes

1. NEW--Secondary DC performed for *late* refractory ICP elevation is recommended to improve mortality and favorable outcomes.
2. NEW--Secondary DC performed for *early* refractory ICP elevation is not recommended to improve mortality and favorable outcomes†.
3. A large frontotemporoparietal DC (not less than 12 × 15 cm or 15 cm in diameter) is recommended over a small frontotemporoparietal DC for reduced mortality and improved neurological outcomes in patients with severe TBI.

#### Level IIA--for ICP control

4. NEW--Secondary DC, performed as a treatment for either early or late refractory ICP elevation, is suggested to reduce ICP and duration of intensive care, though the relationship between these effects and favorable outcome is uncertain.

†Recommendation #2 should not be extrapolated to primary DC in which the bone flap is left off when an intracranial mass lesion is evacuated early after injury.



# 5. Medidas especiales. Neuroprotección.

- **CORTICOIDES:** MRC (*Medical Research Council, United Kingdom*) *Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury Study (MRC CRASH 2004)*: Aumento de la mortalidad a las 2 semanas y a los 6 meses.
- **PROGESTERONA:** Sin beneficios demostrados.
- **ERITROPOYETINA:** Reducción de la mortalidad sin efectos en el pronóstico funcional.
- **AMANTADINA:** Sin beneficios demostrados.
- **ÁCIDO TRANEXÁMICO\***



# 5. Medidas especiales. Neuroprotección.

Hay diferentes ensayos clínicos, pero actualmente se considera que no hay ninguna neuroprotección eficaz

TABLA 7. Ensayos clínicos en neuroprotección

Farmacológica	
Bloqueo de receptores excitotóxicos	
Competitivos, no competitivos y moduladores	No eficaz
Mejores resultados	Traxoprodil en traumatismo craneoencefálico grave, pero no significativo
	Dexarabilol: antioxidante, antiexcitotóxico, antiinflamatorio; no eficaz
	Magnesio: no hay mejoría
	Coclosporina A: inhibe el aumento de la permeabilidad mitocondrial
En estudio	Ziconotida
	Eritropoyetina
	Progesterona
Eritropoyetina	Minociclina: inhibe la caspasa
No farmacológica	
Hipotermia	

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Noviembre de 2021

# 5. Medidas especiales.

## Ácido tranexámico

Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial

The CRASH-3 trial collaborators\*

175 hospitales en 29 países. Incluía pacientes con TCE. En las primeras 3 h del traumatismo. Dosis de carga de 1 g y 10 min de infusión de 1 g en 8 h.

**Se demostró que el ac. Tranexámico era seguro en pacientes con TCE dentro de las 3 primeras horas del traumatismo.**

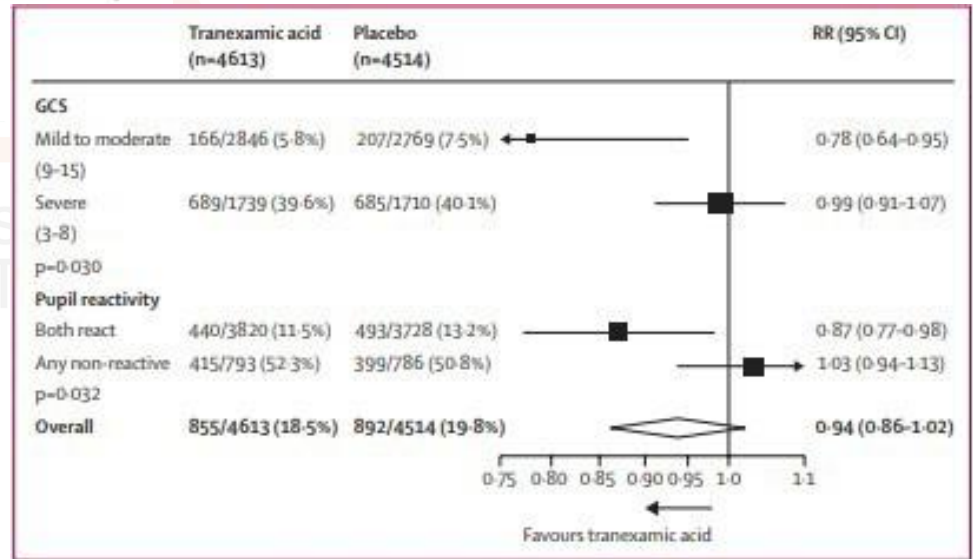


Figure 3: Effect of tranexamic acid on head injury-related death stratified by baseline severity in patients randomised within 3 h of injury  
RR=risk ratio. GCS=Glasgow Coma Scale.

# 5. Medidas especiales.

## Ác. Tranexámico

Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury – meta-analysis of randomized controlled trials

Julius Jui<sup>1\*</sup> and Raymond Pranata<sup>2</sup>

- El ác. tranexámico demostró reducir la mortalidad y la extensión de la hemorragia.

- Los eventos vasculares fueron ligeramente menores en el grupo del tranexámico.

**Table 2** Summary of Meta-analysis

Outcomes	Risk Ratio (95% Confidence Interval), p-value	Heterogeneity (I <sup>2</sup> ), p-value	Harbord's Test	Egger's Test	Number of Studies
Mortality	0.92 [0.88, 0.97], 0.002	0%, 0.70	0.671	0.710	6
Hemorrhagic Expansion	0.79 [0.64, 0.97], 0.03	0%, 0.83	0.623	0.751	4
Need for Neurosurgical Intervention	0.99 [0.92, 1.07], 0.87	0%, 0.43	0.332	0.347	5
Unfavourable Glasgow Outcome Scale	0.93 [0.72, 1.21], 0.59	20%, 0.29	0.106	0.136	3
Vascular Occlusive Events <sup>a</sup>	0.85 [0.71, 1.02], 0.09	21%, 0.22	0.513	0.82	5
DVT	0.82 [0.60, 1.13], 0.23	0%, 0.45	0.405	0.486	5
PE	1.00 [0.60, 1.66], 1	51%, 0.11	0.726	0.496	5
Stroke	0.83 [0.54, 1.27], 0.38	41%, 0.16	0.105	0.051	4
MI	0.75 [0.50, 1.11], 0.15	11%, 0.32	0.124	0.149	3
<b>RCT with Low Risk of Bias Subgroup</b>					
Mortality	0.92 [0.87, 0.97], 0.001	0%, 0.80	0.795	0.823	5
Hemorrhagic Expansion	0.79 [0.64, 0.97], 0.03	0%, 0.83	0.623	0.751	4
Need for Neurosurgical Intervention	0.99 [0.89, 1.12], 0.93	5%, 0.37	0.534	0.472	4
Unfavourable Glasgow Outcome Scale	0.93 [0.72, 1.21], 0.59	20%, 0.29	0.106	0.136	3
Vascular Occlusive Events <sup>a</sup>	0.85 [0.73, 0.99], 0.04	4%, 0.40	0.084	0.087	4
DVT	0.79 [0.53, 1.19], 0.26	25%, 0.27	0.170	0.392	4
PE	0.91 [0.70, 1.20], 0.52	0%, 0.51	0.383	0.542	4
Stroke	0.83 [0.54, 1.27], 0.38	41%, 0.16	0.105	0.051	4
MI	0.75 [0.50, 1.11], 0.15	11%, 0.32	0.124	0.149	3

DVT Deep Vein Thrombosis, MI Myocardial Infarction, PE Pulmonary Embolism

<sup>a</sup>Indicates DVT + PE + Stroke+MI

- Un estudio randomizado demostró que el AC. Tranexámico reduce el sangrado intraoperatorio, pero no varía la hemoglobina en pacientes con hematoma epidural, subdural o hemorragia intraparenquimatosa.

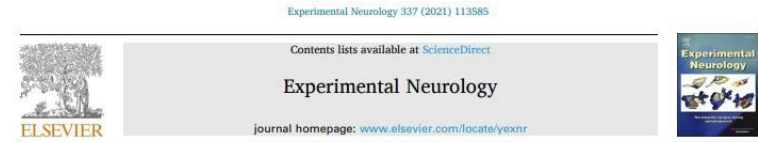
# 5. Medidas especiales. Novedades.

## EJE INTESTINO- CEREBRO

El sistema intestinal alberga microbiota que modula la respuesta inflamatoria, por mecanismos aún no bien estudiados. Por un lado, supone una barrera para el paso de mmoo. Tras un TCE la microbiota intestinal puede liberar moléculas inflamatorias (PGN, LPS...) que activen la respuesta inmune innata.

La alteración de la microbiota también activa el tejido linfoide, promoviendo la formación de células T y un aumento de moléculas relacionadas con la inflamación.

Por otro lado, la estimulación del nervio vago ejerce un efecto neuroprotector.

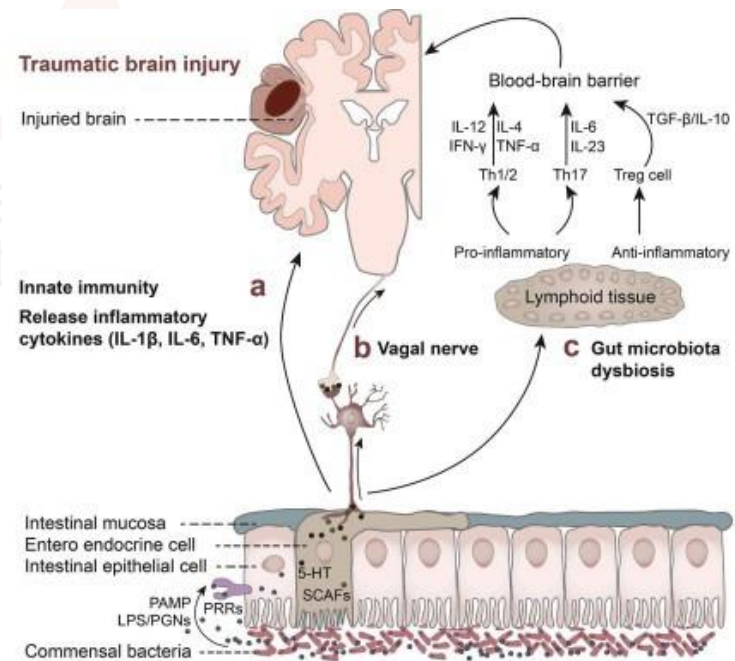


Research Paper

Gut microbiota-brain interaction: An emerging immunotherapy for traumatic brain injury

Yuxuan Zhang<sup>a,1</sup>, Zhaoyang Wang<sup>a,1</sup>, Jianhua Peng<sup>a,b,c</sup>, Stefan T. Gerner<sup>d</sup>, Shigang Yin<sup>b,c,e</sup>, Yong Jiang<sup>a,b,c,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Lushou 646000, China



# 5. Medidas especiales. Novedades. Xenón y argón.

Xenón y argón son una serie de gases nobles con baja reactividad química, pero no por ello inertes o biológicamente inactivos.

El argón tiene propiedades anestésicas a altas presiones, mientras que el Xenón lo es en condiciones normobáricas.

Actúan por mecanismos de acción diferentes: posible efecto sinérgico.

Poco uso por su elevado coste y haber sido poco estudiados.

BJA

British Journal of Anaesthesia, xxx (xxx): xxx (xxxx)

doi: 10.1016/j.bja.2020.09.028

Advance Access Publication Date: xxx

Editorial

## EDITORIAL

### Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma?

Christopher J. Edge<sup>1,2</sup> and Robert Dickinson<sup>3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Life Sciences, Imperial College London, London, UK, <sup>2</sup>Department of Anaesthetics, Royal Berkshire Hospital NHS Foundation Trust, Reading, UK, <sup>3</sup>Anaesthetics, Pain Medicine and Intensive Care Section, Department of Surgery and Cancer, London, UK and <sup>4</sup>Royal British Legion Centre for Blast Injury Studies, Department of Bioengineering, Imperial College London, London, UK

\*Corresponding author. E-mail: r.dickinson@imperial.ac.uk

Keywords: argon; neuroprotection; neurotrauma; noble gas; traumatic brain injury; xenon



## EDITORIAL

**Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma?**Christopher J. Edge<sup>1,2</sup> and Robert Dickinson<sup>3,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Life Sciences, Imperial College London, London, UK, <sup>2</sup>Department of Anaesthetics, Royal Berkshire Hospital NHS Foundation Trust, Reading, UK, <sup>3</sup>Anaesthetics, Pain Medicine and Intensive Care Section, Department of Surgery and Cancer, London, UK and <sup>4</sup>Royal British Legion Centre for Blast Injury Studies, Department of Bioengineering, Imperial College London, London, UK

\*Corresponding author. E-mail: [r.dickinson@imperial.ac.uk](mailto:r.dickinson@imperial.ac.uk)

Keywords: argon; neuroprotection; neurotrauma; noble gas; traumatic brain injury; xenon

**EVALUACIÓN DEL ARGÓN COMO POTENCIAL TTO DEL TCE EN RATONES:**

- **Mejora** de los scores SNAP y neuroscore a las 24 h y 7 días post- lesión, pero no a las 2, 3, 4 semanas.
- **Mejora** de la discapacidad memorística
- **Reducción del edema:** reducción del número de microglia proinflamatoria en córtex ipsilateral, hipocampo, cuerpo calloso y fimbrias.

**DEBILIDADES DE ESTE ESTUDIO:**

- Uso de concentraciones altas de Argón (70%- 30 % O<sub>2</sub>): posibles necesidades anestésicas de una FiO<sub>2</sub> requerirían una menor concentración de argón.
- Sin evidencia positiva a largo plazo de sus efectos: vida media de un ratón es breve.

POR OTRO LADO: el xenón si tiene más evidencia de haber sido efectivo en estos aspectos a corto y largo plazo.

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 2 de Noviembre de 2021**



# 5. Medidas especiales. Novedades. Ketamina e HTC.

## Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?"

Daniel Agustin Godoy <sup>1 2</sup>, Rafael Badenes <sup>3 4 5</sup>, Paolo Pelosi <sup>6 7</sup>, Chiara Robba <sup>8 9</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33407737 PMCID: PMC7788834 DOI: 10.1186/s13054-020-03452-x

### Abstract

Maintaining an adequate level of sedation and analgesia plays a key role in the management of traumatic brain injury (TBI). To date, it is unclear which drug or combination of drugs is most effective in achieving these goals. Ketamine is an agent with attractive pharmacological and pharmacokinetics characteristics. Current evidence shows that ketamine does not increase and may instead decrease intracranial pressure, and its safety profile makes it a reliable tool in the prehospital environment. In this point of view, we discuss different aspects of the use of ketamine in the acute phase of TBI, with its potential benefits and pitfalls.

# 6. CONCLUSIONES

- El TCE es un proceso dinámico, de unas lesiones primarias aparecen lesiones secundarias. El objetivo del tto es evitar la lesión secundaria en la medida de lo posible.
- En el momento actual, se aboga por una terapia individualizada, habiendo varias líneas de investigación para optimizar tanto tratamiento como neuromonitorización.
- La monitorización del TCE debe ser MULTIMODAL, con tal de abarcar la máxima información posible del estado neurológico del paciente.
- El SDRA se asocia con frecuencia al TCE grave, se debe individualizar el tto, manteniendo una  $pO_2 >110$  mmHg y una  $pCO_2$  entre 32-35 mmHg. La PEEP máxima no debe superar los 12 mmHg ni los 20 mmHg si hablamos de las maniobras de reclutamiento.

# 6. CONCLUSIONES

- La profilaxis antimicrobiana se recomienda durante una semana y debe retirarse si no ha habido crisis en ese periodo de tiempo. La hipotermia no se recomienda.
- La metodología óptima de la craneotomía descompresiva aún necesita más evidencia. Se ha demostrado que reduce la mortalidad en el tto del TCE con PIC elevadas resistentes al tto. La exéresis ósea debe ser amplia.
- El ác. Tranexámico ha demostrado ser beneficioso en el tto temprano del TCE, sin aumentar los eventos veno-oclusivos.
- En líneas de investigación se encuentra la relación entre la microbiota intestinal y el cerebro, el uso de los gases nobles como parte del tto o una revaloración del papel de la ketamina en el tto del TCE.

# BIBLIOGRAFÍA

Capizzi, A., Woo, J. and Verduzco-Gutierrez, M., 2021. *Traumatic Brain Injury*.

Congress of Neurological Surgeons. 2021. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations*. [online] Available at: <<https://www.cns.org/publications/neurosurgery-watch-detail/guidelines-management-of-severe-traumatic-brain-in-3>> [Accessed 5 October 2021].

Edge, C. and Dickinson, R., 2021. *Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma?*

Geeraerts, T., Velly, L., Abdenmour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teyssedre, S., Dahyot-Fizelier, C., Dailler, F., David, J., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergelé, L., Ichai, C., Javouhey, É., Leblanc, P., Lieutaud, T., Meyer, P., Mirek, S., Orliaguet, G., Proust, F., Quintard, H., Ract, C., Srairi, M., Tazarourte, K., Vigué, B. and Payen, J., 2021. *Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours)*.

Godoy, D., Badenes, R., Pelosi, P. and Robba, C., 2021. *Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?"*.

Khellaf, A., Khan, D. and Helmy, A., 2021. *Recent advances in traumatic brain injury*.

Kim, J., Wahlster, S., LaBuzetta, J., Nobleza, C., Johnson, N., Rubinos, C., Malaiyandi, D., O'Phalen, K., Mainali, S., Sarwal, A. and Gilmore, E., 2021. *Focused Management of Patients With Severe Acute Brain Injury and ARDS*.

# BIBLIOGRAFÍA

- Picetti, E., Rossi, S., Abu-Zidan, F., Ansaloni, L., Armonda, R., Baiocchi, G., Bala, M., Balogh, Z., Berardino, M., Biffi, W., Bouzat, P., Buki, A., Ceresoli, M., Chesnut, R., Chiara, O., Citerio, G., Coccolini, F., Coimbra, R., Di Saverio, S., Fraga, G., Gupta, D., Helbok, R., Hutchinson, P., Kirkpatrick, A., Kinoshita, T., Kluger, Y., Leppaniemi, A., Maas, A., Maier, R., Minardi, F., Moore, E., Myburgh, J., Okonkwo, D., Otomo, Y., Rizoli, S., Rubiano, A., Sahuquillo, J., Sartelli, M., Scalea, T., Servadei, F., Stahel, P., Stocchetti, N., Taccone, F., Tonetti, T., Velmahos, G., Weber, D. and Catena, F., 2021. *WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours.*
- Zhang, Y., Wang, Z., Peng, J., Gerner, S., Yin, S. and Jiang, Y., 2021. *Gut microbiota-brain interaction: An emerging immunotherapy for traumatic brain injury.*
2021. *Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial.*
- July, J. and Pranata, R., 2021. *Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury – meta-analysis of randomized controlled trials.*