

## Traumatismo encefalocraneano: Conceptos fisiológicos y fisiopatológicos para un manejo racional

Adriana Wegner A<sup>1</sup>., Jan Wilhelm B<sup>1</sup>., Enrique Darras M.<sup>1</sup>

### Resumen

El traumatismo encefalocraneano (TEC) grave constituye una importante causa de morbimortalidad en la población pediátrica. Conocer y entender el funcionamiento cerebral normal y los cambios fisiopatológicos desencadenados por la injuria cerebral, así como los métodos de monitorización neurológica disponibles y la información que ellos pueden aportar, permite un enfrentamiento terapéutico racional. Este artículo presenta los avances actualmente existentes en el cuidado crítico de estos pacientes y las terapias en etapa experimental. Además, se propone un manejo estandarizado del TEC grave con el fin de aunar criterios, comparar experiencia y evitar o minimizar el daño neurológico.

(**Palabras clave:** Traumatismo encefalocraneano, TEC, cerebro, injuria). Rev Chil Pediatr 74 (1); 16-30, 2003

### Traumatic brain injury physiological and physiopathological concepts for a rational management

Severe traumatic brain injury (TBI) is a major cause of disability and death in the paediatric population. A rational therapeutic approach is possible as a result of understand brain's physiology, pathophysiological changes triggered by trauma and the use of modern methods of neurological monitoring. This article presents an overview of the current advances in the care of critically ill patients and experimental treatments. A standardized treatment protocol of severe TBI is proposed in order to unify criteria, collect comparable data and avoid or minimise neurological damage.

(**Key words:** Traumatic brain injury, injury, brain). Rev Chil Pediatr 74 (1); 16-30, 2003

### INTRODUCCIÓN

El Traumatismo encefalocraneano (TEC) grave ha aumentado en los últimos años, representando una causa importante de morbimortalidad pediátrica<sup>1</sup>. El 5% de los TEC en niños son severos, con una mortalidad que varía entre 34 y 60%, por lo que el

manejo precoz y agresivo es de vital importancia<sup>2</sup>. El TEC puede ser definido como todo trauma craneano causado por una fuerza externa que tiene como resultado una alteración a nivel anatómico y/o funcional (motora, sensorial y/o cognitiva) del encéfalo y sus envolturas, en forma precoz o tardía, permanente o transitoria<sup>3</sup>.

1. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Dr. Sótero del Río.

Trabajo recibido el 11 de noviembre de 2002, devuelto para corregir el 23 de diciembre de 2002, segunda versión 3 de enero 2003, aceptado para publicación el 6 de enero de 2003.

La clasificación<sup>4, 5, 6</sup> del TEC puede analizarse desde 4 perspectivas:

**1.- Según tipo de lesión encefálica los TEC pueden ser:**

**a.- Focales**

i. *Contusión*: lesión localizada, necrótica o hemorrágica, causada por transmisión directa de la energía de un trauma craneal a la región cortical y a la sustancia blanca subcortical. Característicamente se ve en las regiones temporal y/o frontal por contacto directo del encéfalo con protuberancias óseas.

ii. *Hematomas*

- *Epidural*: colección de sangre entre la duramadre y el cráneo. Puede ser de origen venoso o arterial y generalmente no sobrepasa las líneas de las suturas, a menos que coexista con fractura. En el TAC aparece como una imagen localizada, lenticular, de alta densidad, con evidente efecto de masa.
- *Subdural*: colección de sangre localizada sobre la superficie de la corteza, bajo la duramadre. Generalmente está asociado a daño cortical por vasos lacerados o contusión cortical directa. La apariencia al TAC es de una imagen crescéntrica, hiperdensa, localizada a lo largo de las convexidades cerebrales.
- *Intracerebral*: coágulo sólido de sangre dentro del parénquima cerebral.

iii. *Hemorragias*

- *H. intraventricular*: sangre al interior de los ventrículos.
- *H. subaracnoidea*: sangre en el espacio subaracnoideo. Es la hemorragia más frecuente en TEC.

**b.- Difusos**

- *Daño Axonal Difuso*: disrupción de pequeñas vías axonales como resultado de una rápida aceleración y desaceleración craneal. Generalmente compromete a los núcleos hemisféricos profundos, tálamo y ganglios basales y a los tractos de sustancia blanca (cuerpo calloso). El TAC inicial puede ser normal.

**2.- Según indemnidad meníngea se clasifican en:**

- *TEC abierto*: lesión con solución de continuidad de las envolturas meníngeas y

comunicación del encéfalo con el medio externo.

- *TEC cerrado*: lesión sin comunicación del encéfalo con el exterior.

**3.- Según tipo de fractura pueden clasificarse como:**

- *TEC con Fractura de base de cráneo*.
- *TEC con Fractura bóveda craneal*: lineal, conminuta, deprimida o con hundimiento, diastática.

**4.- Según Compromiso neurológico (de mayor relevancia clínica) (tablas 1 y 2), el TEC puede ser:**

- *Leve*: puntaje escala Glasgow (GCS) 13 - 15.
- *Moderado*: puntaje escala Glasgow 12 - 9.
- *Severo*: puntaje escala Glasgow  $\leq 8$

**FISIOLOGÍA CEREBRAL<sup>4-5,7-9</sup>**

Entre el 15% y el 25% del gasto cardíaco está dirigido al cerebro, con un flujo sanguíneo cerebral (FSC) de 40-50 ml/100 g cerebro/min. El consumo metabólico de oxígeno cerebral ( $CMRO_2$ ) corresponde, en un 40%, al gasto energético basal (mantención del potencial de membrana, termosensible y no modificable por drogas) y en un 60% al gasto energético funcional (no termosensible y modificable por drogas). El 90% de este  $CMRO_2$  está dado por tejido neuronal y sólo un 10% por tejido de sostén o glia (correspondiente a más del 50% del volumen encefálico). El  $CMRO_2$ , 3,5 mg/100 g cerebro/min, depende del coeficiente de extracción cerebral de  $O_2$  ( $CERO_2$ ) y de la entrega cerebral de  $O_2$  ( $CDO_2$ ), donde:  $CMRO_2 = CERO_2 \times CDO_2$  (fórmula 1).

El  $CERO_2$  corresponde a la relación entre la extracción cerebral de  $O_2$  (24-42%) y la saturación arterial de  $O_2$  (Sat art  $O_2$ ), donde la extracción cerebral de oxígeno no es sino la diferencia entre la Sat art  $O_2$  y la saturación Bulbo yugular de  $O_2$  (Sat BYO<sub>2</sub>), que es la saturación de la sangre venosa de retorno cerebral (55-70%). Luego,  $CERO_2 = (Sat art O_2 - Sat BYO_2) / Sat art O_2$  (fórmula 2).

La  $CDO_2$ , el otro componente del  $CMRO_2$ , está determinada por el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y por el contenido arterial de  $O_2$  de este ( $CaO_2$ ):  $CDO_2 = FSC \times CaO_2$  (fórmula 3)

El  $CaO_2$  depende de la Sat art  $O_2$ , de la Hemoglobina y de la presión parcial arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ), luego  $CaO_2 = Sat O_2 \times [1,34 \times Hb] + [PaO_2 \times 0,003]$ . (fórmula 4).

Tabla 1. Escala de Glasgow

| Apertura ocular |   | Respuesta motora   |   | Respuesta verbal        |   |
|-----------------|---|--------------------|---|-------------------------|---|
| Espontánea      | 4 | Espontánea, normal | 6 | Orientada               | 5 |
| A la voz        | 3 | Localiza al tacto  | 5 | Confusa                 | 4 |
| Al dolor        | 2 | Localiza al dolor  | 4 | Palabras inapropiadas   | 3 |
| Ninguna         | 1 | Decorticación      | 3 | Sonidos incomprensibles | 2 |
|                 |   | Descerebración     | 2 | Ninguna                 | 1 |
|                 |   | Ninguna            | 1 |                         |   |

Tabla 2. Escala de Glasgow Modificada para Lactantes

| Apertura ocular |   | Respuesta motora   |   | Respuesta verbal   |   |
|-----------------|---|--------------------|---|--------------------|---|
| Espontánea      | 4 | Espontánea, normal | 6 | Arrullos balbuceos | 5 |
| A la voz        | 3 | Retira al tacto    | 5 | Irritable          | 4 |
| Al dolor        | 2 | Retira al dolor    | 4 | Llora al dolor     | 3 |
| Ninguna         | 1 | Decorticación      | 3 | Quejido al dolor   | 2 |
|                 |   | Descerebración     | 2 | Ninguna            | 1 |
|                 |   | Ninguna            | 1 |                    |   |

Así, situaciones patológicas como anemia e hipoxia reducirán el  $\text{CaO}_2$  pudiendo determinar una entrega de oxígeno inadecuada.

El FSC, definido como la sangre que transita a través del cerebro, es controlado por el  $\text{CMRO}_2$ , vía autorregulación de la resistencia vascular cerebral (RVC), y por la Presión de Perfusión Cerebral (PPC), que es la diferencia entre la Presión Arterial Media (PAM) y la Presión Intracraneana (PIC):

$\text{FSC} = \text{PPC} / \text{RVC}$ , luego,

$\text{FSC} = (\text{PAM} - \text{PIC}) / \text{RVC}$  (fórmula 6).

La autorregulación cerebral se basa en la modificación de la RVC (vasodilatación o vasoconstricción) con el fin de mantener un FSC acorde a las necesidades metabólicas cerebrales de  $\text{O}_2$  de cada momento. La autorregulación está determinada en gran parte por la presión parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ), por la PAM y, en menor medida, por la  $\text{PaO}_2$ , adenosina, pH, etc. Así, cuando la  $\text{PCO}_2$  cerebral es alta (mayor trabajo metabólico) la RVC cae, aumentando el FSC y la  $\text{CDO}_2$ , y lo contrario ocurre cuando la  $\text{PCO}_2$  disminuye (menor trabajo metabólico). Se estima que el FSC varía en un 4% por cada mmHg de  $\text{CO}_2$ , en normotensión. Con la PAM ocurre algo similar, regulándose el FSC para

proteger al tejido cerebral de caídas o alzas bruscas de presión que pudiesen comprometer la  $\text{CDO}_2$ , sin embargo, estas autorregulaciones tienen límites, por sobre o bajo los cuales el FSC se torna absolutamente dependiente de la PAM (figura 1).

La PPC se define como la presión necesaria para perfundir el tejido nervioso para un buen funcionamiento metabólico. Una PPC menor de 50 mmHg implica una disminución severa del FSC, con el riesgo de isquemia cerebral, y valores sobre 60-70 mmHg han sido determinados como seguros en adultos, aunque esto en niños aun no ha sido bien establecido, si bien se sabe que PPC bajas serían mejor toleradas por cerebros inmaduros (recién nacidos).

La PIC se define como la presión dentro de la bóveda craneana, y se ha establecido que el funcionamiento cerebral es adecuado con valores entre 10 a 20 mmHg en adultos, 3 a 7 mmHg en niños y 1,5 a 6 mmHg en recién nacidos. Dado que la curva PIC-Volumen intracraneal (VI) tiene un comportamiento sigmoideo (figura 2), es que por sobre los valores mencionados bastarán leves aumentos del VI para producir grandes cambios de presión. La distensibilidad cerebral y la capacidad de taponamiento cerebral frente a cambios de volumen varía con

# Regulación del Flujo Sanguíneo Cerebral Regulación de la Resistencia Vascular Cerebral

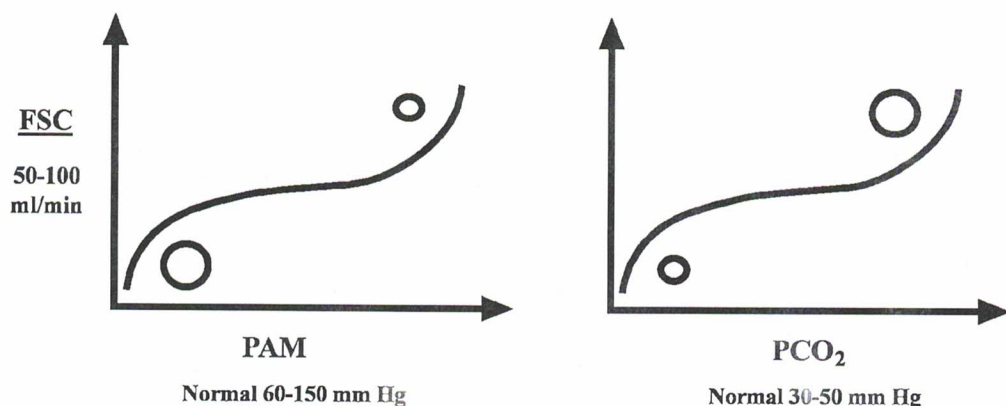


Figura 1. Autorregulación cerebral.

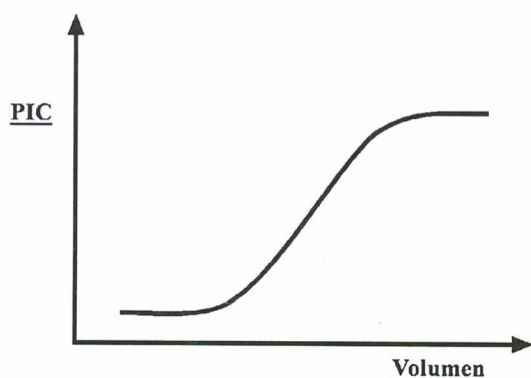


Figura 2. Curva Presión/Volumen.

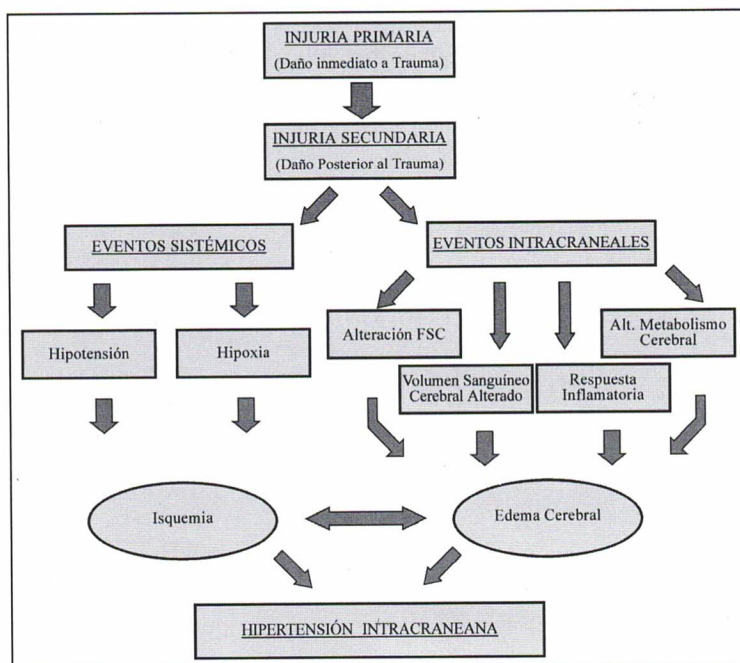
(0,3 a 0,35 ml/min), y su producción se ve alterada por inflamación de las vellosidades, edema cerebral difuso y presencia de masas (hemorragias, tumores, etc). La *sangre cerebral* está compuesta por el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y el FSC. El VSC, volumen de sangre constante en el cerebro, corresponde aproximadamente a un 10% del VI, y este VSC contribuye en forma directa a la PIC y VI, mientras que el FSC puede hacerlo indirectamente mediante la autorregulación cerebral.

## **FISIOPATOLOGÍA DEL TEC<sup>1, 4-11</sup>**

el valor numérico de la PIC en un factor de 10, estableciéndose así el índice Presión/Volumen intracraneano (IPV)  $IPV = \Delta Volumen / \log P_0/P_1$ . (fórmula 7) Así, un IPV >18 ml conllevaría un bajo riesgo de Hipertensión intracraneana (HTIC), mientras que un IPV < 13 ml implicaría una PIC prácticamente inmanejable.

El VI y la PIC resultan de la interacción entre cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR), y sangre cerebral, correspondiendo el *cerebro* a un 80% de la bóveda craneana. Se compone en un 75 - 80% de agua, repartida entre el intracelular (sustancia blanca y sustancia gris) y el extracelular (intersticial). El LCR corresponde aproximadamente al 10% del VI, es producido por los plexos coroideos

El daño provocado por un TEC se divide en dos fases (figura 3): Injuria Primaria (daño inmediato al trauma) e Injuria Secundaria (cascadas metabólicas post-trauma). El daño producido por la injuria primaria es imposible de revertir, sin embargo, los eventos de la injuria secundaria son potencialmente manejables, luego, las acciones terapéuticas deben dirigirse a evitar o minimizar las cascadas metabólicas desencadenadas por la injuria inicial y disminuir los riesgos de una mala evolución neurológica y/o muerte. Inmediatamente producido el TEC, el CMRO<sub>2</sub> disminuye en forma constante, sin embargo, el FSC puede comportarse en forma variable según la indemnidad de la autorregulación cerebral (tabla 3). Así, pueden observarse al menos 3 escenarios:



**Figura 3.** Esquema de Injuria post-TEC.

1.- *Autorregulación cerebral intacta.* Esto significa que disminuirá el FSC -y la  $CDO_2$ - en igual proporción a la disminución del  $CMRO_2$ , el  $CERO_2$  permanecerá constante y la  $Sat\ BYO_2$  se encontrará en rangos relativamente normales.

2.- *Hipoxia cerebral oligohémica o Perfusión límite.* En general, ocurre dentro de las primeras 6 horas post TEC grave, en un 13% de los pacientes. Hay un desacoplamiento entre el  $CMRO_2$  y la autorregulación (focal o global): frente a la disminución del

$CMRO_2$ , disminuye el FSC -y la  $CDO_2$ -, pero en mayor proporción a lo esperado, lo cual implica riesgo de isquemia ante situaciones de bajo  $CaO_2$  (hipoxemia, anemia), hipotensión, vasoespasmo, hipocapnia marcada, etc., sin un aumento concomitante de la  $CDO_2$ . Esto se reflejará en un aumento del  $CERO_2$  y en una caída de la  $Sat\ BYO_2$ . Si el FSC es reducido en forma severa y por un tiempo suficiente, se producirán cambios isquémicos irreversibles e infarto cerebral. La  $Sat\ BYO_2$  aumentará por un  $CMRO_2$  disminuido, indi-

**Tabla 3.** Escenarios post TEC

| Escenario                                            | $CMRO_2$ | FSC | $CERO_2$ | Comentario                                                   |
|------------------------------------------------------|----------|-----|----------|--------------------------------------------------------------|
| Autorregulación metabólica Intacta                   | ↓        | ↓   | ↔        | Acoplamiento y extracción normal                             |
| Hipoxia cerebral oligohémica (Perfusión límite)      | ↓        | ↓   | ↓        | Riesgo de isquemia cerebral. Puede causar injuria secundaria |
| Hiperperfusión cerebral relativa (Perfusión de lujo) | ↓        | ↑   | ↓        | VSC puede aumentar la PIC y causar injuria secundaria        |

$CMRO_2$ : Consumo metabólico de oxígeno cerebral; FSC: Flujo sanguíneo cerebral;  $CERO_2$ : coeficiente de extracción cerebral de Oxígeno; VSC: volumen sanguíneo cerebral; PIC: presión intracraneana.

cando daño permanente. Bajo estas circunstancias y para prevenir la isquemia cerebral, las estrategias terapéuticas deben dirigirse a aumentar la  $CMRO_2$  o a reducir aun más el  $CMRO_2$ .

3.- *Perfusión de lujo o hiperperfusión cerebral relativa*. El FSC aumenta –y la  $CMRO_2$ – por hiperemia cerebral reactiva, sin un aumento concomitante del  $CMRO_2$ , favoreciendo el edema cerebral y el aumento de la PIC. Este es el escenario más frecuente en la población pediátrica en las primeras horas post TEC, dada la hiperreactividad de la vasculatura cerebral. Así, la  $Sat\ BYO_2$  será relativamente alta ( $> 70\%$ ) y el  $CMRO_2$  bajo. En este escenario la terapia debe dirigirse a intentar disminuir el VSC.

### MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA EN TEC

La monitorización neurológica en el TEC es tanto clínica como de laboratorio. Dentro de la monitorización clínica es importante el examen físico completo y sobretodo el examen neurológico, que debe incluir evaluación de Escala de Glasgow, presencia de reflejos osteotendíneos, normalidad de pares craneanos y función de tronco encefálico. Dentro de la monitorización de laboratorio, hay métodos de evaluación indirecta y directa<sup>4,6,7,11-14</sup>.

#### Monitorización indirecta

1. *Electroencefalograma*: registrado en forma continua, permite detectar si hay actividad eléctrica cerebral en todo momento, además permite el uso más holgado de terapias como barbitúricos y paralizantes.

2. *Saturación Bulbo-Yugular*: no da información cuantitativa acerca del  $CMRO_2$  o del FSC, pero refleja la relación entre ellos y

orienta a la terapéutica. La monitorización indicada es la continua, pues permite evaluar la terapia en forma instantánea

3. *Eco Doppler transcraneal*: método no invasivo que serviría para evaluar las características del flujo y el estado de autorregulación cerebral en pacientes con TEC. Este sistema mide la velocidad de flujo en la arteria cerebral media, marcador indirecto del FSC. Con flujo constante, la velocidad de flujo cerebral es inversa al área seccional de los vasos, es decir, frente a una disminución de esta (vasoconstricción) hay un aumento de la velocidad de flujo cerebral y viceversa. Los equipos actuales permiten medir la velocidad media de flujo y el índice de pulsatilidad ( $IP = (\text{velocidad sistólica} - \text{velocidad diastólica})/\text{velocidad media}$ ) que es un índice de resistencia vascular, índice que aumenta en pacientes con PIC elevada.<sup>16</sup>

#### Monitorización directa<sup>15</sup> (tabla 4)

*Captor/Monitor de PIC*: permite la evaluación cualitativa y cuantitativa continua de la PIC, favoreciendo conductas terapéuticas inmediatas frente a alzas anormales de ella. Existen 3 tipos de captores:

1. *Catéter intraventricular*: Requiere de ventrículos no colapsados ya que se inserta directamente en ellos, y se conecta a un transductor de presión externo. Es un registro de PIC confiable, ya que el transductor puede ser calibrado contra una referencia externa en cualquier momento. El catéter intraventricular es el estándar de oro ya que permite detectar y tratar alzas de PIC en forma directa mediante el drenaje de LCR.

2.- *Catéter intraparenquimatoso*: sólo permite determinar la PIC, pues se inserta en el parénquima cerebral. El captor *Codman®* tiene un transductor de presión con un

Tabla 4. Indicaciones captor de PIC

Indicaciones de instalación de captor de PIC (*The Brain Trauma Foundation Guidelines*)

1. En todo paciente con TEC grave (Glasgow  $\leq 8$ ) *aunque TAC no muestre lesiones evidentes*.
2. Caída de Glasgow en 2 o más puntos en 1 hora.
3. Ante fuertes evidencias clínicas y/o imagenológicas de Hipertensión intracraneana (contusión, hematomas).
4. Con un mayor Glasgow ( $\geq 9$  y  $< 13$ ) en niños con sedación profunda o anestesia.

microchip de silicona que cuando es sometido a presión se produce una diferencia de potencial, que se convierte a su vez a unidades de presión. Este transductor es muy delgado por lo que puede ser colocado dentro de otro catéter para insertarse en el ventrículo. El captor *Camino®*, tiene en la punta un delgado catéter de fibra óptica con un diafragma flexible que refleja luz, interpretando los cambios de intensidad de la luz como cambios de presión. Este sistema no depende de un transductor externo ni de una columna de agua, no requiriendo por ello ajustes cada vez que se moviliza la cabeza. Tiene buena correlación con el catéter intraventricular. El transductor *Innerspace®* es otro catéter con fibra óptica, pero su principio se basa en frecuencia espectral. La principal desventaja de estos transductores es que no es posible calibrarlos *in situ* y deben ser reemplazados si la monitorización se mantiene por más de 5 días, debido a que se movilizan. Son simples de insertar, pero los transductores de fibra óptica son frágiles y pueden dañarse si el paciente está agitado o si se doblan, lo cual junto a su costo, representan una limitación a su uso.

3.- *Catéter subdural*: Actualmente en desuso. Son simples de insertar, pero tienen la tendencia a bloquearse y provocar un traza-

do irregular e inexacto. A altas presiones tiende a leer valores menores en relación al catéter intraventricular. Los catéteres subdurales pueden ser útiles cuando los ventrículos no pueden ser canulados, pero debe asumirse que probablemente subestimarán la PIC.

#### EVALUACIÓN DE ONDAS DE PIC<sup>4, 15, 17</sup>

La *onda aislada de PIC* tiene una calidad pulsátil causada por las pulsaciones arteriales dentro del cerebro, que provocan una oscilación en el volumen del sistema ventricular. La forma de la onda PIC -similar a la de la presión arterial- tiene 3 componentes (figura 4):  $P_1$  (percusión) representa la pulsación arterial,  $P_2$  (rebote o tidal) refleja la distensibilidad intracraneal,  $P_3$  (dícrota) representa la pulsación venosa. Los *ciclos de ondas de PIC* son también pulsátiles, reflejando los ciclos respiratorios. Niveles de PIC hasta 15 mmHg son normales, mayores a 20 mmHg moderadamente elevados y superiores a 40 mmHg, severamente elevados (figura 5). Dentro de los ciclos de ondas de PIC, se identifican 3 tipos de variaciones: ondas "A", "B" y "C". Las ondas plateau "A" (figura 6), son de gran relevancia clínica, porque indican una *compliance* intracraneal

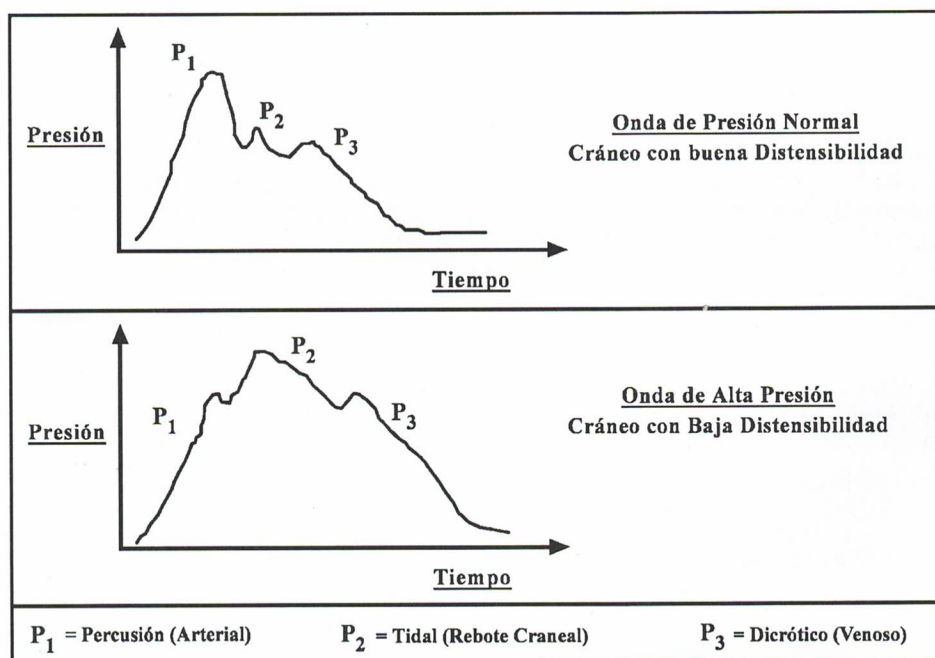


Figura 4. Ondas de Presión Intracraneal.

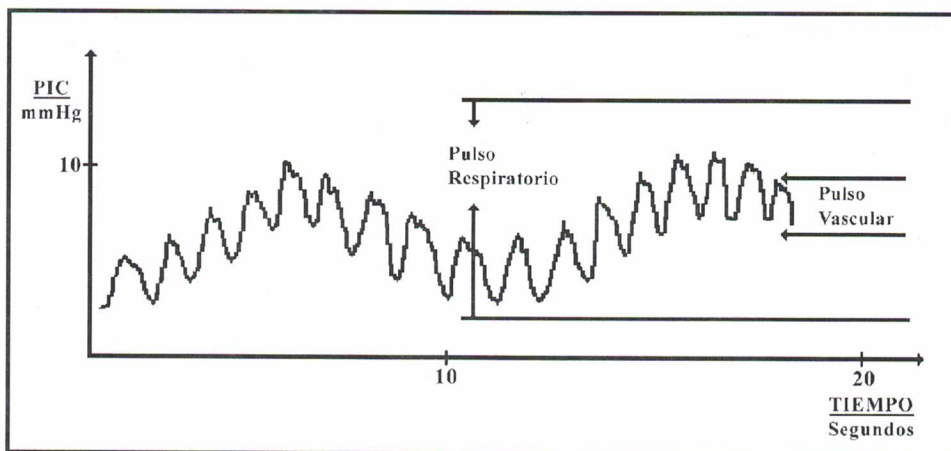


Figura 5. Ciclos de Ondas de PIC.

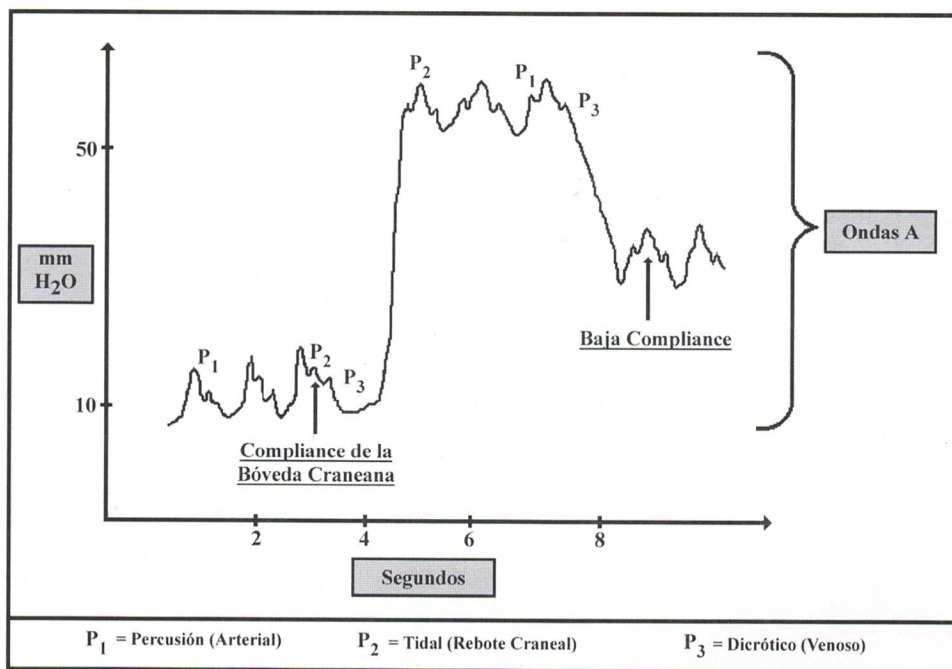


Figura 6. Ondas A.

peligrosamente disminuida, tienen un patrón de ascenso progresivo, desde un nivel normal a presiones que alcanzan 50 mmHg o más, persisten por 5 a 20 minutos para luego caer abruptamente a niveles incluso bajo los normales. Generalmente, se acompañan de síntomas y signos de disfunción cerebral y tronco, asociadas a una disminución de la PPC, anunciando descompensación y riesgo de herniación cerebral. Las ondas tipo "B" son más frecuentes y de menor signifi-

cancia clínica. Son oscilaciones rítmicas rápidas, con peaks elevados, que ocurren cada 1 a 2 minutos, con un patrón de ascenso *in crescendo* desde un nivel basal variable a 20-30 mmHg sobre él, cayendo en forma abrupta sin intervención externa. Las ondas "C" pueden tener alta o baja amplitud y parecen tener poca significancia clínica. El aumento de la PIC aumenta la amplitud del componente vascular, mientras que la magnitud relativa del componente respi-

ratorio puede disminuir. Así, la amplitud de pulso de la PIC aumenta linealmente con aumentos en la PIC. La amplitud de pulso puede aumentar antes que la PIC media aumente, lo que tiene importancia clínica pues predice el deterioro antes que la PIC aumente, es decir, el aumento en la amplitud de pulso en ausencia de una PIC elevada indica un deterioro de la distensibilidad cerebral.

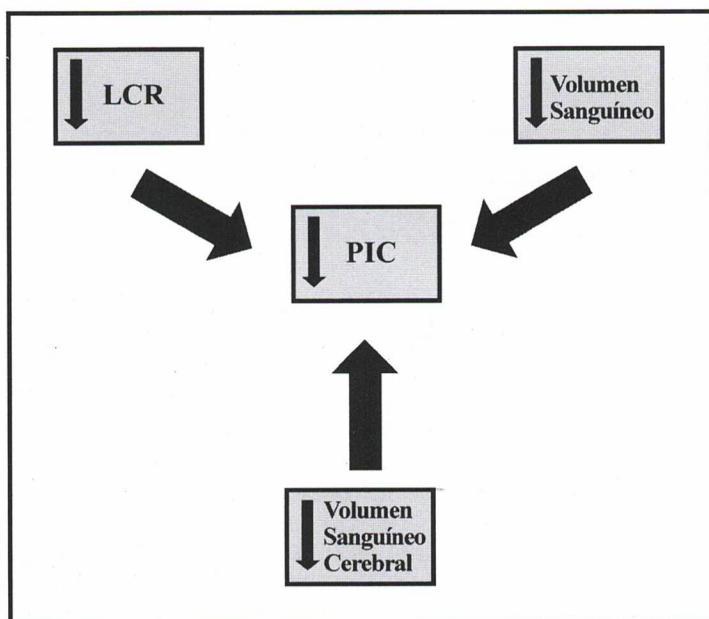
#### TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA (HTIC) SECUNDARIA A TEC<sup>6,17-21</sup>

El tratamiento de la HTIC debiera iniciarse conociendo la PIC, de lo contrario es como tratar una crisis hipertensiva sin conocer la presión arterial, por lo cual, debe ser monitorizada. El tratamiento está basado en al menos 5 principios: 1.- Optimizar la oxigenación y ventilación, 2.- Maximizar el apoyo circulatorio (PAM y PPC), 3.- Disminuir la PIC (figura 7), 4.- Disminuir y/o evitar aumentos de la tasa de metabolismo cerebral, y 5.- Prevenir y/o tratar complicaciones locales y sistémicas del TEC. A su vez, los objetivos del tratamiento deben dirigirse a: 1.- Mantener una PIC < 20-25 mmHg, 2.- Mantener una PPC > 60 mmHg (convertido en niños), 3.- Mantener un acoplamiento adecuado entre el CMRO<sub>2</sub> y el FSC

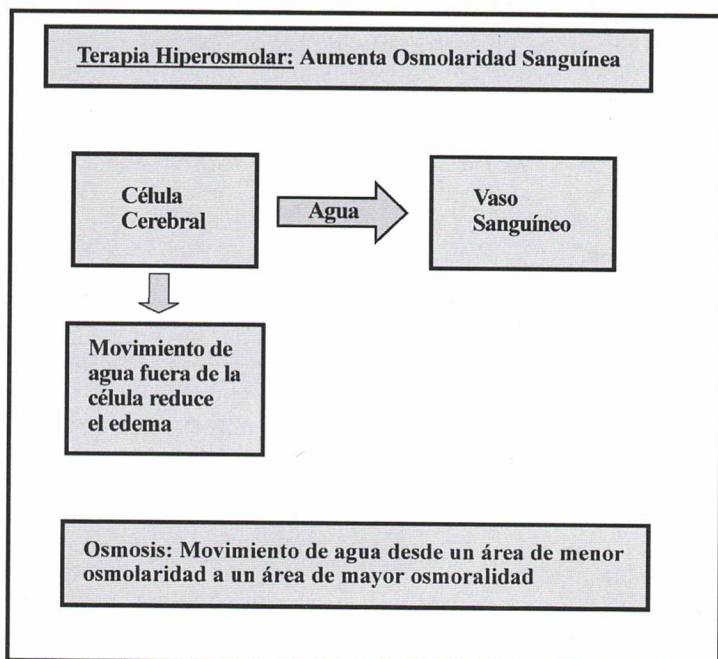
(CERO<sub>2</sub> > 40%) y 4.- Mantener la terapia por al menos 48 horas si esta ha sido efectiva.

Las terapias específicas existentes para el tratamiento de la HTIC, son comentadas a continuación, de acuerdo a la evidencia de la literatura:

- *Drenaje de LCR* permite el manejo en forma aguda de alzas en la PIC cuando existe un catéter intraventricular. La efectividad nunca ha sido evaluada en estudios randomizados<sup>6,7</sup>.
- *Soluciones Hipertónicas (SH)*: inducen el movimiento de agua desde el compartimiento intracelular/intersticial hacia el intravascular, expandiendo el plasma y disminuyendo el edema, lo que se ha denominado deshidratación euvolumica (figura 8), y tendrían un efecto más duradero que el Manitol. Adicionalmente, el desarrollo de hipernatremia/hiperosmolaridad secundarias a su utilización, favorecería la duración del efecto sobre el edema neuronal e intersticial. Sin embargo, natremias sobre 180 mEq/Lt, se han asociado a una mayor mortalidad, por lo que se recomiendan natremias ≤ 160 mEq/L y osmolaridades < 330 mOsm/kg. Además, al favorecer la expansión plasmática tienen un efecto inotrópico positivo con aumento secundario de la PAM, inducen vasodilatación precapilar de las arterias coronarias y vasos esplác-



**Figura 7.** Manejo de factores que influyen en PIC.



**Figura 8.** Efecto de las Soluciones Hipertónicas.

nicos, y vasoconstricción de arterias y venas músculoesqueléticas y de la piel; producen también mejoría del intercambio de  $O_2$  a nivel alveolar, al disminuir el agua intrapulmonar. Existen SH de diferentes concentraciones, pudiendo ser utilizadas tanto en bolos como en infusión continua (0,1-1,0 ml/kg/h), sin que se haya demostrado que una forma sea más efectiva que la otra. Los efectos secundarios al uso de SH son: aumento de la diuresis, coma y convulsiones, asociadas a cambios bruscos de osmolaridad; mielinolisis pontina; hemorragia subdural e intracraneal; edema cerebral de rebote si existe alteración de la BHE; precipitación de Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) en pacientes predispuestos; hipokalemia, hipernatremia; hiperosmolaridad; acidosis metabólica hiperclorémica; alargamiento del TP y del TTPA; disminución de la agregación plaquetaria (descri tas cuando > 10% del plasma es reemplazado por SH). Pese a todo, no se ha demostrado que las SH mejoren el pronóstico y/o la evolución del TEC<sup>6,7,22-24</sup>.

- **Manitol:** expansor plasmático, reduce el hematocrito y la viscosidad sanguínea, aumenta el FSC y la  $CDO_2$  cerebral. Esto explicaría por qué su efecto parece ser mayor en pacientes con PPC bajas. Tam-

bién establece una gradiente osmótica que mueve el agua a través de una barrera hematoencefálica (BHE) intacta desde las neuronas al compartimento vascular, reduciendo, así, el edema cerebral y la PIC. Su uso debiera evitarse en lesiones hemorrágicas, donde podría provocar un movimiento osmótico reverso, agravando el edema cerebral con un aumento paradójico de la PIC. La recomendación es bolos de 0,5-1,0 mg/kg iv. El inicio de acción es rápido (minutos), con un peak a los 20 a 40 minutos, y una duración variable, con efectos colaterales como: aumento del edema cerebral vasogénico con una BHE no intacta, ICC, deshidratación, hipotensión, hiponatremia, hipokalemia y falla renal aguda cuando la osmolaridad sérica excede 320 mOsm/kg, y además tendría un efecto rebote después de su suspensión. Pese a todo, no hay información suficiente para concluir que el Manitol tenga un efecto deletéreo o beneficioso sobre la mortalidad asociada al TEC<sup>6,7,20</sup>.

- **Furosemida:** reduce la PIC y baja la producción de LCR, potencia los efectos del Manitol y disminuye el riesgo de rebote. El riesgo es la depleción intravascular y las alteraciones hidroelectrolíticas<sup>6,7</sup>.
- **Hiperventilación controlada:** la hipocapnia

reduce la PIC por vasoconstricción cerebral, reduciendo el FSC y el VSC. Bajo condiciones de *Perfusión de Lujo* (Sat  $\text{BYO}_2 > 70\%$ ) la hiperventilación por períodos cortos puede controlar aumentos agudos de la PIC sin afectar mayormente la oxigenación cerebral, sin embargo, en la *Hipoxia cerebral oligohémica*, la reducción del FSC inducida por la hiperventilación provoca mayor isquemia cerebral. Actualmente se recomienda que, en ausencia de PIC elevada, la hiperventilación crónica debe ser evitada durante las primeras 24 horas posteriores a un TEC severo, para prevenir la disminución de la PPC secundaria a la disminución del FSC. La hiperventilación controlada (30-35 mmHg) debe reservarse para episodios agudos de alzas de PIC, por períodos cortos, cuando se quiere intentar manejar una PIC que ha sido refractaria a otros tratamientos. En este último caso, se recomienda controlar la Sat  $\text{BYO}_2$  para monitorizar el riesgo de isquemia cerebral. Recordar que frente a hiperventilación central se debe asumir el control ventilatorio para evitar hipocapnias que resultarán deletéreas<sup>6,7,17,20,25-27</sup>.

- **Barbitúricos:** los barbitúricos reducen la demanda metabólica funcional cerebral, reduciendo el  $\text{CMRO}_2$ . Esto disminuiría el FSC, el VSC y la PIC, potenciando la perfusión global cerebral y mejorando la oxigenación. Sin embargo, la buena respuesta a barbitúricos depende de un buen acoplamiento entre el  $\text{CMRO}_2$  y el FSC. La recomendación actual es usar terapia con barbitúricos en pacientes con hemodinamia estable y PIC refractaria al manejo médico/quirúrgico completo, esto es: cuando se han utilizado agentes osmóticos frecuentemente y/o existe una alteración de la osmolaridad sérica importante, con PIC  $> 20$  mmHg por varias horas pese a la terapia instaurada, con PIC  $> 30$  mmHg por 1 hora o con PIC  $> 40$  mmHg por breves períodos. Si se instaura el coma barbitúrico, debe ser monitorizado con EEG, obteniendo en el trazado ondas de "burst-supresión" que reflejen su acción. Son indicaciones de finalización del coma barbitúrico las siguientes situaciones: EEG isoelectrico, Hipotensión sostenida, HTIC refractaria. Dentro de las complicaciones del uso de barbitúricos se cuentan: infección por

inmunodepresión, depresión miocárdica, hipotermia, hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas. Como el resto de las terapias, no existe evidencia que los barbitúricos ofrezcan beneficios.<sup>6, 7, 28</sup>

- **Profilaxis anticonvulsivante:** las convulsiones exacerbaban el daño por segunda injuria al aumentar el  $\text{CMRO}_2$ , el FSC, el VSC, la PIC y al disminuir la PAM y la PPC, presentando además riesgo de aspiración y neumonía nosocomial. La incidencia de convulsiones post-TEC es de 5 a 10%, clasificándose en precoces ( $< 7$  días) y tardías ( $> 7$  días), siendo las últimas las que determinan pronóstico. Factores de riesgo de desarrollar convulsiones son: Glasgow  $< 10$ , hematoma subdural, hematoma epidural, hematoma intracerebral, fracturas deprimidas y herida cefálica penetrante. Según la literatura actual, el uso de anticonvulsivantes no estaría recomendado para la prevención de convulsiones tardías. La Fenitoína, sin embargo, es considerada aceptable para la prevención de convulsiones post traumáticas precoces. Se recomienda una dosis de carga de 20 mg/kg y 5-7 mg/kg/d de dosis de mantención para alcanzar niveles plasmáticos de 40-80  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>6, 7, 17</sup>
- **Craniectomía descompresiva:** alternativa quirúrgica de efectividad controvertida, planteable en aquellos pacientes en que pese a la terapia médica completa no se logra el control de la PIC, pero que presentan valores menores a 40 Torr (riesgo de enclavamiento paradójico frente a la descompresión con valores mayores) y un Score de Glasgow  $> 3$  puntos, siempre y cuando estén dentro de las primeras 48 horas de producida la injuria. En niños, la craniectomía descompresiva realizada dentro de las primeras 6 horas de producida la injuria, se asociaría a una mejor evolución neurológica. El IP/V podría representar un criterio de selección para craniectomía. Considerada una terapia de salvataje, no hay evidencia real de que esta alternativa terapéutica mejore el pronóstico ni la evolución.<sup>2, 29-33</sup>
- **Drenaje lumbar de LCR controlado:** consiste en la ubicación de un catéter de silicona en el espacio subaranoideo, al nivel de L3-L4, previa comprobación de cisternas basales reconocibles en el TAC. El extremo proximal del catéter se conecta a

un sistema recolector estéril ubicado a 5 a 15 cm sobre el Agujero de Monro, para luego drenar 5 a 20 ml de LCR bajo monitorización estricta de PIC y pupilas. Este procedimiento ha sido reportado en pacientes en que tanto la terapia médica como quirúrgica agresiva no han sido efectivas, y faltando estudios para determinar su real eficacia.<sup>34-36</sup>

## TERAPIAS EXPERIMENTALES

**Terapia de LUND:** se basa en: a) preservación de fuerzas oncóticas sistémicas (Albumina 4 gr/l, Hematocrito 34-36% y uso de furosemida), b) reducción de la presión hidrostática capilar mediante la reducción de la presión arterial sistémica, con terapia antihipertensiva (Metoprolol combinado con Clonidina) y c) constricción simultánea moderada de los vasos cerebrales de resistencia precapilar, con bajas dosis de Tiopental (0,5 a 3 mg/kg/h) y Dihidroergotamina (0,9 mg/kg/h). Apunta a una PPC de 50 mmHg (40 mmHg en niños) y drenaje de LCR sólo si la PIC es mayor de 25 mmHg. Faltan mayores estudios de esta terapia para establecer definitivamente su eficacia.<sup>6,7</sup>

**Hipotermia inducida:** utilizada para reducir la PIC por un mecanismo no bien establecido, se creía que era por la disminución del CMRO<sub>2</sub>, ya que rangos leves a moderados (37 a 32° C) lo reducen en un 10%, sin embargo, se ha visto que también potencia el aumento de neurotransmisores excitatorios y atenúa la apertura de la BHE. Riesgos potenciales de esta terapia son: neumonía, sepsis, coagulopatía, isquemia miocárdica y fibrilación auricular. La evidencia acerca de su eficacia es aun controvertida.<sup>6,7,37-39</sup>

**Corticoides:** si bien se ha demostrado beneficio en la disminución del edema perilesional cerebral estructural, no existe información actual que apoye su uso en el contexto del TEC grave.<sup>6,7,40,41</sup>

**Indometacina:** único AINE con acción sobre el FSC en pacientes con PIC elevada y TEC, en bolos de 30-50 mg reduciría la PIC en 37 a 52%, el FSC en 22-26%, y la PPC sólo en 14%. El inicio del efecto es casi inmediato, con un peak de acción a los 1-5 minutos. La duración del efecto sobre la PIC es al menos de 4 horas (hasta 30 horas) en infusión continua. Puede ser potencialmente deletérea en pacientes con CERO<sub>2</sub>

alta o autorregulación deteriorada, pudiendo disminuir el FSC a niveles isquémicos, puede causar isquemia coronaria (especialmente durante anemia hipoxémica), hipotensión, shunt sistémico y deterioro de la CERO<sub>2</sub>. No debiera ser utilizada en pacientes con SBYO<sub>2</sub> baja (< 60%), bajo CMRO<sub>2</sub> (< 40 ml/100 g tejido cerebral/min), signos o síntomas de vasoespasmo cerebral, isquemia cardíaca, falla renal o úlcera gastrointestinal<sup>6, 42</sup>.

## NEUROPROTECCIÓN<sup>6,7</sup>

**Bloqueadores de calcio:** Nimodipino, bloqueador de calcio cerebro-selectivo, utilizado con relativo éxito en la Hemorragia Subaracnoidea por Aneurismas. Su acción sería a través de neutralizar la acción del calcio en las cascadas metabólicas del daño por segunda injuria<sup>43</sup>.

**Omega-conopeptido SNX-111:** antagonista potente de los canales voltaje dependientes N-tipo calcio, por lo que inhibiría los procesos excitotóxicos, produce hipotensión.

**Atrapadores de radicales libres:** SOD, tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, inhiben la lipoperoxidación de las membranas celular evitando mayor daño cerebral.

**Antagonistas del receptor de NMDA:** inhiben mecanismos excitotóxicos por sobreestimulación del receptor NMDA por los aminoácidos Glutamato y Aspartato, que resultan en falla de la bomba iónica celular. Mediante la inhibición de este receptor podría evitarse parte del daño cerebral.

**Ciclosporina:** inhibe la apertura de los poros de transición mitocondriales, manteniendo la homeostasis del calcio aislada en la mitocondria, también inhibiría el daño axonal inducido por calcio.

**Magnesio:** efectos neuroprotectores potenciales actualmente en estudio.

Ningún tratamiento "neuroprotector" ha demostrado mejorar la sobrevida de pacientes con TEC.

## MANEJO DEL TEC

Proponemos un algoritmo de enfrentamiento inicial del TEC (figura 9). Todo TEC moderado a severo requerirá de TAC cerebral seriados, por lo que si el centro no cuenta con el equipo necesario, el paciente debe ser referido a uno que lo posea. Es impres-

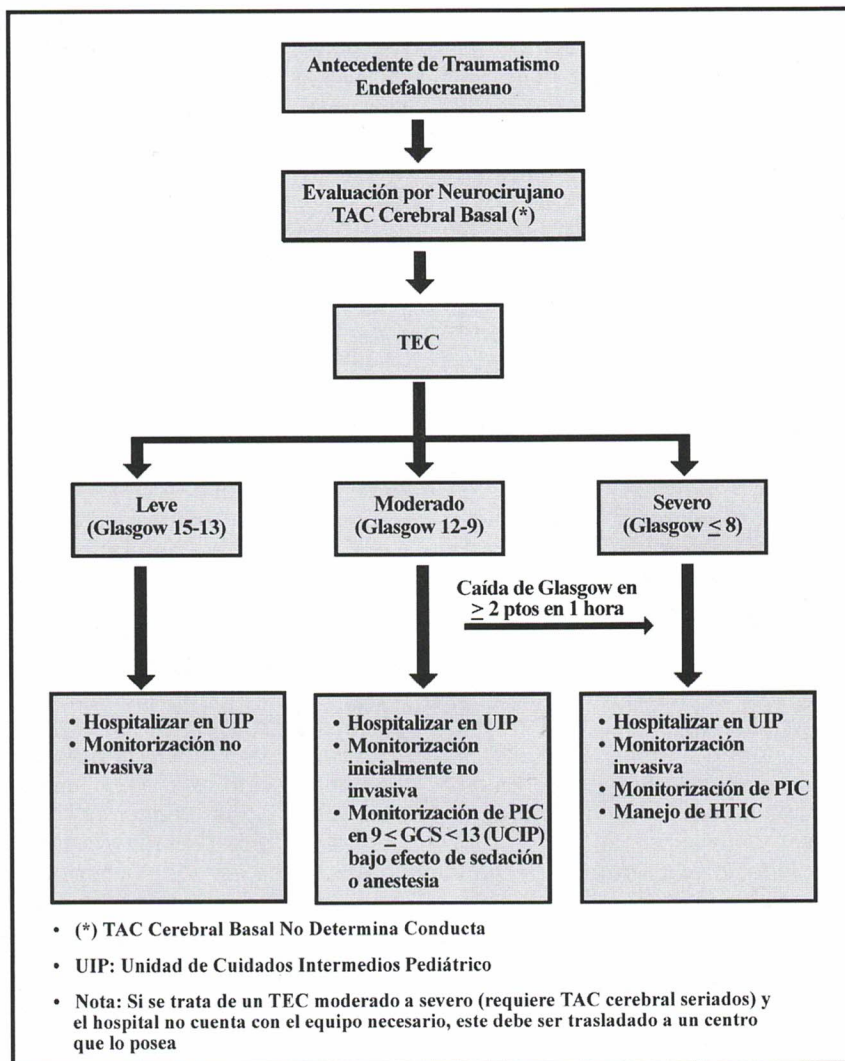


Figura 9. Algoritmo de Manejo inicial del TEC.

cindible evitar o minimizar la injuria secundaria.

Además proponemos un protocolo de manejo de TEC grave considerando la evidencia existente en la literatura:

### I. Medidas generales

- Asegurar vía aérea: ventilación mecánica protectora (volumen corriente 6-10 ml/kg; PEEP 3 a 5 cm H<sub>2</sub>O). Recordar que PEEP y presión media de la vía aérea (PMVA) se correlacionan con la PIC, pero que la hipoxemia es más deletérea que la hipercarbia<sup>6,45</sup>.
- Monitorización invasiva: línea arterial, PVC, Sonda Foley, Capnografía, Captor de PIC (tabla 4), Saturación bulbo-yugular (optativo si no hay monitorización continua y/ o según respuesta a tratamiento), EEG seriado (idealmente continuo), ECO Doppler transcraneal (si se cuenta con él).
- Favorecer retorno venoso cerebral: elevación de la cabeza en 30° línea media<sup>6,45-47</sup>, PMVA baja.
- Hidratación para mantener euvolemia 1800 a 2 000 cc/m<sup>2</sup>/día.
- Aportar glucosa sólo si glicemia es < 200 mg/dl (mayor a esto se correlaciona con peor evolución neurológica)<sup>19</sup>.
- Mantener PAM para alcanzar PPC >60. Utilizar vasopresores/inótropos si es necesario<sup>48-50</sup>.

- Manejo agresivo de la fiebre, pues ella implica una mayor demanda metabólica: uso profiláctico de antipiréticos a horario (eventual uso de Clorpromazina y Meperidina si fiebre es refractaria).
- Evitar agitación (evitar aumentos de la PIC): Mantener sedoanalgesia en infusión continua, paralización en infusión continua sólo si se cuenta con monitoreo EEG continuo, aislamiento de ruidos.
- Anticonvulsivantes profilácticos frente a sospecha o confirmación imagenológica de lesión focal<sup>6,7</sup>.

## II. Medidas específicas frente a aumentos agudos de la PIC:

- Drenaje de LCR por catéter intraventricular, hasta alcanzar valores de PIC < 25 mmHg.
- Manitol, siempre que la osmolaridad no sea > 330 mOsm/kg y/o exista lesión hemorrágica.
- Solución hipertónica (3%, 5%, 7,5%, 10%) en bolo o infusión continua, intentando no sobrepasar una concentración de Sodio > 160 mEq/l y/o osmolaridades > 330 mOsm/kg.
- Furosemida asociada a Manitol y/o SH para mantener volemia, natremia y osmolaridad adecuadas.
- Hiperventilación controlada, con Sat BY > 70%, por períodos cortos, mantener PCO<sub>2</sub> 30–35 mmHg, sólo si otras medidas han fallado.
- Coma barbitúrico si hay PIC refractaria a manejo previo. Tiopental 1–5 mg/kg/h. Controlar con EEG.
- Craniectomía descompresiva con PIC < 40 mmHg, refractaria al manejo médico y dentro de las primeras 48 horas de producido el TEC.
- Drenaje lumbar controlado, sólo si todo lo anterior ha fallado y existan cisternas reconocibles en el TAC.

## CONCLUSIÓN

Conocer todos los factores que actúan en el funcionamiento del tejido cerebral normal, así como los escenarios post-TEC, es fundamental para entender e interpretar correctamente los datos clínicos y de laboratorio del paciente con TEC grave. Asimismo, conocer la evidencia existente acerca de las terapias posibles tanto en uso como experimentales, permitirán instaurar en for-

ma racional y juiciosa una terapia que permita, dentro de lo posible, evitar o minimizar un daño cerebral de otra manera irreversible.

## REFERENCIAS

1. Ward J: Pediatric issues in head trauma. New Horiz 1995; 3: 539-45.
2. Hejazi N, Wintzmann A, Fae P: Unilateral decompressive craniectomy for children with severe brain injury. Report of seven cases and review of the relevant literature. Eu J Pediatr 2002; 161: 99-104.
3. Statutory Definitions of Traumatic Brain Injury In: www.tbidoc.com/statedef.html
4. Allen E, Bayer R, Bruce W, Brockmeyer D, Fan V: Head and Spinal Cord Injury. En Textbook of Pediatric Intensive Care. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1996; 809-57.
5. Adelson D, Kochanek P: Head Injury in children. J Child Neurol 1998; 13: 2-15.
6. Marik P, Varon J, Trask T: Management of Head Trauma. Chest 2002; 122: 699-711.
7. Slavik R, Rhoney D: Pharmacological management of severe Traumatic Injury: An evidence-Based Review. J Inform Pharm 2000; 3: 309-35.
8. Feldman, Robertson C: Monitoring of Cerebral hemodynamics with Jugular Bulb Catheters. Update on Critical Care. Crit Care Clin 1997; 13.
9. Walters F: Intracranial Pressure and Cerebral Blood Flow. In www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u08/u08\_013.htm. 1998; 8.
10. Martin N, Patwardhan R, Alexander M, et al: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. J Neurosurg 1997; 87: 9-19.
11. Bouma G, Muizelaar J: Cerebral blood flow in severe clinical head injury. New Horiz 1995; 3: 384-94.
12. Cruz J: The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: Management strategies and clinical outcome. Crit Care Med 1998; 26: 344-51.
13. De Deyne C: Jugular bulb oximetry: the link between cerebral and systemic management of severe head injury. Intensive Care Med 1999; 25: 430-1.
14. Vigué B, Ract C, Benayed M, et al: Early SjvO<sub>2</sub> monitoring in patients with severe brain trauma. Intensive Care Med 1999; 25: 445-51.
15. North B: Intracranial Pressure Monitoring. In Head Injury. London: Chapman & Hall 1997; 209-16.
16. Rommer B, Bellner J, Kongstad P, Sjöholm H:

- Elevated transcranial Doppler flow velocities after head injury: cerebral vasospasm or hyperemia? *J Neurosurg* 1996; 85: 97-7.
17. Intracranial Pressure. In: [pedscm.wustl.edu/All-Net/french/neurpage/protect/icp-mon.htm](http://pedscm.wustl.edu/All-Net/french/neurpage/protect/icp-mon.htm).
  18. Chesnut R: Medical management of severe head injury: present and future. *New Horiz.* 1995; 3: 581-93.
  19. Marion D, Spiegel T: Changes in the management of severe traumatic brain injury: 1991-1997. *Crit Care Med* 2000; 28: 16-8.
  20. Tilford J, Simpson P, Yeh T, et al: Variation in therapy and outcome for pediatric head trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1056-9.
  21. Pick J: Medical complications in severe head injury. *New Horiz* 1995; 3: 534-8.
  22. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L: Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 1136-43.
  23. Quershi A, Suarez J: Use of hypertonic saline solutions in treatment of edema cerebral and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 3301-13.
  24. Freshman S, Battistella F, Mateucci M, Wisner D: Hypertonic saline (7,5%) versus mannitol a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 1993; 35: 344-8.
  25. Yundt K, Diring M: The use of hyperventilation and his impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin* 1997; 13: 163-84.
  26. Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al: Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997; 25: 1402-9.
  27. Newell D, Weber J, Watson R, Aaslid R, Winn H: Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autorregulation after severe head injury. *Neurosurg* 1996; 39: 35-43.
  28. Cruz J: Adverse effects of pentobarbital on cerebral venous oxygenation of comatose patients with acute traumatic brain swelling: relationship to outcome. *J Neurosurg* 1996; 85: 758-61.
  29. Polin R, Shafrey M, Bogaev C, Bocchicchio B, Jane J: Decompressive Bifrontal Craniectomy in the treatment of severe Refractory Posttraumatic Cerebral Edema. *Neurosurg* 1997; 41: 84-92.
  30. Münch E, Horn P, Schürer L, Piepgras A, Torsten P, Schmiedek P: Management of severe Traumatic Brain Injury by Decompressive Craniectomy. *Neurosurg* 2000; 47: 315-23.
  31. Ucar T, Akyuz M: Management of severe Traumatic Brain Injury by Decompressive Craniectomy. *Neurosurg* 2001; 49: 1022.
  32. Whitfield P, Kirpatrick P, Czosnyka M, Pickard J: Management of severe Traumatic Brain Injury by Decompressive Craniectomy. *Neurosurg* 2001; 49: 225.
  33. Whitsfield P, Guazzo E: ICP following decompressive Craniectomy. *Stroke* 1995; 26: 1125-6.
  34. Levy D, Rekate H, Cherny B, Manwaring K, Moss D, Baldwin H: Controlled lumbar drainage in pediatric head injury. *J Neurosurg* 1995; 83: 453-60.
  35. Münch E, Bauhof C, Horn P, Roth H, Schmiedek P, Vajkoczy P: Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Crit Care Med* 2001; 29: 976-81.
  36. Levy D, Rekate H, Cherny W, Manwaring K, Moss S, Baldwin H: Controlled lumbar drainage in pediatric head injury. *J Neurosurg* 1995; 86: 453-60.
  37. Marion D, Penrod L, Kelsey S, et al: Treatment of Traumatic Brain Injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 540-6.
  38. Metz C, Holzschuh M, Bein T, et al: Moderate hypothermia in patients with severe injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg* 1996; 85: 533-41.
  39. Cruz J: Hypothermia and brain injury. *J Neurosurg* 1997; 86: 911-4.
  40. Alderson P, Roberts I: Corticosteroids for acute traumatic brain injury: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1997; 314 :1855-9.
  41. Alderson P, Roberts: Corticosteroids for acute traumatic brain injury (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 1. 2000; Oxford Update Software.
  42. Cold G, Jensen K, Bundgaard H, Astrup J, Bergholt B: Treatment of intracranial hypertension with Indometacin (letter) *Anesth* 1996; 85: 1499-501.
  43. Murray G, Teasdale G, Schmitz H: Nimodipine in traumatic subarachnoid haemorrhage: a reanalysis of the HIT I and HIT II trials. *Acta Neurochir* 1996; 138: 1163-7.
  44. Huynh T, Messer M, Sing R, Miles W, Jacobs D, Thomason M: Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2002; 53: 488-92.
  45. Feldman Z, Kanter M, Robertson C, et al: Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992; 76: 207-11.
  46. Woissneck D, Gaab M: Intracranial pressure with head elevation. *J Neurosurg* 1992; 77: 651-2.
  47. Ball P, Benzel E: Intracranial pressure with head elevation. *J Neurosurg* 1992; 77: 652.
  48. Rosner M, Rosner S, Johnson A: Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83: 949-62.
  49. Talmor D, Royblat L, Shapira Y, Artru A: Are vasopressors beneficial after cranial trauma? *Anesth Analg* 1999; 88: 1423-4.
  50. Bedell E, Prough D: Should induced hypertension be beneficial after traumatic brain injury? *Anesth Analg* 1998; 87: 751-3.