

Cuidados neurotraumatológicos. Presente y futuro

Alfredo Cabrera Rayo,* Oscar Martínez Olazo,* Alejandro Ibarra Guillén,* Guadalupe Laguna Hernández,* Ricardo Juárez Ocaña,* Maribel Sánchez Pompa*

RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico severo es un problema grave de salud pública. Cada año, en el mundo, fallece un millón de personas a consecuencia de lesiones traumáticas cerebrales y un número igual de supervivientes queda con secuelas incapacitantes. Afortunadamente, hay perspectivas prometedoras respecto a la vigilancia y a las modalidades de manejo del cerebro traumatizado que permitirán disminuir la morbilidad y la mortalidad que genera. En este trabajo se revisan las estrategias de tratamiento actuales y futuras con base en las pruebas clínicas que ayuden al equipo médico implicado en la atención inicial de este padecimiento, a tomar decisiones acertadas y, con ello, a mejorar el pronóstico de estos individuos.

Palabras clave: traumatismo, cráneo, severo, tratamiento.

ABSTRACT

Severe craneoencephalic trauma is a serious problem of public health. Every year, in the world 1'000,000 of people victims of cerebral traumatic lesions die and a number similar of survivors remains with disabling sequels. Fortunately, it is observed promising perspectives regarding the surveillance and the therapeutic modalities of the traumatized brain that they will allow to diminish the morbidity and mortality of this suffering. In this work, the current and future treatment strategies are revised with base on the clinical evidences that help to the medical team involved in the initial attention of this suffering, to make right decisions and with it to improve the prognosis of this group of patient.

Key words: trauma, skull, severe, treatment.

Desde hace tres décadas se han observado grandes cambios en la reanimación aguda y en los cuidados intensivos para el tratamiento de los pacientes con traumatismo craneoencefálico. La atención, que se inició con inferencias fisiológicas y juicio empírico, se ha refinado ante los resultados de numerosas investigaciones que apoyan la monitorización de la presión intracranal, la presión de perfusión cerebral, el flujo sanguíneo cerebral, la saturación venosa yugular de oxígeno (SvO_2) y la presión arterial de bióxido de carbono ($PaCO_2$). Todos estos factores hemodinámicos y relacionados con el transporte y el consumo de oxígeno cerebral son piedra angular en las diferentes modalidades actuales de monitorización y manejo de pacientes con trauma-

tismo craneoencefálico severo. En este nuevo milenio tendrá preponderancia la vigilancia de los pacientes con traumatismo encefálico. La monitorización de la presión intracranal se complementará con la medición más especializada del flujo sanguíneo cerebral mediante técnicas con monitores de bulbo yugular y tecnologías como la tomografía con xenón (XeCT). Los catéteres locales de microdiálisis permitirán vigilar el ambiente bioquímico en busca de neurotransmisores excitadores (lactato, glutamato, óxido nítrico); además, se utilizarán fármacos que limitarán o impedirán el efecto nocivo de estos neurotransmisores sobre la neurona.

Podrá disponerse de mapas metabólicos del encéfalo trazados mediante tomografía por emisión de positrones que permitan valorar el aprovechamiento de la glucosa por el cerebro y con ello, en forma no invasora, determinar el grado de lesión cerebral.

Este trabajo se divide en dos partes. En la primera se reseñan, en forma objetiva, las modalidades actuales de tratamiento médico; la segunda parte constituye una mirada a un futuro que esperamos atestiguar y enriquecer con nuestra experiencia.

* Servicio de urgencias, Hospital 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera R. Servicio de urgencias, Hospital 1º de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. Recibido: febrero, 2006. Aceptado: julio, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Presente

El primer paso en el tratamiento o prevención del daño cerebral secundario es conseguir la normalidad en las variables fisiológicas. Se recomienda levantar la cabeza a 30° de la línea horizontal y en posición central, a fin de mejorar el retorno venoso cerebral y disminuir la presión intracranal. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la hipoperfusión, la hipoxemia y la elevación de la presión intracranal mejoran el pronóstico de los pacientes. Es ideal asegurar la euvolemia intravascular, la presión de perfusión cerebral arriba de 70 mmHg y PAM en rango de 90 a 100 mmHg.¹

Vía aérea

La piedra angular del pronóstico de los pacientes es la oxigenación adecuada, por lo que todo sujeto con traumatismo craneoencefálico severo amerita intubación traqueal. Las opciones de intubación se determinan con la experiencia del equipo humano y la disponibilidad de instrumental especializado.²

La intubación orotraqueal se realiza mediante laringoscopia directa. Sus ventajas son la facilidad y la necesidad mínima de equipo; sus inconvenientes son que requiere una adecuada movilidad del cuello y la mandíbula, además de sedación o analgesia frecuente (importante para evitar o disminuir el incremento de la presión intracranal durante el procedimiento). Es la técnica más usada y sólo tiene contraindicación relativa cuando existe o se sospecha una lesión en la columna cervical; en este caso, se modifica la técnica.²⁻³

El mejor método para intubación en urgencias es motivo de controversia. En la pasada década, la intubación con inducción de secuencia rápida surgió como un procedimiento eficaz para el control inmediato de la vía aérea en estos pacientes. Consiste en administrar secuencialmente un sedante o anestésico junto con un agente de bloqueo neuromuscular para facilitar la intubación endotraqueal. Las ventajas incluyen la sedación y la relajación muscular inmediatas, disminución del riesgo de broncoaspiración, cambios hemodinámicos deletéreos mínimos, además de que se evita el incremento de la presión intracranal.⁴⁻⁵

Los enfermos deben respirar oxígeno al 100% durante tres a cinco minutos, en volúmenes de ventilación normal para desnitrogenar la capacidad residual funcional de los pulmones (en casos urgentes se hacen tres ventilaciones profundas antes de la intubación). Después, se administra rápidamente una dosis intravenosa de sedante o anestésico: tiopental (5 mg/kg), fentanil (25 a 100 mcg) o etomidato (0.3 mg/kg), seguida de un relajante muscular de acción rápida, como succinilcolina (1.5 mg/kg), rocuronio (1.2 mg/kg) o cisatracurio (0.2 mg/kg).⁶ Una vez que el paciente pierde la conciencia, se aplica presión cri-coidea (maniobra de Sellick) y se sostiene hasta que se intuba la tráquea y se infla el manguito.

Diuréticos

El manitol es el diurético más utilizado. La administración intravenosa en bolo rápido (15 minutos) produce los siguientes efectos en la hemodinamia cerebral: 1) reduce la presión intracranal al formar un gradiente osmótico en la barrera hematoencefálica, moviendo el agua cerebral a través de este gradiente hacia el espacio intravascular,⁷ 2) al aumentar la osmolaridad sérica estimula la contracción miocárdica,⁸ incrementa el gasto cardiaco, la presión arterial media y, como consecuencia, la presión de perfusión cerebral, 3) vasoconstricción cerebral, que reduce el VSC y con ello la presión intracranal, de acuerdo con la doctrina de Monroe-Kelley, y 4) disminuye la viscosidad sanguínea, lo que permite mayor transporte de oxígeno.

Con lo anterior se concluye que a través de mecanismos osmóticos y de vasoconstricción se reduce la presión intracranal en forma directa, mientras que la estimulación miocárdica y la mayor viscosidad sanguínea favorecen una mejor perfusión cerebral.

Su efecto máximo ocurre durante los primeros 30 a 60 minutos. La dosis habitual es de 0.25 a 1.0 g/kg cada cuatro a seis horas para incrementar la osmolaridad sérica de 310 a 320 mOsm/kg H₂O. Su administración prolongada puede causar deshidratación, hipotensión y azoemia prerenal, así como estado hiperosmolar y fenómeno de "rebote", debido al secuestro del manitol por las células cerebrales, lo que condiciona el incremento de la presión intracranal, de ahí que se recomienda su uso en forma de bolos y apoyado con

dosis bajas de furosemida (5 a 20 mg cada 8 a 12 horas). Esto disminuye el edema al reducir el contenido de agua cerebral y la formación de líquido cefalorraquídeo, además de que acentúa el efecto del manitol, generando un gradiente en el túbulo renal distal.

Otra alternativa utilizada en el manejo del edema cerebral es la solución salina hipertónica, indicada en casos de hipertensión intracranal refractaria al manejo convencional. En estudios recientes se encontró que proporciona mayor beneficio que el manitol, debido a que aumenta el volumen intravascular y mejora la función cardiovascular, además de sus efectos directos sobre el flujo sanguíneo cerebral. Ejerce una acción osmótica gracias a su coeficiente de reflexión. Su baja permeabilidad en la barrera hematoencefálica permite "acarrear" agua del espacio intersticial e intracelular al espacio intravascular, disminuyendo el contenido de agua cerebral y con ello la presión intracranal. Otros efectos observados del uso de solución salina hipertónica son: 1) restablece el potencial de membrana en reposo, 2) estimula la liberación del péptido natriurético auricular, 3) disminuye la adhesión de polimorfonucleares a la microvasculatura y 4) atenúa la dilatación pial.⁹ Los autores observaron que la solución hipertónica reduce la presión intracranal en cuestión de minutos (datos aún no publicados), además de tener un margen de seguridad confiable siempre y cuando se valore frecuentemente el estado clínico del paciente y la concentración sérica de sodio.

Hiperventilación

Los efectos de la hiperventilación en los vasos sanguíneos cerebrales se conocen desde hace más de cuatro décadas. Meyer y Gotoh demostraron la respuesta cerebral normal a la hipocapnia por hiperventilación en voluntarios sanos.¹⁰ Se registraron cambios en la SvO_2 concomitantes con modificaciones en la $PaCO_2$ de 48.9 ± 10.2 a 39.2 ± 11.4 mmHg. La SvO_2 disminuyó de 61.2% ($\pm 5.8\%$) a 53.3% ($\pm 5\%$) (normal 55 a 71%) y el nivel más bajo se relacionó directamente con el enlentecimiento en los trazos del electroencefalograma causados por hipoxia provocada por vasoconstricción. Es decir, la hiperventilación genera vasoconstricción aguda en el cerebro con preservación de la reactividad vascular al CO_2 . Esto, si lo enfocamos positivamente, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y, de acuerdo

con la doctrina de Monroe-Kelly, reduce la presión intracranal.

El cerebro, sin embargo, equilibra rápidamente los cambios en la PCO_2 . En la mayoría de los pacientes se alcanza este equilibrio en tres o cuatro horas mediante la actividad de la anhidrasa carbónica y otros sistemas tampón independientes del bicarbonato. De ahí los riesgos de la hiperventilación sin vigilancia estricta: 1) el retorno rápido a la PCO_2 basal puede producir vasodilatación cerebral que incremente el VSC y una elevación ulterior y perjudicial de la presión intracranal, y 2) en la fisiopatología del traumatismo craneoencefálico se ha demostrado que el flujo sanguíneo cerebral disminuye en las primeras 24 horas: la reducción por debajo de 25 mmHg de $PaCO_2$ mediante hiperventilación puede causar isquemia por vasoconstricción.¹¹

En resumen, en la mayor parte de los estudios sobre hiperventilación se concluye que se debería utilizar únicamente como una medida transitoria hasta que puedan tomarse otras opciones terapéuticas duraderas y efectivas. Los autores, además, recomiendan no usar este procedimiento si no se cuenta con la capacidad de evaluar en forma constante la $PaCO_2$, a fin de evitar mayor isquemia y muerte neuronal.

Barbitúricos

Casi 10% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo tienen hipertensión intracranal resistente a muchas de las intervenciones médicas o quirúrgicas conocidas actualmente, lo que da como resultado una mortalidad mayor del 90%. La terapia con barbitúricos redujo en este grupo la presión intracranal y la mortalidad en 30 al 80%; sin embargo, deben darse antes de que se produzca daño irreversible en el tallo cerebral. Las principales indicaciones para su administración son: 1) presión intracranal > 30 mmHg con presión de perfusión cerebral < 70 mmHg y 2) presión intracranal > 40 mmHg, a pesar de que la presión de perfusión cerebral sea > 70 mmHg.¹²

Está claro que los barbitúricos reducen el ritmo metabólico cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) hasta 55%, el flujo sanguíneo cerebral hasta 48% y en relación directa disminuyen la actividad eléctrica cerebral, con lo que bajan la presión intracranal y el oxígeno disponible es teóricamente mejor utilizado.¹³

Aunque casi todos estos fármacos (tiopental, fenobarbital, pentobarbital) son equipotentes en sus efectos sistémicos y cerebrales, se ha usado más el pentobarbital. Se recomienda una dosis de carga de 10 mg/kg durante 30 minutos, seguida de la administración de 5 mg/kg durante tres horas para suprimir completamente la actividad eléctrica cerebral. La dosis de mantenimiento es de 1 mg/kg/h en infusión continua. Las complicaciones probables son hipotensión, hipotermia o infecciones. Desafortunadamente no está clara la relación entre la concentración sérica terapéutica y la toxicidad sistémica, por lo que la vigilancia clínica se realiza mediante la supresión electroencefalográfica de la actividad cerebral.

La dosis de tiopental es un bolo inicial de 5 mg/k seguido de 1 a 3 mg/kg/h hasta 1.5 gramos en 24 horas, con vigilancia del estado hemodinámico del paciente y la actividad eléctrica cerebral.

Antiepilépticos

Las crisis convulsivas durante la fase temprana del traumatismo craneoencefálico pueden causar una lesión cerebral por el incremento en la demanda metabólica, el aumento de la presión intracraneal y la liberación de neurotransmisores. En un metaanálisis se identificaron 10 estudios controlados, con asignación al azar, en los que se administró fenitoína intravenosa como profilaxis para las crisis convulsivas postraumáticas. El resultado mostró que la profilaxis redujo la aparición de crisis tempranas (durante la primera semana posterior al traumatismo), pero no existen pruebas de que sea útil para evitar las crisis tardías, la muerte o la discapacidad neurológica.¹⁴

En la actualidad se recomienda la profilaxis en las siguientes circunstancias: a) puntuación en la escala de Glasgow de 10 o menos, b) contusión hemorrágica, c) fractura de cráneo deprimida, d) hematoma subdural, e) hematoma epidural, f) hemorragia parenquimatosa, g) herida penetrante en el cráneo y h) crisis convulsivas durante la primera hora.

Esteroides

La prescripción de esteroides para el manejo del traumatismo craneoencefálico ha sido motivo de controversia en las últimas dos décadas. Se consideró que dado que no existían pruebas suficientes que avalaran

la administración indiscriminada de esteroides, ni argumento incontrovertible que impidiera su prescripción, era necesario realizar un estudio para determinar los efectos del esteroide en la mortalidad y las secuelas posteriores a un traumatismo craneal severo. Se inició en Inglaterra el estudio CRASH (siglas de corticosteroid randomisation after significant head injury), una prueba a gran escala con asignación al azar y controlada, realizada en pacientes adultos con traumatismo craneoencefálico y alteración del estado de la conciencia. El Hospital Regional Primero de Octubre de la Ciudad de México fungió como coordinador en nuestro país y, junto con otros hospitales nacionales, se incorporó al estudio. Los resultados del CRASH fueron sorprendentes para muchos, ya que se suponía que habría una disminución en la mortalidad; sin embargo, se reportaron 159 muertes imprevistas en el grupo que recibió esteroides, por lo que la mortalidad esperada con esteroides podría incrementarse a 2%. La principal ventaja de este estudio es que proporcionó una respuesta definitiva a la pregunta sobre la utilidad de los esteroides en el traumatismo craneoencefálico.¹⁵

La figura 1 muestra un algoritmo de manejo inicial del paciente con traumatismo craneoencefálico severo.

Futuro

Hipotermia moderada

Se denomina hipotermia leve cuando la temperatura corporal alcanza 33 a 36°C, moderada de 28 a 32°C, intensa de 10 a 20°C, profunda de 5 a 10°C y ultraprofunda de 0 a 5°C.

Durante 1960 se intentó disminuir la lesión cerebral secundaria mediante hipotermia moderada en pacientes con traumatismo craneoencefálico o después de la neurocirugía; sin embargo, este procedimiento se suspendió ante el desarrollo de arritmias, infecciones y coagulopatía.¹⁶ En 1993, Pomeranz y colaboradores¹⁷ utilizaron un modelo de compresión cerebral epidural temporal que simulaba la manifestación clínica de un hematoma. Se modificó el modelo para semejar el drenaje del hematoma y se implantaron medidas médicas antiedema cerebral. La hipotermia moderada previno o disminuyó el incremento de la presión intracraneal, pero cuando se elevó la temperatura hasta hipotermia leve y aumentó la presión intracraneal, apareció tume-

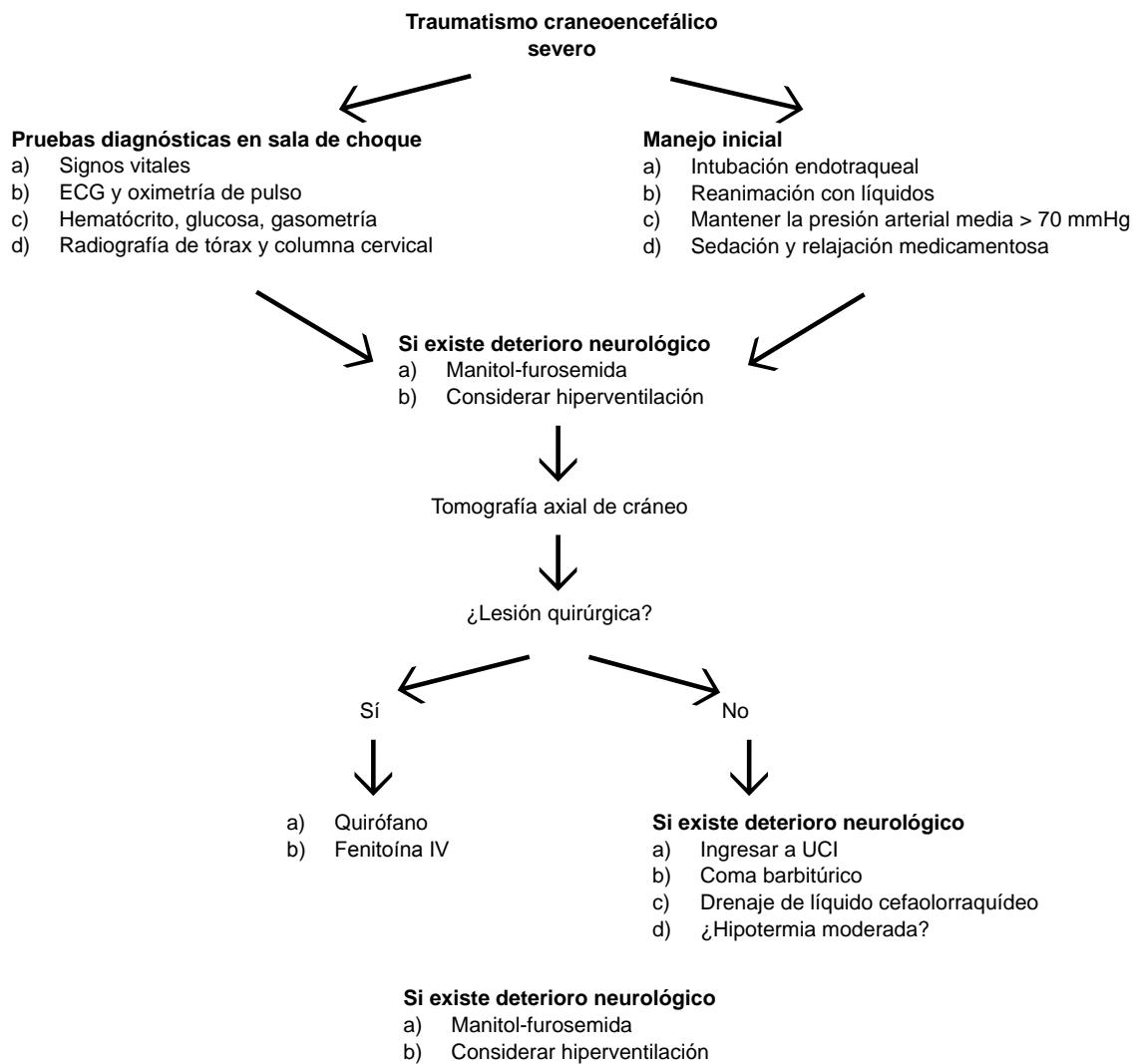


Figura 1. Algoritmo para el manejo del paciente con traumatismo craneoencefálico severo.

facción y hernia cerebral en el mismo porcentaje que en los testigos normotérmicos.

En 1997 Marion y colaboradores realizaron el primer estudio prospectivo y con asignación al azar sobre hipotermia moderada en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo durante 24 horas.¹⁸ Este procedimiento no produjo coagulopatía ni otras complicaciones, y se reportó mayor recuperación neurológica, en comparación con los testigos normotérmicos, con 5 a 7 puntos, según la valoración de la escala de coma de Glasgow al momento del ingreso, pero no en los que tenían una lesión más grave.

Dos años más tarde, en 1999, en el Hospital Regional Primero de Octubre de la Ciudad de México, los autores iniciaron la investigación de la hipotermia moderada durante 24 horas en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo que ingresaron antes de que hubieran transcurrido ocho horas del accidente. Los sujetos se mantuvieron bajo sedación profunda con barbitúricos, relajación medicamentosa, monitorización cardíaca y de la presión intracranal continua, así como control bioquímico cada ocho horas. Se observó mejor pronóstico neurológico en los pacientes a quienes se les indujo la hipotermia, con una reducción de

la presión intracranal, la cual no se elevó durante ni después del recalentamiento. No hubo alteraciones hematológicas ni bioquímicas, tampoco incremento en la aparición de procesos infecciosos; sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra (cinco pacientes), no se pudieron comprobar los resultados. En la actualidad se pretende realizar un protocolo al azar del mismo procedimiento.

En conclusión, se requieren más y mejores estudios que permitan establecer la verdadera utilidad de la hipotermia; no obstante, se han observado ventajas que incluyen la reducción del metabolismo cerebral, del consumo de oxígeno, del edema cerebral, de la generación de radicales libres de oxígeno, de leucotrienos, del daño por reperfusión, de la permeabilidad de la membrana celular y de la producción de interleucinas proinflamatorias. Los riesgos son muchos: determinar el método de enfriamiento y recalentamiento, descubrir exactamente cuánto tiempo puede mantenerse al paciente hipotérmico, las complicaciones cardíacas (arritmias ventriculares), gastrointestinales (pancreatitis) y hematológicas (trombocitopenia), así como una gran posibilidad de aparición de infecciones.

Intervención neuroquímica

Antes se suponía que al momento del traumatismo se producía una lesión axonal inmediata e irreversible; sin embargo, si bien existe una lesión cerebral traumática inmediata o primaria, la mayor parte del daño axonal ocurre en los siguientes minutos, con cambios en la estructura y después en la función del axón. A las seis horas se observa un apiñamiento de los neurofilamentos con colapso posterior. Al mismo tiempo, se activan las proteasas dependientes de calcio que al cabo de horas o días destruyen los neurofilamentos y provocan axotomía.¹⁹ Lo anterior abre el panorama para el uso inmediato posterior al traumatismo de fármacos capaces de bloquear las distintas vías de activación de proteasas y neurotransmisores excitadores.

Bloqueadores del ion calcio

El trastorno del calcio es, con mucho, el de mayor importancia, y quizás uno de los más conocidos en los pacientes con traumatismo craneoencefálico. La isquemia causa insuficiencia en la función de la bom-

ba transportadora de iones a través de la membrana celular. Esto origina la despolarización neuronal patológica y la activación secundaria de neurotransmisores excitadores, que a su vez abren canales de flujo iónico para el sodio, el potasio y el calcio. El incremento del calcio intracelular es la vía final común de varios mecanismos de lesión neuronal, ya que inhibe la función mitocondrial, activa proteasas destructivas del esqueleto neuronal, trastorna las señales celulares y favorece la producción de radicales libres de oxígeno que llevan a la peroxidación oxidativa de la membrana celular.²⁰

Se han realizado diversos estudios en busca del calcioantagonista capaz de detener esta cascada de lesiones; sin embargo, ni el uso de nimodipino, de ziconotida ni de otros calcioantagonistas ha tenido el éxito que se esperaba y aún queda pendiente este rubro.

Captadores de radicales libres de oxígeno

Los radicales de oxígeno son moléculas muy reactivas que provocan una lesión neuronal por peroxidación lipídica de los fosfolípidos de la membrana celular y oxidan las proteínas intracelulares y los ácidos nucleicos, causando disfunción y muerte celular.²⁰⁻²¹ En modelos animales se observó que los aminoesteroides inhiben la peroxidación lipídica y potencialmente mejoran el pronóstico posterior al traumatismo craneoencefálico; sin embargo, en los humanos el riesgo de muerte o discapacidad fue prácticamente idéntico en los pacientes tratados con lazaroides y en los que tomaron placebo, por lo que no hay pruebas que apoyen la prescripción de estos fármacos. Tampoco se logró un efecto benéfico en pruebas clínicas fase III cuando se administró superóxido de polietilenglicol dismutasa (PEG-SOD) como depredador de radicales libres, por lo que la búsqueda de captadores útiles continúa.

Bloqueadores de neurotransmisores excitadores

Existen principalmente tres clases de receptores de aminoácidos excitadores del glutamato. Los AMPA/KA (no dependen del voltaje y permiten la entrada de sodio), los N-metil-D-aspartato o NMDA (dependen del voltaje y pueden ser bloqueados por el magnesio) y un tercer receptor activador de fosfolipasa C, que libera las reservas intracelulares de calcio. En algunos estudios se encontró que el bloqueo de estos receptores

produce neuroprotección posterior al traumatismo craneoencefálico grave, aunque las investigaciones en humanos no han logrado reproducir estos resultados.²² Entre estos fármacos se incluyen: selfotel, elprodil, clorhidrato de aptiganel, MK 801, D-CPPene y CGS 19755.

Acetilcolina

Después del traumatismo craneoencefálico experimental se elevan las concentraciones cerebrales de acetilcolina. El carbachol, agonista colinérgico, activa a los receptores colinérgicos pontinos y produce una pérdida reversible del estado de alerta, además de lesiones encefálicas distantes al sitio local del traumatismo. El bloqueo de la acetilcolina atenúa la pérdida del estado de alerta y los defectos neuroconductuales que se observan en animales con traumatismo craneoencefálico.²³

Respuesta proinflamatoria

Se sabe que después del traumatismo craneal existe acumulación progresiva de leucocitos polimorfonucleares. Estas células generan citocinas que influyen en la lesión cerebral secundaria. Se incluyen también el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 6 (IL-6) y la IL-1B.²⁴ En varios estudios se ha podido apreciar que estas sustancias incrementan su concentración plasmática y cefalorraquídea. En la actualidad, se investiga el impacto de la elevación de estas citocinas en el pronóstico funcional de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Factores de crecimiento

Existe la hipótesis de que de lograr activar los factores de crecimiento neuronal se podrá participar directamente en sus efectos neuroprotectores e incluso regenerativos.²⁰ Entre los que se estudian están el factor de crecimiento parecido a la insulina, el factor básico de crecimiento de fibroblastos y el factor 3 neurotrófico.

CONCLUSIONES

Este milenio se caracterizará por un enfoque distinto sobre la eficacia de diversos tipos de tratamientos. Los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave recibirán en forma específica neuroprotectores y agentes diseñados para proteger las regiones lejanas al sitio de la lesión encefálica. Por el momento, con-

viene proporcionar cuidados generales y administrar fármacos cuyos efectos estén sólidamente sustentados en la literatura, que eviten una mayor lesión y la muerte neuronal.

REFERENCIAS

1. Rosen MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933-41.
2. Baskett PJF, Bossaert L, Carli, et al. Guidelines for the advanced management of the airway during resuscitation. *Resuscitation* 1996;31:201.
3. Benumof JL. The LMA and the ASA difficult airway algorithm. *Anesthesiology* 1996;84:686-9.
4. Criswell JC, Parr MJ, Nolan JP. Emergency airway management in patient with cervical spine injuries. *Anesthesia* 1994;49:900.
5. Walls RM. Rapid-sequence intubation in head trauma. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1008-93.
6. Soreide E, Deakin Ch, Baker D. Atención prehospitalaria en traumatizados por parte del anestesiólogo. En: *Clinicas de anestesiología de Norteamérica*. Philadelphia: McGraw Hill, 1999;35-46.
7. Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of manitol and the postmanitol hemogram. *Neurosurgery* 1987;21:147-56.
8. Israel S, et al. Hemodynamic effect of manitol in a canine model of concomitant increased intracranial pressure and hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 1988;17:560-6.
9. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, et al. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42(5 suppl):S61-65.
10. Gotoh F, Meyer JS, Takagi Y. Cerebral effects of hyperventilation in man. *Arch Neurol* 1965;12:410-23.
11. Cabrera Rayo A. Fisiopatología de la lesión cerebral postraumática. *Med Int Mex* 2003;19:380-5.
12. Wiberger JE, Cantella D. High-dose barbiturates for intracranial pressure control. *New Horiz* 1995;3:469-73.
13. Kassell NF, Hitchcock PW, Gerk MK, et al. Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism and electrical activity produced by high dose tiopental. *Neurosurgery* 1980;7:598-603.
14. Biros MH. Anticonvulsants. In: Barban WG, Jastremski MS, Syverud SA (editors). *Emergency drug therapy*. Philadelphia: Saunders, 1991.
15. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH TRIAL): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
16. Rosomoff HL, Schulman K, Raynor R, et al. Experimental brain injury and delayed hypothermia. *Surg Gynecol Obstet* 1960;110:27-32.
17. Pomeranz S, Safar P, Radovsky A, et al. The effect of resuscitative moderate hypothermia following epidural brain compression on cerebral damage in a canine outcome model. *J Neurosurg* 1993;79:241-51.
18. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6.

19. Chesnut RM, Marshall LF, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
20. Mattson MP, Scheff SW. Endogenous neuroprotection factors and traumatic brain injury: mechanisms of action and implications for therapy. *J Neurotrauma* 1994;11:3-33.
21. Kontos HA. Oxygen radicals in central nervous system damage. *Chem Biol Interact* 1989;72:229-55.
22. Teasdale GM, Graham GI. Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery* 1998;43:723-38.
23. Bornstein M. Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. *J Neurophysiol* 1946;9:349-66.
24. Goodman JC, Robertson CS, Grossman RG, Narayan RK. Elevation of tumor necrosis factor in head injury. *J Neuroimmunol* 1990;30:213-7.