



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Pupilómetro de Bogotá

**DESARROLLO DE UNA PRUEBA DE CONCEPTO,
ESTUDIO DE FACTIBILIDAD COMERCIAL Y
APLICACIÓN CLÍNICA DE UNA CUANTIFICACIÓN
INNOVADORA DE LA REACTIVIDAD PUPILAR -
NEUROPUPILOMETRO**

EDWIN ALFONSO PÁEZ MONROY M.D.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado Neurocirugía
Bogotá D.C., Colombia
2020

Pupilómetro de Bogotá

DESARROLLO DE UNA PRUEBA DE CONCEPTO, ESTUDIO DE FACTIBILIDAD COMERCIAL Y APLICACIÓN CLÍNICA DE UNA CUANTIFICACIÓN INNOVADORA DE LA REACTIVIDAD PUPILAR - NEUROPUPILÓMETRO

EDWIN ALFONSO PÁEZ MONROY M.D.

Trabajo de Grado para optar al título de:
Médico Especialista en Neurocirugía

Director:
DR. JAIME ANDELFO ARIAS GUATIBONZA

Línea de Investigación:
Línea de Investigación en Neurotrauma; Aspectos básicos y clínicos
Grupo de Investigación
Evaluación De Tecnologías Y Políticas En Salud

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado de Neurocirugía
Bogotá D.C.
2020

Dedicatoria

*A Dios, mi Padre Celestial, mi Guía y Suprema
motivación de vida*

*A mis padres por su incesante lucha y máxima
recompensa; el bienestar de sus hijos*

*A mis maestros y profesores por su ejemplar
ejercicio profesional y personal*

Agradecimientos

Especial agradecimiento a todos y cada uno de los partícipes en las distintas etapas del proyecto y por su aporte en las diferentes instancias:

Edgar Eduardo Romero Castro MD, MSc, PhD

Médico Cirujano, Magister en Ingeniería Eléctrica
Profesor Adscrito Departamento de Imágenes Diagnósticas. Director Grupo CIM@LAB
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
edromero@unal.edu.co

Juan David García Arteaga PhD

Ingeniero Eléctrico
Profesor Auxiliar Departamento de Imágenes Diagnósticas
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
judgarciaar@unal.edu.co

Yeison Fabián Riaño Montaña MD

Médico Radiólogo
Profesor Adjunto Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
yfriantom@unal.edu.co

Alfonso Javier Lozano Castillo MD

Médico Radiólogo
Profesor Asociado Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
ajlozanoc@unal.edu.co

Rodrigo Pardo Turriago MD MSc

Médico Neurólogo Epidemiólogo
Profesor Titular Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
rpardot@unal.edu.co

Hernando Guillermo Gaitán Duarte MD MSc

Médico Ginecólogo y Obstetra Epidemiólogo
Profesor Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología
Director de Investigación y Extensión sede Bogotá
Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia
hggaitand@unal.edu.co

Laura Estefanía Arenas Vargas

Médica Cirujana

Residente Tercer Año Especialidad en Neurología Clínica

Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia

learenasv@unal.edu.co

Andrés Mauricio Piñeros Sánchez

Médico Interno

Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia

ampineros@unal.edu.co

Resumen

El monitoreo del paciente con patología neurológica en estado crítico ha sido durante los últimos años el eje sobre el cual se basa el manejo médico, dada la dificultad existente para obtener un examen clínico neurológico confiable con el que se puedan tomar decisiones terapéuticas, realizar seguimiento clínico adecuado o definir de manera inicial el pronóstico. En nuestro medio existen importantes limitaciones para su aplicación; desde la naturaleza invasiva de los dispositivos de medición de la presión intracraneana, por el requerimiento de procedimientos quirúrgicos para su implantación, adicional a los costos de los insumos necesarios para tal fin. Existe falta de disponibilidad de tiempo y personal adecuadamente formado para la valoración periódica de los signos indirectos de hipertensión endocraneana en pacientes neurocríticos o en riesgo de deterioro neurológico, siendo muy baja la objetividad de estos resultados. El seguimiento del tamaño y la reactividad pupilar de rutina se efectúa de manera subjetiva mediante la valoración visual directa dando lugar a variaciones en la interpretación interobservador. Por lo tanto, mediante este trabajo planteamos el desarrollo de un dispositivo electrónico basado en ultrasonido y la prueba de concepto que satisfaga las necesidades de vigilancia continua y evite el sesgo subjetivo del examinador, igualmente, que presente una adecuada correlación con los métodos de neuromonitoría vigentes y con el estado y desenlace clínico del paciente neurocrítico, asociando un menor costo y mayor facilidad en su utilización en la práctica diaria, obviando el requerimiento de procedimientos invasivos para su implantación.

Palabras clave: Cuidado crítico, alteraciones pupilares, neuroimágenes, ultrasonido, hipertensión intracraneal, monitoreo neurofisiológico

BOGOTA PUPILOMETER

DEVELOPMENT OF A PROOF OF CONCEPT, COMMERCIAL FEASIBILITY STUDY AND CLINICAL APPLICATION OF AN INNOVATIVE QUANTIFICATION OF PUPILAR REACTIVITY - NEUROPUPILOMETER

Abstract

The monitoring of the patient with a neurologic pathology who is in critical care has been during the last years the axis of medical treatment, given the difficulty in obtaining a reliable neurological clinical examination to therapeutic decisions can be made, perform adequate clinical follow-up or at first define the prognosis. In our environment there are important limitations for its application; the invasive nature of the intracranial pressure measurement devices, due to the requirement of surgical procedures for their implantation, in addition to the costs of the necessary supplies for this purpose. There is a lack of availability of time and adequately trained personnel for the periodic assessment of the indirect signs of intracranial hypertension in neurocritical patients or at risk of neurological deterioration, the objectivity of these results being very low. Routine pupil size and reactivity are monitored subjectively by direct visual observation resulting in variations in interobserver interpretation. Therefore, in this work we propose the development of an ultrasound based electronic device and the proof of concept that satisfies the needs of continuous surveillance and avoids the subjective bias of the examiner, also, that presents an adequate correlation with the current neuromonitoring methods and with the status and clinical outcome of the neurocritical patient, associating a lower cost and greater ease in its use in daily practice, obviating the requirement of invasive procedures for its implantation.

Keywords: Critical care, pupil disorders, Neuroimaging, Ultrasonography, Intracranial Hypertension, Neurophysiological Monitoring

Contenido

	Pág.
1 Justificación y uso de los resultados	16
2 Fundamento teórico	17
2.1 Anatomía y fisiología ocular	17
2.1.1 Órbitas.....	17
2.1.2 Globo Ocular	18
2.1.3 Anexos Oculares	24
2.2 Fisiología del reflejo pupilar y correlación con alteraciones intracraneanas.....	26
2.2.1 Fisiología del reflejo pupilar	26
2.2.2 Tamaño Y Reactividad Pupilar.....	27
2.2.3 Utilidad Clínica.....	27
2.3 Fisiología De La Presión Intracraneana.....	28
2.3.1 Síndrome De Hipertensión Intracraneana	30
2.3.2 Síndrome De Hernia Intracraneana	30
2.4 Monitoreo neurológico Y Tipos Disponibles.....	31
2.4.1 Métodos Clínicos De Monitorización	32
2.4.2 Métodos Paraclínicos De Monitorización	35
2.5 Ultrasonido	40
2.5.1 Ultrasonido en Unidad de Cuidado Intensivo	41
3 Objetivos de investigación	44
3.1 Objetivo General	44
3.2 Objetivos Específicos	44
4 Metodología	46
4.1.1 Diseño del estudio	46
4.1.2 Universo de estudio	46
4.1.3 Intervención propuesta	48
4.1.4 Procedimiento para recolección de datos	51
4.1.5 Procedimientos para garantizar aspectos éticos	51
5 Plan de análisis de los resultados	54
6 Bibliografía	55
7 Cronograma.....	61
8 Presupuesto	62
9 Anexos	63

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Uso del transductor lineal sobre el párpado cerrado de un sujeto, nótese la posibilidad de obtener distintos grados de inclinación para enfocar la pupila en el eje coronal e identificar su diámetro máximo.	47
Figura 2. Se ejemplifica el uso del ultrasonido en modo B en el eje coronal para la medición del diámetro pupilar previo al estímulo lumínico.	47
Figura 3. Comparación imagenológica en modo B de tamaño pupilar en reposo Vs. Contracción ante el estímulo lumínico (Doble flecha indica el diámetro pupilar).	48
Figura 4. Se ejemplifica el uso del ultrasonido en modo M para realizar un trazado de las dimensiones del diámetro pupilar en sus bordes libres (Delineados por los haces blancos señalados por la doble flecha) – Eje Y, a lo largo del tiempo – Eje X.	48
Figura 5. Ejemplo de equipo portátil de ultrasonido disponible en Instituciones públicas de salud del país - Hospitales de alta complejidad.	49
Figura 6. (A) Imagen de fuente de luz led con grilla de 16 bombillos, batería recargable y entrada tipo AUX 3.5 mms la cual se adapta a (B) una extensión de 1.5 metros y permite controlar el inicio y la duración del estímulo lumínico de manera remota. Estos elementos se acoplan sobre (C) un arnés ajustable alrededor de la cabeza que permite mantener la orientación y la distancia del estímulo lumínico a 2 centímetros del ojo a estimular.	50
Figura 7. Representación artística de posicionamiento de equipo de estímulo lumínico .	50

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Tabla de recolección de datos	63
Tabla 2 Resultados preliminares Fase Clínica I.....	64

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ACV	Ataque Cerebrovascular
BIS	BISpectral Index
cc	Centímetros cúbicos – Unidad de medida de volumen
CTP	Computed Tomography Perfussion
ETC	Etcétera
FOUR	Full Outline of UnResponsiveness – Escala de estado neurológico
GCS	Glasgow Coma Scale – Escala de Coma de Glasgow
HIC	Hemorragia Intracraneana
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
Hz	Hertz – Unidad de frecuencia
MHz	MegaHertz – Unidad de frecuencia
mmHg	Milímetros de Mercurio – Unidad de medida de presión
mms	Milímetros - Unidad de medida de longitud
NIRS	Near InfraRed Spectroscopy
PIC	Presión intracraneana
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale – Escala de sedación
TC	Tomografía Computarizada
TCE	Trauma Craneoencefálico
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

Introducción

Las enfermedades neurológicas continúan siendo las principales causas de discapacidad y pérdida de capacidad funcional y laboral de la población mundial a lo largo de todos los grupos etarios [1-3]. Es conocido que el parénquima del sistema nervioso central posee unas características únicas que limitan su reparación y retorno a las funciones básicas principales, conllevando así, a cualquier lesión primaria a tornarse irreversible [4]. El manejo médico primordial en estas patologías está encaminado a prevenir la progresión del daño y a instituir medidas de soporte básico que permitan al paciente sobrepasar la fase aguda de su condición [5]. No se pueden desconocer los importantes avances llevados a cabo por la comunidad científica, y los lineamientos que se han presentado con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad en cada uno de los grupos de patologías descritas [5-14]. Sin embargo, sigue siendo un campo amplio de investigación y debate, dado que no existen puntos de corte ni valores “normales” que nos permitan predecir confiablemente un resultado favorable en estos pacientes [15]. Siguiendo la estrategia PICO se plantea la siguiente pregunta final de investigación para el proyecto completo: ¿En los pacientes en estado crítico con patología neurológica aguda y alteración del estado de conciencia (Población), el monitoreo continuo de la Respuesta Pupilar por medio de Ultrasonido (Intervención) comparada con la monitorización rutinaria de signos vitales y vigilancia clínica (Comparación) es una herramienta superior, económica, segura y eficaz para predecir de manera más temprana complicaciones que puedan ser susceptibles de manejo médico y quirúrgico? (Resultado).

1 Justificación y uso de los resultados

El monitoreo neurológico continuo disponible en nuestro medio actual se encuentra limitada por diversos factores, incluyendo la invasividad de los dispositivos disponibles que han mostrado efectividad y confiabilidad en el monitoreo de la presión intracraneana, entre otros factores evidenciados se encuentran la falta de disponibilidad de tiempo adecuado para la valoración periódica de los signos indirectos de hipertensión intracraneana en pacientes neurocríticos o en riesgo de deterioro neurológico, la falta de preparación y objetividad para valoración de los mismos. En el campo de la vigilancia pupilar ésta rutinariamente se hace de manera manual, generalmente a cargo del servicio de enfermería, con los altos grados de variación en la interpretación interobservador. Por lo cual se hace necesario, desarrollar un dispositivo que satisfaga las necesidades de vigilancia continua y evite el sesgo subjetivo del examinador, además, de determinar los valores normativos en la población colombiana para comparaciones subsiguientes.

Con el desarrollo de la nueva tecnología en salud, se pretende dar inicio a una serie de publicaciones científicas en las que se evalúen múltiples variables dependientes de la respuesta fisiológica al entorno clínico en los pacientes neurocríticos. Entre ellas se encuentran: ampliar el conocimiento existente en cuanto a la fisiología de la respuesta refleja pupilar ante las variaciones hemodinámicas del paciente, incidencia del uso de medicamentos sistémicos con efecto a nivel del sistema nervioso central, variabilidad interobservador en los hallazgos clínicos, efecto de factores no modificables en la respuesta pupilar: edad, sexo, comorbilidades crónicas ETC., efectos de estado postoperatorios en la respuesta pupilar.

Es amplio el campo de investigación que puede ser facilitado y favorecido por el desarrollo de un dispositivo que valora objetivamente la pupila y la respuesta del reflejo pupilar ante diferentes escenarios clínicos de manera continua y fiable.

2 Fundamento teórico

Durante las últimas décadas, se plantea en la literatura médica la relación entre el desarrollo de complicaciones tempranas en las patologías neurológicas agudas; enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, tumorales e infecciosas relacionadas con el síndrome de hipertensión intracraneana y el aumento en la mortalidad y carga de enfermedad para estos pacientes [16]. De igual manera, existe suficiente sustento científico que favorece el inicio temprano y enfocado de medidas médicas e inclusive quirúrgicas para el tratamiento de estas complicaciones reduciendo significativamente la mortalidad en estos casos [17]. Estos hallazgos están altamente relacionados con el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del deterioro clínico del paciente y el momento de inicio del tratamiento enfocado. En los lineamientos mundiales más recientemente publicados se favorece el uso de herramientas de monitorización continua de las múltiples variables fisiológicas en el paciente neurocrítico [15] y se ha realizado un acercamiento a la demostración de la efectividad en el monitoreo de la respuesta refleja pupilar en predecir los aumentos en la presión intracraneana de manera temprana, adicionalmente, la posible incidencia en el desarrollo de protocolos de monitoreo Multimodal para el seguimiento objetivo de estos pacientes. Se pretende enfocar todos los planteamientos descritos y desarrollar una nueva Tecnología en Salud que condense todos estos beneficios en una herramienta caracterizada por su ergonomía, su alto perfil de seguridad en el uso en seres humanos, una adecuada confiabilidad asociada al perfeccionamiento de un soporte lógico de sistema informático - software - que permita correlacionar de manera eficaz los hallazgos clínicos positivos y el desarrollo del síndrome de hipertensión intracraneana. Todo esto propuesto como inicio de la fundamentación de una base médica válida para promover en la comunidad científica la profundización en el estudio y posible implementación de protocolos que fomente el uso de nuestra tecnología en el seguimiento rutinario del paciente neurocrítico.

2.1 Anatomía y fisiología ocular

Para el estudio radiológico y funcional in vivo de las estructuras oculares debe precisarse de un amplio conocimiento anatómico previo; ante lo que se realiza una revisión general del globo ocular y sus estructuras relacionadas.

2.1.1 Órbitas

Son cavidades óseas localizadas a ambos lados de las fosas nasales, bajo la fosa anterior de la cavidad craneana, en la región superior de la cara. Clásicamente se hace analogía a su morfología con la de una pirámide de base anterior y vértice posterior.

La órbita contiene el globo ocular, el nervio óptico, los músculos extraoculares y sus nervios, la arteria oftálmica y sus ramas, las venas orbitarias, los nervios sensitivos y la glándula lagrimal. Su volumen en promedio se calcula en 27 centímetros cúbicos.

2.1.2 Globo Ocular

Corresponde a una estructura esférica en donde se localiza el aparato óptico ocular y el tejido de origen neural con función fotorreceptora. Se localiza al interior de la órbita en su porción anterior, recibiendo protección por las estructuras óseas y permitiendo la inserción de las estructuras que lo mantienen en su disposición y le permiten presentar movimientos en los tres ejes espaciales mediante seis músculos extrínsecos. Sus dimensiones en promedio son: Diámetro anteroposterior: 24 milímetros. (En la miopía, este diámetro se ve aumentado, mientras que en la hipermetropía es menor). Diámetro vertical: 23-23,5 milímetros. Diámetro horizontal: 23,5-24 milímetros. Su peso aproximado es de 7-8 gramos.

Para su estudio histológico el globo ocular se divide en tres capas y tres cámaras:

- **Capas oculares:**

Presentan disposición concéntrica y se describen a continuación:

- **Capa fibrosa:**

Se puede dividir en la esclerótica en la región posterior, y la córnea en la región anterior:

- **Esclerótica**

Corresponde a una capa elástica que protege más del 80% del globo ocular en su aspecto posterior, principalmente compuesta por colágeno denso cuya organización provee un medio opaco a la luz de color blanco, alcanza un grosor de 1 milímetro en su parte más espesa; hacia el polo posterior. Y de 0.3 milímetros en su porción anterior. En la región posterior se continua con la capa de duramadre que rodea el nervio óptico, el cual la atraviesa a través de la denominada lamina cribosa, por donde ingresan los fascículos nerviosos. Se puede dividir en 3 capas; **lamina episcleral** compuesta de tejido conectivo laxo y múltiples vasos sanguíneos, internamente se encuentra la **sustancia propia** compuesta exclusivamente de haces de colágeno tipo I y III, y proteoglicanos, con orientación espacial variable. La capa más interna se denomina **lámina fusca** que contiene mayor cantidad de fibras elásticas y es característica su ocupación por melanocitos y macrófagos.

La principal función de la esclerótica es proveer protección a las demás estructuras internas del ojo, proporcionando su morfología característica y ofreciendo resistencia a la presión intraocular.

- **Córnea**

Corresponde a la porción anterior y transparente de la capa fibrosa, es la responsable de dar cerca de dos terceras partes de la refracción a la luz para ser enfocada en la retina. Su superficie anterior se encuentra en contacto la película lagrimal, anterior a la cual puede encontrarse en contacto con el aire atmosférico cuando los párpados se encuentran abiertos o con la cara posterior de la conjuntiva tarsal cuando los párpados se encuentran cerrados. La cara posterior de la córnea se encuentra en contacto con el medio líquido de la cámara anterior que corresponde al humor acuoso.

Tiene morfología cóncava hacia el interior del globo ocular, esta curvatura se aplana hacia la región periférica de su estructura denominada el limbo. Su radio anterior en la región central es en promedio de 7,8 milímetros y su radio posterior de 6,7 milímetros. Su espesor es variable, siendo menor en la región central de aproximadamente 0,55 milímetros y mayor en el limbo de 0,7-1 milímetros.

En cuanto a su estructura histológica se han descrito cinco capas. La más externa es el **epitelio corneano** plano escamoso estratificado no queratinizado con un grosor aproximado de 50 micrómetros. Presenta resistencia a la abrasión y se caracteriza por una rápida cicatrización, constituyendo una eficaz barrera mecánica. Adicionalmente, juega un papel importante como barrera metabólica impidiendo la hidratación excesiva del tejido de sostén. Su recambio dura en promedio una semana en completarse. Las terminaciones libres de las fibras nerviosas sensitivas son amielínicas y se distribuyen entre las células epiteliales. Corresponden al brazo aferente de los reflejos de cierre palpebral y secreción lagrimal.

Profundo a este epitelio se encuentra la **lámina limitante anterior o membrana de Bowman**, que corresponde a la capa más externa del estroma. Mantiene un espesor aproximado de 11 micrómetros, está compuesta por fibras de colágeno en una matriz de tejido conjuntivo. No presenta formas celulares en su estructura.

Justo posterior a la membrana de Bowman se localiza el **estroma corneano** que corresponde al 90% del espesor total. Constituido por múltiples láminas de colágeno acoplado con matriz de glucosamínoglucanos y glucoproteínas, presentando algunas formas celulares, principalmente fibroblastos. Las fibras de colágeno se encuentran orientadas paralelamente entre sí y con un espaciamiento regular. Esta capa le confiere resistencia y estabilidad a la córnea.

Más internamente se encuentra la **lámina limitante posterior o membrana de Descemet**, que corresponde a la membrana basal del epitelio, está compuesta por fibras de colágeno entrecruzadas.

Por último, la capa más interna de la córnea corresponde al denominado **endotelio corneal**. Se trata de una capa de células poligonales con espesor promedio de 5 micrómetros. Esta capa se encuentra en íntimo contacto con la cámara anterior y el humor acuoso allí presente, controlando el grado de hidratación corneal. Una característica importante de este epitelio es su falta de capacidad para regenerarse, por lo que presenta cambios típicos degenerativos con la edad.

La cornea se encuentra inervada principalmente por raíces sensitivas ramas de la división oftálmica del nervio trigémino a través de los nervios ciliares largos, para terminar a nivel de la capa epitelial anteriormente descrita. En cuanto a la nutrición de la córnea, está dada por una rica red capilar que ingresa a través de la región más periférica (el limbo) y por medio de difusión desde el humor acuoso, la cual corresponde a su principal aporte de glucosa, dado que su metabolismo es netamente anaerobio.

- **Capa vascular (úvea)**

Es una capa rica en pigmentos, donde se encuentra la mayor vascularización del globo ocular, se puede dividir anatómicamente en tres porciones; coroides, cuerpo ciliar e iris.

- **Coroides**

Es una membrana delgada parda, que separa la esclerótica de la retina, su límite anterior está dado por la *ora serrata* que la separa del cuerpo ciliar, mientras que en la región posterior termina en el nervio óptico, continuándose con el tejido conectivo óptico. Su capa más externa corresponde a la **lámina supracoroidea** de 30 micrómetros de espesor, conformando un retículo laxo en el que se encuentran fibroblastos y melanocitos. En la región interna de esta capa se localiza la **sustancia propia** que contiene un denso número de estructuras vasculares que corresponden a ramificaciones de las arterias ciliares posteriores cortas, largas y las anteriores. El drenaje venoso principal del globo ocular está dado por las venas vorticosas. Allí se encuentran múltiples estructuras celulares correspondientes a melanocitos, macrófagos, plasmocitos y mastocitos, el principal fin de la melanina en esta estructura es absorber la luz que atraviesa la retina para evitar el reflejo de esta misma. Internamente se encuentra la **lámina coriocalilar**, ricamente irrigada por las estructuras vasculares de la sustancia propia, entrecruzadas con múltiples fibras elásticas que le confieren rigidez para superar la presión intraocular, su principal función es irrigar a la retina. Se continua en su porción interna la **membrana de Bruch**, la cual corresponde a la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina con múltiples fibras elásticas.

- **Cuerpo ciliar**

Corresponde a los procesos ciliares donde se encuentra suspendido el cristalino, es la continuación de la túnica vascular, se extiende desde la *ora serrata* (límite aserrado de la parte anterior de la retina) hasta la raíz del iris. Se puede dividir en 2 porciones; una anterior o *pars plicata* donde se encuentran los procesos ciliares pigmentados y una posterior o *pars plana de 4 milímetros de ancho con gran cantidad de pigmento*. Está compuesto por una lámina supraciliar, musculo ciliar, capa vascular, lamina basal y epitelios ciliar pigmentado y no pigmentado. La principal función del musculo ciliar es de acomodación del cristalino, compuesto por fibras musculares lisas que se insertan en el denominado espolón escleral. Este musculo es innervado por fibras parasimpáticas posganglionares del ganglio ciliar, a donde ingresan los nervios ciliares cortos que provienen del núcleo de Edinger-Westphal del mesencéfalo transcurriendo a través del III par craneano. La innervación simpática y sensitiva del cuerpo ciliar está dada por raíces provenientes del plexo carotideo que ingresan a través de los nervios ciliares cortos. La acomodación está dada por la modificación en la morfología del cristalino; cuando existe contracción del musculo ciliar, hay relajación de las fibras de la zónula mediante las cuales se encuentra suspendido el cristalino aumentando su curvatura anterior debido su elasticidad, aumentando así el poder de difracción del cristalino, disminuyendo la distancia focal.

- **Iris**

Es la parte más anterior de la túnica vascular, tiene forma de disco circular por delante del cristalino, separa la cámara anterior de la posterior, su orificio central se denomina **pupila**. Presenta un alto contenido de melanina los cuales determinan su color característico desde azul muy claro hasta pardo muy oscuro. Esta pigmentación no es regular a lo largo de la vida, dado que en la etapa perinatal se encuentran escasos melanocitos. La pupila – “muñeca pequeña”, cuyo nombre se atribuye a la pequeña imagen reflejada de sí mismo que se observa en la córnea de otra persona. El diámetro varía constantemente para regular la cantidad de luz que ingresa en el ojo. El estrechamiento de esta hendidura alcanza 1 milímetro y se denomina **miosis**. Su máxima dilatación alcanza 8-9 milímetros y se denomina **midriasis**. El diámetro del iris es aproximadamente 12 milímetros. El borde interno o margen pupilar se encuentra en íntimo contacto con la superficie anterior del cristalino. La superficie anterior del iris se encuentra dividida en 2 zonas, una interna que presenta bandas de transcurso radial separada por surcos en el borde libre pupilar, la zona externa se denomina porción ciliar con disposición radial en donde transcurren vasos sanguíneos. La superficie posterior del iris es de tinción negra con superficie lisa.

Desde el punto de vista histológico el iris se encuentra compuesto por 4 capas; la lámina marginal anterior, el estroma, el epitelio anterior, el **músculo dilatador de la pupila** (dividido en 3 haces de células musculares lisas, siendo pobremente innervado, sin embargo, con presencia importante de nexos intercelulares que propagan el impulso eléctrico) cuyo origen es neuroectodérmico y finalmente el epitelio posterior. El **músculo constrictor o esfínter de la pupila** está innervado por fibras parasimpáticas posganglionares del ganglio ciliar a través de los nervios ciliares cortos, las fibras preganglionares provienen del núcleo de Edinger-Westphal a través del III par craneano o nervio oculomotor. “El efecto del músculo esfínter de la pupila es producir su contracción, lo cual tiene lugar en forma refleja ante el aumento de la entrada de la luz en la pupila o “reflejo pupilar” y en el “reflejo de acomodación, para la convergencia y acomodación para la visión de cerca” [18]. El músculo dilatador de la pupila es innervado por fibras simpáticas posganglionares cuyos somas se encuentran localizados en el ganglio cervical superior atravesando el plexo carotideo a través de los nervios ciliares posteriores largos. Su efecto es aumentar el diámetro pupilar, también tiene un origen neuroectodérmico.

- **Capa nerviosa**

Corresponde a la retina, cuyo nombre proviene del latín *rete*, por su aspecto reticular postmortem, al desprenderse del epitelio pigmentario. Desde el punto de vista embriológico proviene del neuroectodermo la capa interna de la vesícula óptica, se divide en pars pigmentosa y pars nervosa. El denominado nervio óptico es un haz central de fibras nerviosas y no un nervio periférico como tal. Contiene los fotorreceptores en sus dos tercios posteriores (porción óptica de la retina), mientras que en la región anterior se localiza en la superficie posterior del iris y el cuerpo ciliar con tan solo una capa pigmentaria (porción ciega de la retina).

El nervio óptico está constituido por alrededor de un millón de axones, penetra el globo ocular en su porción posterior a 3 milímetros medial al polo posterior,

formando el disco o papila del nervio óptico, donde no hay fotorreceptores por lo que se denomina punto ciego. 1 milímetro temporal al polo posterior se localiza la macula lútea donde se concentra la mayoría de los fotorreceptores de tipo conos donde se asienta la mayor captación de colores. En su parte externa se encuentra adherida a la coroides mediante la membrana de Bruch. La pars nervosa (color transparente) está unida de forma laxa al epitelio pigmentario excepto en la *ora serrata* y el disco del nervio óptico. Su espesor es mayor a nivel del nervio óptico alcanzando 2-3 milímetros, disminuyendo hasta 1 milímetro en la porción anterior. Se divide histológicamente en 10 capas, desde su aspecto externo hacia el interno se enumeran; pars pigmentosa, capa de fotorreceptores, capa limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa ganglionar, capa de fibras nerviosas y la capa limitante interna.

En la capa de fotorreceptores se encuentran los conos y los bastones, cuyos núcleos se localizan en la capa nuclear externa, esta información es transmitida a las neuronas de primer orden de tipo bipolar, localizadas en la capa nuclear interna, presentándose las sinapsis a nivel de la capa plexiforme externa, posteriormente, las neuronas bipolares emiten prolongaciones que hacen sinapsis con los axones de las células ganglionares cuyo soma se localiza a nivel de la capa ganglionar, estas sinapsis se llevan a cabo a nivel de la capa plexiforme interna. Los axones de las células ganglionares son largos y recorren la capa de fibras del nervio óptico hacia el disco y de allí a lo largo del nervio óptico hasta el cuerpo geniculado lateral del tálamo.

Adicionalmente, se encuentran dos tipos de neuronas las células horizontales y las amacrinas localizados en la capa nuclear interna. Existe otro tipo de células de origen glial "células de Müller". La capa limitante interna se compone de las prolongaciones de las células de Müller y una lámina basal. Es importante evidenciar que la retina se encuentra en una disposición "inversa" a la del recorrido de la luz, dado que los fotorreceptores se encuentran en la región más externa de la misma, característico de los vertebrados.

Los conos y bastones se disponen de forma perpendicular al epitelio pigmentario, su denominación se debe a la conformación de su segmento más externo en la cual los bastones presentan forma larga (120 micrómetros) y delgada y en los conos gruesa y corta (70 micrómetros), con extremo afilado en dirección distal. El segmento externo de estas neuronas presenta una pila de estructuras aplanadas saculares limitada por "discos" que corresponden a invaginaciones de la membrana celular. El segmento interno de estas células presenta abundantes mitocondrias, retículo endoplásmico liso y glucógeno. Los discos de membrana celular duran en promedio 10 días, el 90% de las proteínas en las membranas de los discos está compuesta por Rodopsina. Se ha descrito que estos discos tienen mayor vida media en los conos al sufrir menor fagocitosis.

El primer paso en la visión es la absorción de la luz en la capa de fotorreceptores, que cumplen distinta función; en la visión escotópica (Ambiente de baja luz) solo intervienen los bastones que son más sensibles, pero se pierde el reconocimiento de colores y detalles. Caso contrario, los conos funcionan con buena iluminación

(visión fotópica), se concentra principalmente en la fovea central de la macula donde se encuentran únicamente conos. El fundamento de la reactividad a la luz se basa en la presencia de moléculas fotosensibles, que son capaces de absorber la energía de la luz para dividir enlaces químicos. Estos pigmentos están compuestos por opsina y retinaldehído que corresponde al aldehído de vitamina A, esta división es estimulada por la absorción de un fotón. Esto causa diferencias en el potencial de membrana de la célula disminuyendo la liberación de neurotransmisores cuyo efecto es traducido a aumento en la frecuencia y amplitud de descargas eléctricas a nivel de las células ganglionares. Estos receptores al igual que las células ciliadas del oído interno presentan un patrón específico de modificación en su potencial de membrana que se traduce en hiperpolarización. Los conos presentan 3 tipos distintos de opsinas en sus pigmentos, que presentan sensibilidad específica para distintas longitudes de onda que coinciden con los colores azul, verde y amarillo-rojo, cada cono presenta un único tipo de pigmento, por lo que responden de acuerdo con la tonalidad de la estimulación lumínica.

La irrigación de la retina está dada por dos sistemas, uno externo por la red capilar de la lámina coriocapilar de la coroides, mientras que las capas más internas son irrigadas por la arteria central de la retina, rama de la arteria oftálmica, ingresando al nervio óptico un centímetro posterior al globo ocular a través de la parte inferior de este. Se divide en rama inferior y posterior las cuales se bifurcan irrigando los 4 cuadrantes correspondientes de la retina. Las venas centrales de la retina drenan a la vena oftálmica superior y al seno cavernoso.

- **Cámaras:**

Las estructuras descritas del globo ocular corresponden a capas que se organizan desde la superficie externa hacia la interna, presentándose una estructura esférica, la cual se encuentra ocupada en su gran mayoría por medios líquidos transparentes que cumplen en menor proporción la función de refracción de la luz. Este líquido se encuentra contenido en 3 compartimentos principales:

- **Cámara anterior:**

Se localiza entre la córnea y el iris. Se encuentra ocupada por el humor acuoso el cual es un líquido claro, con el índice de refracción del agua, es secretado a la cámara posterior por el cuerpo ciliar, filtra a la cámara anterior por la pupila, desde allí es eliminado a través de la red trabecular del ángulo iridocorneano. Tiene mayor concentración de sodio, cloro, glucosa y urea que el plasma. La diferencia entre su producción y reabsorción mantiene una presión intraocular de 12-20 milímetros de mercurio (mmHg) manteniendo su morfología esférica. Provee nutrición al cristalino y la córnea.

- **Cámara posterior:**

Se localiza en el espacio comprendido entre el iris y el cristalino. También se encuentra ocupada por el humor acuoso.

- **Cámara vítrea:**

Es la zona entre el cristalino y la retina. Se encuentra ocupada por el humor vítreo, el cual es un medio transparente, en su interior se halla una estructura que une el

nervio óptico con el polo posterior del cristalino denominado conducto hialoideo. El humor vítreo se compone en 99% de agua con hialuronano, tiene consistencia gelatinosa con presencia de colágeno tipo II, en su región periférica se localizan algunas formas celulares denominada hialocitos que sintetizan colágeno y el hialuronano.

2.1.3 Anexos Oculares

▪ Párpados

Se trata de dos pliegues cutáneos continuación de los tejidos blandos de la cara. Son estructuras móviles que obturan la parte anterior de la órbita y recubren la superficie anterior del globo ocular. El párpado superior se extiende hasta el borde inferior del arco superciliar y el párpado inferior se continúa con la piel de la región malar. La hendidura localizada entre ambos párpados se denomina hendidura palpebral y es la que permite el contacto entre el aire atmosférico y la capa lagrimal.

Presenta una función importante de protección del globo ocular frente a agentes físicos y químicos externos, adicionalmente, el parpadeo mantiene la hidratación constante de las capas anteriores del globo ocular y distribuye el producto de secreción de las glándulas lagrimales.

El borde libre palpebral mide aproximadamente 2-3 milímetros y su longitud es en promedio de 3 centímetros. En la región interna del borde libre de ambos párpados, se encuentra la denominada papila lagrimal, en cuyo vértice se encuentran los puntos lagrimales donde es secretada finalmente la porción acuosa de la película lagrimal. El área del borde libre que se extiende desde los puntos lagrimales hasta el ángulo externo se denomina cuticular y contiene folículos pilosos de las pestañas y orificios glandulares. Se promedian entre 70 y 160 pestañas en el párpado superior y 70 a 80 pestañas en el párpado inferior, su longitud varía de 8 a 12 milímetros. Las pestañas del párpado superior son cóncavas hacia arriba, mientras que las del inferior lo son hacia abajo, lo que previene el entrecruzamiento al cerrar los párpados. Tienen la característica de no encanecerse.

En el ángulo interno de la hendidura palpebral se encuentra la carúncula, de color rosado, mide aproximadamente 4 milímetros, cubierta por una mucosa donde se sitúan algunas glándulas sebáceas y una glándula lagrimal accesoria. El pliegue semilunar es la persistencia atrófica del tercer párpado de ciertos mamíferos (membrana nictitante). El epitelio de esta región posee células secretoras caliciformes.

La superficie externa de los párpados se denomina cara cutánea y se divide en dos zonas; la tarsal y la orbitaria. La tarsal se extiende hasta el surco orbitopalpebral y la orbitaria en el párpado superior se extiende desde el surco orbitopalpebral hasta la ceja, y en el párpado inferior se extiende hasta la piel de la mejilla.

La superficie interna o conjuntival de los párpados está cubierta, como su nombre lo indica, por la conjuntiva palpebral. Entre las caras anterior y posterior se encuentran los componentes de los párpados, entre los que se resaltan los tarsos, que representan el armazón, proporcionando rigidez y forma a las estructuras. Se componen de tejido conjuntivo denso con fibras muy compactas

con consistencia cartilaginosa. En su interior se sitúan las denominadas glándulas de Meibomio que drenan en el borde libre del párpado. El septum orbitario es un tabique de tejido fibroso que separa los párpados y la órbita. Une los tarsos con el reborde orbitario. Tiene continuidad con el periostio de los huesos orbitarios. En el párpado superior este septum además se relaciona con la aponeurosis tendinosa del músculo elevador del párpado superior. Existen tres músculos palpebrales; el **músculo elevador del párpado**: Se origina del vértice de la órbita o anillo de Zinn constituyendo parte del músculo recto superior y se inserta en la piel del párpado y el tarso superior. Posee fibras musculares estriadas y lisas, siendo inervado por el III par craneano. El **músculo orbicular**: Es un músculo estriado que se dispone en forma concéntrica alrededor de la hendidura palpebral. Se adhiere a la piel del párpado. Su función es cerrar los párpados y es inervado por el VII par craneano o Nervio facial. El **músculo de Müller** está formado por fibras musculares lisas que se originan en la cara inferior del músculo elevador del párpado superior y se insertan en el borde superior del tarso, es inervado por el sistema autónomo simpático.

▪ **Conjuntiva**

La conjuntiva corresponde a una delgada mucosa localizada en la superficie posterior de los párpados y en la cara anterior de la esclerótica hasta la inserción de los músculos rectos. En conjunto se denominan saco conjuntival continuándose en la región periférica con la piel a lo largo del borde posterior del orificio de las glándulas tarsales. Está compuesto por tejido epitelial plano estratificado no queratinizado y tejido conectivo. Se encuentran múltiples células caliciformes que secretan la capa mucinosa de la película lagrimal.

▪ **Glándulas**

Las glándulas del párpado se encuentran encargadas de la formación de la película lagrimal, mediante la secreción de material sebáceo a cargo de las glándulas de Meibomio y glándulas de Zeis con un componente mayoritariamente lipídico que forma la capa más superficial de la lagrime, previniendo la evaporación de la porción acuosa. Esta porción acuosa es secretada por las glándulas lagrimales localizadas en la porción temporal superior de la orbital detrás del septum orbitario. En la parte más posterior de la película lagrimal se encuentra la porción de mucina secretada por células caliciformes y se encuentra en contacto con la superficie anterior de la córnea.

La inervación sensitiva del párpado superior se transmite por ramas de la división oftálmica del nervio trigémino, y la del párpado inferior por la división maxilar del trigémino.

▪ **Músculos extraoculares**

Se encuentran los músculos elevadores del párpado, 4 rectos (superior, inferior, medial y lateral) y los dos oblicuos (superior e inferior). Funcionan de manera sinérgica y antagónica, con muy poca función independiente, los músculos rectos nacen en un manguito fibroso denominado anillo tendinoso común que rodea el conducto óptico y la fisura orbitaria superior. Estos músculos cumplen función de traccionar el ojo en sus ejes sagital y transversal, sin embargo, los músculos recto

superior e inferior tienden a ejercer un movimiento de aducción de la mirada, el cual es contrarrestado por el efecto de los músculos oblicuo inferior y el superior. Por lo tanto en posición de aducción de la mirada; por ejemplo, en la convergencia para objetos cercanos, los músculos oblicuos superior e inferior cumplen la función de elevación o depresión de la mirada conjugada [19].

2.2 Fisiología del reflejo pupilar y correlación con alteraciones intracraneanas

2.2.1 Fisiología del reflejo pupilar

Para revisar la fisiología del reflejo pupilar debemos caracterizar primero las vías neurales que mantienen la apertura pupilar; la inervación de los músculos pupilares previamente estudiados está dada principalmente por el sistema nervioso autónomo por medio de sus dos componentes simpático y parasimpático.

- **Inervación simpática:**

El cuerpo de la primera neurona se encuentra localizado en el aspecto posterolateral del hipotálamo, de allí el impulso nervioso desciende de manera ipsilateral hasta la región del tegmento lateral en el mesencéfalo, continua su descenso en el aspecto lateral de puente y medula oblonga, finalmente hace sinapsis en la medula cervical en la porción de la columna intermediolateral a nivel C8-T2 en el denominado “Centro cilioespinal de Budge”. El axón de la segunda neurona ingresa en la cadena simpática cervical y ascienden hasta el ganglio cervical superior donde hace sinapsis con la tercera neurona, la cual junto con las demás fibras conforma un plexo alrededor de las arterias carótidas tanto externa como interna. Estas fibras se dirigen hacia la órbita a través de la rama V1 del nervio trigémino para pasar por el ganglio ciliar donde no se realiza ninguna sinapsis. Desde allí se dirigen entre las fibras de los nervios ciliares largos hasta el órgano efector en este caso el musculo dilatador de la pupila. Las primeras 2 sinapsis en esta vía tienen como neurotransmisor principal la acetilcolina y el neurotransmisor liberado en la terminación nerviosa de la tercera neurona es la epinefrina.

- **Inervación parasimpática:**

La primera neurona se encuentra en el núcleo parasimpático de Edinger-Westphal localizado en el aspecto anterolateral del acueducto cerebral en el mesencéfalo. Estas fibras se unen a los axones de las neuronas oculomotoras en el tercer par craneano, y se dirigen hacia el ganglio ciliar donde realizan sinapsis. De allí parten fibras hacia el órgano efector el cual es el musculo constrictor de la pupila.

Al igual que todos los arcos reflejos en el cuerpo, éste consta de un brazo aferente y uno eferente. En cuanto a la vía aferente parte de las células fotorreceptoras en la retina las cuales hacen sinapsis con las células de los distintos estratos en la retina, pasando finalmente el estímulo a las células ganglionares cuyos axones forman el nervio óptico, de estas fibras la mayoría

de la región nasal de la retina se decusan a nivel del quiasma óptico para continuar a través de las cintillas ópticas. Estas fibras a diferencia de las fibras que llevan información a la corteza visual primaria no hacen sinapsis en el cuerpo geniculado lateral del tálamo, sino que hacen sinapsis en el complejo nuclear pretectal en el mesencéfalo. Allí, una serie de interneuronas se encargan de transmitir el impulso eléctrico entre este grupo de núcleos y los dos núcleos de Edinger-Westphal, completando así el arco reflejo cuyo brazo eferente es el mismo descrito en la innervación parasimpática de la pupila.

2.2.2 Tamaño Y Reactividad Pupilar

La pupila presenta una amplia variabilidad en su diámetro, con un promedio en sujetos adultos sanos de 4.1 milímetros \pm 0.34 milímetros, con una velocidad de reacción de 1.48 \pm 0.33 milímetros/segundo, un periodo de latencia desde la imposición del estímulo lumínico hasta el inicio de su contracción de 120 a 360 milímetros/segundo [20], un porcentaje de contracción pupilar promedio de 25-35% ante el estímulo lumínico, igualmente se ha descrito que existe una diferencia en el tamaño pupilar bilateral hasta de 0.4 mms en el 20% de la población general [21]. Adicionalmente, se han descrito múltiples variables que afectan tanto su tamaño en reposo como su reactividad entre ellas se encuentran: la edad [22], el sexo, la altitud geográfica [23], alteraciones anatómicas o funcionales del globo ocular como la presencia de ángulo iridocorneal estrecho [24], glaucoma [25], alteraciones en el estado emocional o psiquiátrico como la depresión [26], enfermedades metabólicas [27], otras condiciones neurológicas como enfermedades neurodegenerativas [28], trauma craneoencefálico [21], somnolencia [29], entre otras. Es importante resaltar en este punto que el uso del neuromonitoreo se realiza generalmente en pacientes en condición crítica quienes usualmente se encuentran bajo medidas de neuroprotección como el uso de medicamentos sedantes y analgésicos que han mostrado importante potencial en alterar la reactividad y el tamaño pupilar [30-33]. A pesar de esto, medicamentos utilizados en la relajación muscular, no han demostrado efecto importante en la dinámica pupilar [34, 35].

2.2.3 Utilidad Clínica

Las alteraciones intracraneanas asociadas con aumento en la Presión Intracraneana y los efectos mecánicos y microvasculares secundarios a los síndromes de hernia cerebral se representan clínicamente con alteración en el tamaño y la reactividad pupilar [21, 36], como lo describen Pum y Posner en su libro insignia "El diagnóstico del estupor y el coma" se entienden 2 fenómenos principales que conllevan a la alteración en la reactividad pupilar; la hernia uncal que afecta el lado ipsilateral y la hernia transtentorial que afecta la reactividad de manera bilateral [37].

El reflejo pupilar clásicamente se ha utilizado como un indicador pronóstico en pacientes comatosos, dado que su alteración es una señal temprana de deterioro neurológico, hipertensión intracraneana y hernia cerebral [38, 39]. Inclusive se ha determinado como un factor de selección de los pacientes para recibir o no manejo neuroquirúrgico [40]. Se describe una correlación entre la presencia de ambas pupilas fijas arreactivas con muy mal pronóstico funcional [41]. Se afirma que al

encontrarse junto a otros signos clínicos que permitan valorar el pronóstico vital y funcional de un paciente, se puede aumentar la confiabilidad; un ejemplo típico es el caso de un sujeto con puntaje en la Escala de Coma de Glasgow (GCS) de 3 pero con reactividad pupilar, quien presenta una probabilidad de supervivencia de 33%, comparándolo con un sujeto con la misma valoración en la GCS pero con presencia de midriasis arreactiva bilateral quien no tiene ninguna probabilidad razonable de recuperación [42]. Actualmente el método disponible más ampliamente extendido para valoración de la dinámica pupilar es el examen clínico a la cabecera del paciente frecuentemente realizado por enfermeras [43], sin embargo, se han descrito altas tasas de variabilidad interobservador, que depende del grado de formación académica del evaluador, las condiciones ambientales de luminosidad, la potencia del estímulo luminoso, agudeza visual del examinador, el tamaño pupilar y el contexto del paciente [21, 44], siendo mayores estos valores en casos de reactividad pupilar débil o alterada [45], inclusive, llegando a valores tan altos como 39% en estudios aleatorizados [46]. La disminución en la velocidad de la reactividad pupilar predice la presencia de aumento del volumen cerebral y la presencia de hipertensión intracraneana en paciente con trauma craneoencefálico en los siguientes 15-30 minutos. Adicionalmente, los estudios han demostrado que una disminución en un 10% de la apertura de la pupila después del estímulo lumínico puede correlacionarse con niveles de Presión intracraneana mayores a 20 mmHg [20].

2.3 Fisiología De La Presión Intracraneana

El volumen intracraneano varía de acuerdo al género, edad y raza de la persona, siendo promediado en 1700 cc en el adulto; según la Doctrina Monro-Kelly se puede dividir en 3 compartimentos: el parénquima encefálico que corresponde al 80% del componente intracraneano, en su mayoría (87%) tejido líquido, el volumen sanguíneo cerebral que corresponde al 10%, en promedio 150 cc y el volumen de líquido cefalorraquídeo en una proporción similar de 150 cc [47]. Teniendo en cuenta las proporciones descritas, la doctrina anteriormente nombrada afirma que cualquier aumento en los componentes intracraneanos producirá un incremento en la presión intracraneana a no ser que sea compensado por la reducción en el volumen de cualquiera de los otros componentes. Siendo el componente sanguíneo y de líquido cefalorraquídeo los que mayor potencial compensatorio presentan, dada su comunicación con el espacio venoso sistémico y la cisterna lumbar respectivamente. A pesar de esto, la bóveda craneana siendo una estructura rígida y el parénquima cerebral constituido en su mayoría por líquido incompresible ofrecen pobre capacidad de adaptación a los cambios en otras estructuras intracraneanas, produciendo finalmente el aumento de la presión intracompartimental cuando han sido sobrepasados los mecanismos compensatorios descritos anteriormente. La siguiente gráfica demuestra la relación entre el volumen intracraneano y la presión; siendo la fase inicial de morfología plana dados los medios compensatorios, pero posteriormente presenta una elevación sustancial con pequeños cambios en el volumen al ser superada la capacidad de "compliance" en el denominado punto de inflexión.

Cuando la presión intracraneana continua en incremento se producen modificaciones en la disposición del parénquima encefálico conllevando a los síndromes de hernia cerebral, que si no son corregidas a tiempo conllevan al desenlace fatal del paciente.

Los mecanismos por los cuales alguno de los compartimentos intracraneos aumenta su volumen lo suficiente como para aumentar la presión intracraneana sobrepasando los valores normales (<10-15 en adultos y jóvenes, 3-7 en niños y 1.5-6 en lactantes [48]) se puede explicar por 4 mecanismos básicos; en la gran mayoría de los casos se combinan estas vías fisiopatológicas; El edema cerebral en cualquiera de sus 3 tipos (Vasogénico por alteración en la barrera hematoencefálica, citotóxico por alteración en el funcionamiento de las bombas iónicas transmembrana o intersticial por diferencias entre la presión osmótica u oncótica entre el plasma y el tejido encefálico), el aumento en el volumen sanguíneo cerebral por obstrucción al flujo de salida como el caso de las trombosis venosas o alteraciones mecánicas del drenaje venoso e incluso modos ventilatorios que aumentan la presión intratorácica ofreciendo resistencia al flujo sanguíneo hacia la aurícula derecha. También puede ser explicado por vasodilatación como el caso de la acidosis o la hipercapnia. Otro mecanismo es la hidrocefalia que puede ocurrir por obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo ya sea antes de su punto de absorción principal (Granulaciones de Paccioni) o previo a ellas, es el caso de las hemorragias intracraneas, neoplasias, trauma o infección, o por incremento en la producción del líquido cefalorraquídeo como ocurre en los tumores de los plexos coroideos. Otra causa frecuente de aumento en el volumen intracraneano es la aparición de lesiones extra o intraaxiales con potencial crecimiento que por su rapidez de instauración o su excesivo tamaño pueden sobrepasar los mecanismos de *compliance* de los otros compartimentos intracraneos; abscesos, neoplasias, hematomas, higromas, etc.)

Gran parte de los métodos de manejo médico para la hipertensión intracraneana están encaminados a corregir cada uno de los mecanismos fisiopatológicos descritos, como la corrección de la hipoxia y la hipercapnia por medio de un adecuado control de la vía aérea y la ventilación, el uso de agentes osmóticos, la elevación en la cabecera al facilitar el retorno venoso, la hiperventilación moderada por su efecto hipocápnico, la sedoanalgesia al limitar las maniobras de Valsalva y facilitar la ventilación mecánica, la corrección de la hipotensión sistémica al mejorar la presión de perfusión cerebral, en casos refractarios o con indicación explícita se indica el manejo quirúrgico para derivación del líquido cefalorraquídeo, resección de masas intracraneas e incluso la craniectomía descompresiva. [49]

La presión intracraneana es un parámetro dinámico cuya característica pulsátil es la suma de distintos procesos sistémicos. Al realizar una monitorización continua de la misma, se puede evidenciar la formación de ondas; una variación rápida correspondiente a la onda de pulso sistólico cardiaco transmitida a través de las paredes vasculares elásticas y otra de menor frecuencia correspondiente a las distintas fases de la ventilación. El ingreso transitorio de un volumen de fluido hemático producido durante la sístole cardiaca, conlleva a una respuesta mecánica por parte de la vasculatura cerebral es representada en componentes de la onda

de presión intracraneana, denominados P1, P2 y P3; P1 corresponde a la transmisión directa de la onda pulsátil desde los vasos carotídeos hacia los capilares cerebrales y los plexos coroideos, P2 y P3 corresponden a la transmisión retrograda de la onda de pulsación venosa yugular. A estos fenómenos se superpone una onda sinusoidal de mayor amplitud correspondiente a las variaciones en la presión intratorácica e intrabdominal producidas por los movimientos ventilatorios. Durante la inspiración el líquido cefalorraquídeo intracraneano se desplaza hacia el canal espinal, favorecido por la presión transpleural negativa transmitida a través de las comunicaciones anatómicas venosas entre los 2 compartimientos (Plexos de Batson), este desplazamiento de fluido favorece adicionalmente el drenaje venoso produciendo un efecto neto de disminución transitoria en los niveles de la PIC. Durante la espiración se produce un fenómeno completamente opuesto.

2.3.1 Síndrome De Hipertensión Intracraneana

Clínicamente la elevación de la presión intracraneana se manifiesta con una constelación de signos y síntomas, los cuales corresponden a un espectro que varía desde hallazgos sutiles al examen físico hasta la presentación de mayor severidad asociada a síndrome de hernia cerebral. La cefalea causada por la distorsión de la vasculatura cerebral y efecto mecánico en la duramadre es un síntoma clásicamente descrito, asociado a empeoramiento con la bipedestación, las maniobras de Valsalva y los cambios de posición. Las náuseas y el vómito frecuentemente acompañan este síndrome. El papiledema es causado por la transmisión de la presión a través de la vaina del nervio óptico, generalmente, se ve en casos crónicos y tardíos.

Conforme evoluciona el proceso patológico, se produce desplazamiento del parénquima encefálico desde el compartimiento en el que se encuentra anatómicamente hacia otro compartimiento contiguo a través de las hendiduras y comunicaciones presentes, esto constituye las hernias cerebrales. Clínicamente se manifiestan de acuerdo con la localización de la lesión primaria o secundaria y a su velocidad de instauración. La triada de Cushing describe la bradicardia, hipertensión arterial y alteraciones en el ritmo respiratorio que se encuentra en algunos casos de hipertensión intracraneana, sin embargo, el desarrollo de esta triada es tardío y su ausencia no descarta la presencia de alteraciones con efecto de masa intracraneana [49, 50].

2.3.2 Síndrome De Hernia Intracraneana

En el contexto del síndrome de hipertensión intracraneana, cuando se han superado los mecanismos compensadores naturales e incluso terapéuticos para su control, se produce la denominada Hernia Cerebral, que consiste en el desplazamiento patológico del tejido encefálico a través de las aberturas rígidas existentes, por causa del efecto de masa originado en la lesión primaria o secundaria subyacente, lo cual conlleva a la compresión de otras estructuras del sistema nervioso central ocasionando mayor daño aún y una serie de manifestaciones clínicas determinadas [50].

Los 5 síndromes clásicamente descritos son:

- **Hernia transtentorial descendente**

Todo el contenido supratentorial (Telencéfalo y diencefalo) se desplaza patológicamente hacia inferior a través de la incisura del tentorio provocando compresión de estructuras vasculares (P. ej. Arteria Cerebral Posterior y compresión del tallo encefálico conllevando a alteración del estado de conciencia, alteraciones en el ritmo respiratorio, el tamaño pupilar, movimientos oculares y en la respuesta motora de las extremidades.

- **Hernia transtentorial ascendente**

El contenido de la fosa posterior (Cerebelo y tallo cerebral) se desplaza en dirección superior a través de la incisura tentorial provocando compresión del mesencéfalo y de estructuras vasculares (P. ej. Arteria Cerebelosa Superior) provocando disfunción directa.

- **Hernia Uncal**

Es la principal correlacionada con la aparición de anisocoria en pacientes con alteración estructural intracraneana en uno de los hemisferios. Ocurre cuando la lesión con efecto de masa a un lado de la hoz cerebral provoca que el lóbulo temporal presente un desplazamiento hacia medial causando que las estructuras en la cisterna perimesencefálica se compriman (Nervio oculomotor y arteria comunicante posterior) y si progresa en el tiempo puede llegar a comprimir los pedúnculos cerebrales y otras estructuras mesencefálicas comprometiendo su función y perfusión. Clínicamente se caracteriza por la dilatación y alteración en la reactividad pupilar ipsilateral y el compromiso motor contralateral o en raros casos ipsilateral (por compresión de las vías motoras del pedúnculo cerebral contralateral – Incisura de Kernohan)

- **Hernia subfalcina**

El contenido hemisférico, principalmente el giro del cíngulo y las estructuras mesiales, debido al efecto de masa, se hernian a través del espacio existente debajo de la hoz cerebral (pliegue rígido de duramadre en la línea media) lo cual puede conllevar a alteración en el estado de conciencia y en ocasiones a compresión de estructuras vasculares (Arteria Cerebral Anterior). Imagenológicamente se correlaciona con la denominada “Desviación de la línea media”.

- **Hernia tonsilar**

También denominada hernia amigdalina, puede corresponder al estadio final de los procesos de hernia anteriormente descritos y corresponde a la hernia del contenido de la fosa posterior, principalmente las amígdalas cerebelosas, a través del foramen magno (Estructura rígida del hueso occipital) provocando compresión de la médula oblonga y alteración en el ritmo respiratorio y demás constantes vitales progresando rápidamente a la muerte del paciente.

2.4 Monitoreo neurológico Y Tipos Disponibles

El monitoreo neurológico permanece siendo uno de los pilares del enfoque del tratamiento médico, permitiendo valorar múltiples variables fisiológicas que

desencadenan una mejoría en el aporte sanguíneo, energético y de oxígeno, brindando una terapia de soporte al tejido encefálico que se encuentra en penumbra, permitiéndole recuperar su estructura y funcionalidad previa al daño ocasionado por múltiples tipos de patología de tipo traumático, cerebrovascular, infeccioso o metabólico. Dado que en la gran mayoría de los casos, los pacientes que se encuentran en una Unidad de Cuidado Intensivo Neurológico están bajo diferentes medidas de neuroprotección entre las que se encuentra la administración de medicamentos con efecto sedante, relajante muscular o anestésico, la valoración clínica continua en muchos casos se torna poco objetiva, ante lo cual es necesario enfocarse en una serie de algoritmos de valoración clínica, paraclínica e imagenológica que nos permita acercarnos a la realidad del estado del microambiente celular neuronal, en la que se puedan definir conductas médicas apropiadas y oportunas, limitando la lesión por daño secundario al parénquima.

En la publicación realizada con los aportes de un consenso de cuidado neurocrítico multimodal de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidado Intensivo se enumeran múltiples razones que justifican el monitoreo neurológico continuo; incluyendo la detección temprana de empeoramiento neurológico previo al desarrollo de daño cerebral irreversible, la individualización de las decisiones terapéuticas para cada paciente, la monitorización de la respuesta fisiológica a los tratamientos instaurados para prevenir la ocurrencia de efectos adversos, permitir comprender la fisiopatología compleja de las condiciones neurológicas patológicas, la implementación de protocolos de manejo, la mejoría en el pronóstico y el desenlace clínico en cuanto a funcionalidad y sobrevivencia de los pacientes [15].

A partir de estos preceptos, actualmente se promueve la denominada monitoreo Multimodal (MMM) en la que se toma en cuenta desde un punto de vista holístico el estado clínico integral de un paciente crítico [15, 51, 52].

En cuanto a los métodos de monitorización neurológica los podemos dividir en clínicos y paraclínicos:

2.4.1 Métodos Clínicos De Monitorización

Los métodos clínicos corresponden a todas las medidas clásicas y actuales de seguimiento de las constantes vitales del paciente (Frecuencia de pulso y ritmo cardiaco, oximetría de pulso, presión arterial y gasto cardiaco, frecuencia y patrón respiratorio, estado de perfusión tisular, temperatura central corporal). Estas medidas son implementadas de manera rutinaria y generalizada a los pacientes que se encuentran en una Unidad de Cuidados Intensivos, permitiendo al clínico tomar las medidas terapéuticas, farmacológicas y procedimentales que favorezcan la restauración de estos valores a unas cifras objetivo, con la última finalidad de preservar el estado vital del paciente y permitir al organismo superar la fase aguda y crítica de su patología, recuperando la función perdida de los distintos tejidos lesionados de manera reversible [15]. Otro componente del método clínico de monitoreo neurológico es la valoración intermitente estricta del examen físico del paciente, permitiendo obtener datos acerca de su estado de conciencia y focalización neurológica, correlacionándose estos hallazgos con patologías de

característica progresiva a nivel intracraneano tales como aparición o crecimiento de lesiones ocupantes de espacio, lesiones difusas de tipo edema cerebral, síndrome de hipertensión intracraneana y hernia cerebral, ante los cuales, se instaurarán medidas de soporte, farmacológicas e incluso quirúrgicas para su resolución o paliación. Es en este punto donde se aclara que la gran mayoría de los métodos para valoración clínica del paciente son no invasivos y de fácil y continua realización.

▪ **Escalas Clínicas**

En cuanto a la valoración clínica se ha recomendado el uso de escalas que puedan definir tanto el estado neurológico actual del paciente, como permitir realizar un seguimiento objetivo en el tiempo, conllevando a la toma de decisiones terapéuticas oportunas. Entre ellas la escala con mayor correlación estadística entre pronóstico, severidad del estado neurológico y mejor correlación con la conducta médica o quirúrgica es la Escala de Coma de Glasgow. Esta escala tiene falencias importantes como la falta de inclusión en sus ítems el efecto de medicamentos con efecto sedante, o la respuesta pupilar del paciente, factores que al ser sumados inducen una mayor especificidad en su valor pronóstico [15, 53].

Existe una escala que representa una mayor correlación con el estado neurológico y más aun con la integridad estructural y funcional de tallo cerebral, con una buena correlación interobservador y que mantiene en cuenta la valoración de la reactividad pupilar; se trata de la escala FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) [54, 55].

Implementando una herramienta automatizada para la valoración clínica del estado neurológico, como es el caso de la pupilometría continua, se está favoreciendo la seguridad y el beneficio del paciente. Otro aspecto a resaltar es que el examen clínico neurológico debe realizarse posterior a la estabilización hemodinámica y pulmonar del paciente, dado que un paciente que no ha sido reanimado previamente, puede presentar signos neurológicos ominosos que harían pensar en un mal pronóstico neurológico, sin embargo, estos hallazgos pueden ser revertidos posterior al manejo médico inicial de patologías amenazantes de la vida y recuperación de las constantes vitales dentro de los valores objetivo [39].

También se sugiere la valoración del estado de sedación y los episodios de agitación del paciente, con el objetivo de corregir la dosificación y enfocar el uso de medicamentos con efecto sedante como medidas de neuroprotección en los pacientes. Se recomienda el uso de las escalas RASS (Richmond Agitation and Sedation Scale) o SAS (Sedation-Agitation Scale) [56].

El sistema cardiovascular presenta una íntima y recíproca interrelación con el sistema nervioso central dado que en trastornos funcionales agudos cualquier alteración o pérdida funcional tendrá repercusiones negativas sobre el otro. Es el caso de estados de hipoperfusión sistémica debidos a alteración en la contractilidad cardíaca, o variaciones patológicas en la precarga y poscarga que conllevan a un aporte insuficiente de sustrato energético y oxígeno al parénquima encefálico ampliamente dependiente del flujo sanguíneo continuo. De manera similar, trastornos neurológicos agudos y estados hipertensión intracraneana conllevan a

liberación exagerada a la circulación sistémica de múltiples moléculas con función neurohumoral que alteran la funcionalidad cardiaca y vascular periférica; entre ellas neurotransmisores como las catecolaminas, citoquinas proinflamatorias, factores anticoagulantes etc. Alterando directa o indirectamente la permeabilidad de las membranas de las células miocárdicas, condicionando su aporte energético y aumentando el trabajo cardiaco global. [57, 58]

Debido a esta correlación se considera que el monitoreo clínica continua de las variables dependientes del sistema cardiovascular es un complemento obligatorio a las medidas de monitoreo multimodal. Se debe valorar la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la electrocardiografía continua y la pulsioximetría. Inclusive se recomienda el monitoreo invasivo o no invasivo del gasto cardiaco en casos de disfunción miocárdica demostrada o inestabilidad hemodinámica [59]. El monitoreo invasiva de la presión arterial La valoración del estado cardiaco basal por medio de ecografía se recomienda en casos de disfunción clínicamente evidente. [15]

▪ **Monitorización de la respuesta pupilar a la luz**

En la actualidad se ha descrito el uso de pupilómetros basados en la interpretación automatizada de las imágenes obtenidas mediante videograbación con el uso del espectro lumínico infrarrojo. En la literatura se encuentran múltiples estudios de tipo observacional que muestran un grado de evidencia bajo-moderado favoreciendo la valoración objetiva de la dinámica pupilar [43].

En general están compuestos por una pantalla LCD a color, una cámara y una fuente autónoma de luz. Siendo su principal fin la obtención análisis y almacenamiento de la información en medio electrónico con el objetivo de realizar un seguimiento clínico [43].

Este medio de valoración de la dinámica pupilar ha mostrado algunas limitaciones que pudieran ser homologadas al desarrollo del proyecto actual; entre ellas encontramos la dificultad de medición en pacientes agitados o confusos, con edema periorbitario o escleral, pacientes con antecedentes de enfermedad oftálmica o alteraciones en la refracción.

Se ha sugerido que el pupilómetro ideal proporciona una medición continua de las diferentes variables pupilares [21]. Como se mencionó antes, la valoración clínica de la pupila resulta en múltiples ocasiones variable e inexacta [46]. Siendo la variación mínima evidente al examen físico de 0.3 milímetros [60], mientras que con la pupilometría electrónica se pueden obtener lecturas con error menor incluso a 0.1 mms [45].

Esta utilidad predictora del deterioro clínico y neurológico en el paciente crítico puede ser utilizada para instituir medidas diagnósticas y terapéuticas con una mayor rapidez [43].

Otras variables frecuentemente valoradas mediante la pupilometría electrónica aparte del tamaño pupilar y su velocidad de constricción son; el periodo de latencia promedio (Tiempo entre la exposición al estímulo lumínico y el inicio de la contracción pupilar), amplitud absoluta de reducción (Diferencia entre el diámetro en reposo y de máxima constricción ante el estímulo lumínico) y la relación de reducción en la amplitud (Diferencia entre el diámetro en reposo y de máxima

constricción ante el estímulo lumínico dividido entre el valor del diámetro de la pupila en reposo)[43]. Adicionalmente, se ha introducido un algoritmo para el denominad Índice Neurológico Pupilar, basado en la medición automatizada del tamaño y la reactividad pupilar mediante el uso de cámara infrarroja, éste índice toma en cuenta las variables de medición de las pupilas; tamaño mínimo, tamaño máximo pupilar, porcentaje de constricción, latencia, promedio de velocidad de constricción, velocidad máxima de constricción y la velocidad de dilatación, realizando la estandarización y combinación de estos valores y dando como resultado una medida escalar de 0-5, de los cuales se considera una respuesta pupilar anormal los valores menores a 3 [61].

2.4.2 Métodos Paraclínicos De Monitorización

La monitorización neurológica también comprende medios paraclínicos e imagenológicos de seguimiento, clasificándose estos en los métodos clásicos por su antigüedad de aparición en la práctica médica y en los métodos más recientemente desarrollados o neuromonitoreo avanzada, basados en la evaluación bioquímica del microambiente celular, la composición del flujo sanguíneo venoso, las velocidades de flujo a nivel de las principales arterias cerebrales y la utilización de la espectrometría, como medidas indirectas del estado de perfusión tisular y el equilibrio acido-básico en el tejido encefálico.

- **Métodos no invasivos**

- **Doppler transcraneano**

El uso de ultrasonido Doppler transcraneano provee información útil acerca del riesgo de presentar daño cerebral secundario al valorar la presencia de patología vascular intracraneana, la detección del vasoespasma mediante la medición no invasiva del flujo arterial, la detección de microembolias y el seguimiento en pacientes con enfermedad de células falciformes. En algunos casos, el uso de ultrasonido también permite la visualización directa del parénquima encefálico permitiendo evaluar la presencia de hidrocefalia, eventos hemorrágicos e incluso síndromes de hernia cerebral. Las mediciones del flujo cerebral, las velocidades calculadas y el índice de pulsatilidad pueden aportar datos importantes acerca de la resistencia vascular cerebral como medida indirecta de la vasoconstricción arteriolar [52].

- **Medición del diámetro de la vaina del nervio óptico**

Desde 1964 se ha reportado la medición por medio de ultrasonido de la vaina del nervio óptico en la cabecera del paciente. Dada la continuidad anatómica entre el espacio intracraneano y las meninges que rodean tanto el parénquima encefálico como el nervio óptico, múltiples alteraciones que cursan con hipertensión intracraneana producirán de la misma manera modificaciones estructurales que podrán ser valoradas con la ecografía ocular. Hasta el momento, la información clínica relevante es limitada por la muestra de pacientes y el diseño de estudios realizados, por lo cual no existe soporte estadístico que correlacione puntos de corte entre la presión intracraneana y el diámetro de la vaina del nervio óptico. [52]

- **Espectroscopia cercana al infrarrojo**

La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS – Near InfraRed Spectroscopy) ha sido utilizada para la medición del flujo sanguíneo cerebral regional y los niveles de oxígeno cerebral. Dada la naturaleza no invasiva y la información potencialmente obtenida, esta medida se constituye en un medio de monitorización muy atractivo en la Unidad de Cuidado Intensivo Neurológico. Sin embargo, en los estudios clínicos principalmente relacionados con trauma craneoencefálico, la información obtenida no ha sido adecuada para recomendar su uso rutinario. Actualmente se sugiere el uso conjunto con el análisis del Doppler transcraneano. [52]

- **Electroencefalografía**

El monitoreo basado en el estudio electrofisiológico de la actividad cerebral registrada por electrodos en la superficie del cuero cabelludo se desarrolló a mediados del siglo XX. Inicialmente su enfoque fue hacia la detección de actividad eléctrica ictal, sin embargo, con el avance en el procesamiento informático su uso se ha extendido a la monitorización continua en pacientes con alteración en el estado de conciencia. La morfología de las ondas cerebrales refleja la diferencia de potencial eléctrico entre 2 electrodos de superficie, principio similar a la electrocardiografía. Esta información es una medida indirecta acerca de la actividad neuronal, lo cual puede ser utilizado en contexto con otros medios de monitoreo para encaminar las medidas terapéuticas de una manera más integral. Actualmente, con el uso de procesadores de información más rápidos en la cabecera del paciente, se han desarrollado métodos de entrega de la información obtenida, a través de Series Espectrales Comprimidas (CSA Compressed Spectral Array) o Series Espectrales de Densidad (DSA Density Spectral Array), lo cual es una combinación de la información electroencefalográfica de la amplitud de las ondas y la frecuencia de estas. Clínicamente ha demostrado utilidad en el monitoreo del estado de sedación del paciente, describir la presencia de actividad epiléptica y definiendo pronóstico en pacientes con trauma craneoencefálico. [52]

- **Monitoreo de índice biespectral**

El Índice Biespectral (BIS – BISpectral Index) es un procesamiento temporal de alta calidad de la información electroencefalográfica obtenida a través de electrodos en la superficie del cuero cabelludo. Ha demostrado utilidad clínica en la monitorización del estado de sedación en pacientes neurocríticos, principalmente en pacientes en quienes se instituye el uso de coma barbitúrico como tratamiento adicional en síndrome de hipertensión intracraneana. [52]

- **Neuroimágenes**

Las neuroimágenes en conjunto con el examen clínico son un componente clave en el cuidado de pacientes neurocríticos. A pesar del crecimiento en el papel de otras técnicas de neuromonitoreo, es necesario contar con habilidad para interpretar de forma acertada las imágenes diagnósticas y así poder tomar decisiones oportunamente [62].

- **Tomografía computarizada**

Dado que algunos centros cuentan con tomografía portátil [63], y debido a su rápida adquisición y buena sensibilidad para la detección de hemorragia [64], edema cerebral y signos de hipertensión intracraneana [65], la tomografía computarizada (TC) sigue siendo la neuroimagen más útil en la unidad de cuidado neurointensivo para la toma de decisiones especialmente en patologías como trauma craneoencefálico (TCE), hemorragia intracraneana (HIC), infarto cerebral y hemorragia subaracnoidea (HSA) [62]. No existen recomendaciones con respecto a la frecuencia con que se debe tomar una TC en los pacientes con estas patologías, la decisión depende la clínica del paciente y la estabilidad hemodinámica que permita su realización. Con respecto al TCE, la TC es la imagen de elección [66], se han propuesto algoritmos de manejo en pacientes con contusiones hemorrágicas grandes que incluyen la realización seriada de TC [67], de igual forma debe realizarse TC control en caso de que el paciente presente algún deterioro neurológico [68]. En cuanto a la HIC, tanto la Angiotomografía cerebral como la TC simple predicen el riesgo de expansión del hematoma [69], también es útil la tomografía para cuantificar el volumen del hematoma y monitorizar la evolución de la hemorragia [70]. En el ACV, la tomografía de seguimiento es útil para detectar complicaciones potenciales como la transformación hemorrágica y el edema cerebral maligno [71], aunque tampoco hay recomendaciones con respecto a si se debe monitorizar el paciente con tomografías seriadas en este contexto [72]. La TC tiene una sensibilidad de 98,7% para la detección de HSA en las primeras 6 horas, esta sensibilidad disminuye con el tiempo por lo que no es útil hacer seguimiento con TC [73], para evaluar el riesgo de vasoespasmos se usan otras modalidades diagnósticas como el Doppler transcraneano [74].

- **Otras modalidades de tomografía**

La perfusión por TC (CTP) consiste en una adquisición dinámica de imágenes secuenciales por tomografía mientras se administra contraste intravenoso, su papel en el manejo agudo del infarto cerebral está bien establecido dado que ayuda a predecir resultados y también a guiar las terapias de reperfusión [75], también se ha estudiado esta modalidad de imagen en el contexto de trauma craneoencefálico, demostrando que la CTP es una herramienta útil en la predicción de desenlaces funcionales en el TCE severo al ser tomada al tiempo con la primera TC de seguimiento en la UCI [76], no obstante, no está recomendado realizar esta imagen de rutina dado que no hay estudios con respecto a su costoefectividad e impacto clínico.

- **Resonancia magnética**

Entre los pacientes que tienen la estabilidad clínica suficiente para ser trasladados desde la UCI y permanecer acostados por un tiempo, la resonancia magnética nuclear (RMN) proporciona imágenes mucho más detalladas y de alto contraste que ayudan en la detección y seguimiento de la isquemia [71], lesión axonal difusa [62], pronóstico neurológico en pacientes post paro cardiaco; también determinan la evolución temporal del sangrado intracraneano [70]. Recientemente se ha estudiado el papel de la RMN en el diagnóstico y seguimiento de la disfunción

cerebral inducida por sepsis (DCIS). La reducción del volumen en áreas específicas de sustancia gris profunda puede ser un indicador de mal pronóstico en estos pacientes [77], por lo cual, algunos autores proponen el seguimiento con RMN en pacientes sépticos con síntomas neurológicos en la unidad de cuidados intensivos [78].

- **Métodos invasivos**

- **Monitorización de la presión intracraneana**

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan posterior a una lesión primaria del parénquima encefálico, las distintas vías de daño secundario convergen en uno de los eventos más ampliamente descritos y estudiados en la evolución del cerebro lesionado; el edema cerebral y el desarrollo de hipertensión intracraneana. La presión intracraneana (PIC) se define como la presión dentro de la bóveda craneana con relación a la presión atmosférica. Esta puede ser medida directamente mediante técnicas invasivas. La Presión Intracraneana refleja la serie de mecanismos dinámicos entre los incrementos y decrementos del volumen de los componentes craneoespinales y su capacidad de adaptación a tales cambios. La presión del líquido cefalorraquídeo es ampliamente variable a lo largo del tiempo en el mismo individuo y está sujeta a distintas variaciones en la fisiología cardiovascular y otras variables extracraneanas. En la práctica clínica la medición de la presión intracraneana fue introducida por Quincke en la última década del siglo XIX mediante la realización de la punción lumbar. En la década de 1940, se demostró la reciprocidad entre la presión intracraneana y el flujo sanguíneo cerebral, correlacionando de esta manera la descripción de la llamada “Presión de Perfusión Cerebral” cuyo valor es determinado por la diferencia entre la Presión Arterial Media, la Presión Venosa Yugular y la Presión intracraneana, reflejando indirectamente el aporte sanguíneo al tejido encefálico, y relacionándose de manera inversa a la “Resistencia Vascular Cerebral”. Por lo tanto, la medición de la presión intracraneana en el monitoreo continuo de cuidado neurointensivo se ha convertido en una “piedra angular” para la estimación del aporte sanguíneo al tejido lesionado, ha sido amplia la cantidad de evidencia que asocia valores elevados en la presión intracraneana con los resultados clínicos adversos en pacientes con patología estructural intracraneana. [79]

A pesar de su uso extendido y su amplio estudio desde el punto de vista de monitoreo continuo, con la descripción de la morfología en las ondas de presión intracraneana a través del tiempo. El monitoreo de la presión intracraneana junto a otras medidas de monitorización multimodal brindan información valiosa al momento de definir estrategias terapéuticas con el paciente [52, 80]. La hipertensión intracraneana refractaria al manejo médico constituye un marcador pronóstico negativo, especialmente para mortalidad. [81-83]. Algunas guías recientes toman como valores máximos de presión intracraneana el punto de corte de 22 mmHg dado que valores mayores representan mayor mortalidad [14].

Recientemente un estudio multicéntrico realizado en Latinoamérica, confrontó los preceptos clásicos acerca del monitoreo continuo de la presión intracraneana, demostrando una tasa de mortalidad similar entre un grupo de pacientes con

trauma craneoencefálico tratado en base a los hallazgos clínicos e imagenológicos de los pacientes versus el monitoreo continuo de la Presión Intracraneana[84]. Sin embargo, a pesar de demostrar una validez interna adecuada, este estudio no ha demostrado una utilidad externa, y resalta la importancia de la consideración de múltiples variables fisiológicas clínicas, paraclínicas e imagenológicas en un paciente dentro del contexto de un protocolo, en lugar de enfocar todo el manejo a partir de la singularidad de cada una de ellas. [85-88]

▪ **Catéter intraventricular**

Dentro de los diversos sistemas descritos para la monitorización invasiva de la presión intracraneana, el más ampliamente usado es la colocación de un catéter en el ventrículo lateral a través de una trepanación, la cual permite tanto el drenaje del líquido cefalorraquídeo como medida terapéutica, al igual que la monitorización continua de la presión intracraneana por medio de transductores y la valoración de la morfología de las ondas cuyos elementos fueron descritos por Lundberg en 1960, quien introdujo a través de ellas el análisis de la *compliance* cerebral. [52]. Su uso es preferido en casos de hidrocefalia dada su disponibilidad para tratar directamente la causa de hipertensión intracraneana en casos seleccionados [15].

▪ **Dispositivos intraparenquimatosos**

Estos dispositivos poseen la capacidad de transducir las señales mecánicas directamente desde el parénquima encefálico y mostrar valores en tiempo real de la presión intracraneana. Han mostrado diversas ventajas como desventajas, sin embargo, desde el punto de vista clínico, brinda una medida más directa del área cerebral en penumbra que es de especial interés en las medidas de neuroprotección. [52]

▪ **Monitoreo de oxigenación cerebral**

La monitorización continua de los niveles de oxígeno cerebral regional se puede realizar mediante la medición directa en el parénquima afectado por medio de microsondas de fibra óptica (PbtO₂ Brain Tissue O₂ Pressure). O la medición indirecta del consumo de oxígeno cerebral hemisférico por medio de la cuantificación de la saturación yugular de O₂ (SjO₂) a través de un catéter de fibra óptica introducido de manera retrograda hacia el bulbo yugular. Valores inferiores a 50% pueden representar estados de isquemia, hipoxia sistémica o disminución en el gasto cardiaco. [52]

▪ **Monitoreo del flujo sanguíneo cerebral**

El flujo sanguíneo cerebral normal se promedia en 45-65 mL/minuto/100 gramos de tejido cerebral. El uso de flujometría de difusión térmica provee una medición invasiva en una región cerebral siguiendo el principio de pérdida de calor por la difusión de un fluido; en este caso la sangre a través del parénquima encefálico con una temperatura conocida. No existen estudios clínicos que demuestren una correlación entre el uso de este tipo de monitoreo y el pronóstico de los pacientes con daño cerebral agudo. Actualmente su uso está limitado al diagnóstico temprano de isquemia cerebral en casos de hemorragia subaracnoidea.

2.5 Ultrasonido

El ultrasonido corresponde al rango de frecuencias mayores a las audibles por el oído humano; en promedio 20.000 Hz. Estas ondas se dispersan por los tejidos sólidos a una velocidad promedio de 1540 m/seg. El desarrollo de emisores de este tipo se presentó en la década de 1870 con la descripción del efecto piezoeléctrico que corresponde a las variaciones en las cargas eléctricas de un material tras un impacto mecánico. La masificación de su uso se presentó durante la segunda guerra mundial para la detección de embarcaciones enemigas.

El principio físico mediante el cual el ultrasonido permite realizar imágenes diagnósticas se debe a su capacidad de distribuirse por los tejidos sólidos, produciendo compresión y descompresión de las moléculas a su paso, por lo tanto, su propagación dependerá de la presencia de materia y de la densidad de la misma, siendo los líquidos y sólidos mejores transmisores de estas ondas que las sustancias gaseosas.

La mayoría de los transductores de ultrasonido se encuentran fabricados en titanato zirconato de plomo al cual se le imprime una diferencia de potencial eléctrico para que sea traducido a energía mecánica la cual a su vez es transformada en ondas de ultrasonido por efecto piezoeléctrico directo. El reflejo de estas ondas de ultrasonido producidas por los tejidos es nuevamente absorbido por el transductor y produce un voltaje eléctrico – efecto piezoeléctrico inverso – el cual es amplificado e interpretado por el dispositivo para la producción de imágenes.

Se pueden utilizar 2 tipos de ultrasonido en la práctica clínica; los de onda continua como los exámenes doppler y los de onda pulsada que presentan un intervalo de tiempo entre la emisión del sonido y la captación de las ondas reflejadas. El uso de uno u otro dependerá del requerimiento clínico. La selección del transductor también está dada por su frecuencia variando desde 2.5-10 MHz, siendo los de mayor frecuencia de baja penetración a los tejidos, aunque con buena resolución y viceversa para las bajas frecuencias.

Durante la valoración ultrasonográfica de los tejidos humanos se pueden distinguir imágenes anecoicas de tonalidad negra como lo son las de consistencia líquida, imágenes ecogénicas con distintas tonalidades de gris correspondiendo a órganos sólidos como el hígado, y con respecto a este patrón se pueden definir imágenes hipoeoicas de menor tonalidad gris, o hiperecoicas de mayor tonalidad como las estructuras calcificadas.

La amplia aceptación del ultrasonido en la práctica clínica y radiológica se debe a su margen de seguridad, dado que hasta el momento no se han descrito efectos biológicos confirmados sobre los pacientes u operadores del ultrasonido, siendo un método rápido, confiable, no invasivo y portátil de realización de imágenes diagnósticas [89].

Hemos visto con creciente interés el uso del ultrasonido en la práctica diaria, principalmente en los métodos diagnósticos y la guía para realización de

procedimientos médicos, debido a sus propiedades especiales de visualización rápida, portabilidad, amplia disponibilidad y perfil de seguridad que no presentan otros métodos imagenológicos, dentro del ambiente en el área de urgencias y Unidad de Cuidado Intensivo que nos atañe en el tema de neuromonitoreo encontramos diversos usos, entre los múltiples escenarios clínicos en los cuales se promueve su uso, se encuentran: el diagnóstico de shock a través de ecocardiografía, valoración de cavidades en paciente con trauma, diagnóstico de actividad eléctrica sin pulso en Reanimación CardioCerebroPulmonar, en apoyo diagnóstico y terapéutico de Oxigenación de Membrana Extracorpórea, entre otros [90, 91].

2.5.1 Ultrasonido en Unidad de Cuidado Intensivo

En los últimos años, el ultrasonido ha ganado gran aceptación en múltiples escenarios, estableciéndose como una herramienta de indiscutible importancia, tanto para el diagnóstico y el monitoreo hemodinámico, como para la toma de decisiones en el manejo del paciente en cuidado intensivo. Gracias a la gran disponibilidad y al impacto que ejerce el ultrasonido con enfoque cardiovascular en el ingreso y estancia del paciente crítico, se considera necesario, que el médico de Unidad de Cuidados Intensivos este familiarizado con la Ecocardiografía en el cuidado crítico (CCE – Critical care Ecocardiography) y que se realice a todo paciente hemodinámicamente inestable, como mínimo en la evaluación inicial[91].

El Ultrasonido de Cuidado Crítico (CCUS – Critical care Ultrasonography) es el término apropiado para el ultrasonido realizado por el intensivista, de éste se despliegan dos ramas; Ecocardiografía de cuidado crítico (CCE - critical care echocardiography) y Ultrasonido general del cuidado crítico (GCCUS general critical care ultrasonography). La ecocardiografía de cuidado crítico puede dividirse en el conjunto de habilidades básicas y avanzadas y cada una de estas puede realizarse mediante Ecocardiografía transtorácica (TTE transthoracic eco) y Ecocardiografía transesofágica (TEE transesophageal eco)[91]. De estas dos maneras de usar la ecocardiografía en UCI, la avanzada se usa como una herramienta de monitoreo continuo, para analizar la función cardíaca y los cambios hemodinámicos [92]. Aunque la ecocardiografía no es considerada una técnica de monitoreo hemodinámico, debido a que no brinda información de mediciones hemodinámicas [93], un estudio mostró que mediante una sonda ecográfica transesofágica se pudo hacer monitoreo hemodinámico por 72 horas en pacientes críticamente enfermos [94]. Se considera una herramienta mínimamente invasiva, sin embargo, para monitoreo continuo debe ser implantada una sonda, lo cual requiere de sedación o anestesia general [95].

La ecocardiografía de cuidado crítico avanzada se hace mediante los siguientes pasos: Evaluación de la respuesta a líquidos, la evaluación de la función sistólica ventricular izquierda, evaluación de la función sistólica derecha y una última evaluación muy avanzada en donde se buscan alteraciones adicionales como valvulopatías o ruptura de músculos papilares en fase aguda de Infarto Agudo al Miocardio [92]. Existen ciertos escenarios en donde la ecocardiografía de cuidado crítico ofrece beneficios importantes; el choque o

hipotensión de etiología desconocida, paro cardíaco y monitoreo hemodinámico [91]. Por ejemplo la hipovolemia es un escenario frecuente en Unidad de Cuidados Intensivos y se beneficia ampliamente del uso del ultrasonido, proporcionando información anatómica, funcional, hemodinámica [90] y para la evaluación del estado de volumen, el ultrasonido es más preciso para detectar falla cardíaca descompensada aun cuando se tiene disponible la radiografía de tórax [96].

Se ha encontrado que las variables del examen físico son insuficientes e inespecíficas para evaluar con precisión el estado hemodinámico del paciente, la evaluación rápida y la identificación de un choque oculto o compensado [97], por esta razón se recomienda por parte de expertos, el uso de ecocardiografía en la Unidad de Cuidados Intensivos (Recomendación Clase I) [98].

La ultrasonografía Doppler utilizada en el monitoreo hemodinámico es una alternativa al catéter de la arteria pulmonar, el Doppler usa una medida de flujo máximo para medir áreas y velocidades y así obtener volumen sistólico, gasto cardíaco, índice cardíaco, resistencias vasculares [93, 99], evaluar cambios en la precarga cardíaca [100], la contractilidad, cambios del diámetro de la vena cava superior, función valvular, área de contracción [101], las presiones de las cámaras cardíacas y evaluar el estado de la hipovolemia [102]. Para la estimación del flujo sanguíneo aórtico, se basa en el principio donde la velocidad de la sangre es inversamente proporcional al diámetro aórtico, y directamente proporcional al flujo $V=Q/A$ [103]. La principal ventaja del análisis de la onda de presión arterial es la medición continua que arroja del gasto cardíaco [104].

El ultrasonido enfocado en el corazón (FoCUS – Focused Cardiac Ultrasound) tiene 4 vistas principales, la paraesternal izquierda de eje largo y eje corto, apical de 4 cámaras y subxifoidea de 4 cámaras [96]. El ultrasonido enfocado en el corazón es útil para ayudar en el diagnóstico diferencial en pacientes con choque no diferenciado, identificar en pacientes con actividad eléctrica sin pulso, aquellos que tienen actividad mecánica miocárdica y aquellos que no, también estratifica el riesgo de los pacientes con derrame pericárdico y dirige el manejo de pacientes con disfunción sistólica ventricular [105]. El derrame pericárdico es una acumulación de fluido en el espacio pericárdico que se ve como un espacio libre de eco alrededor del corazón, el cual diagnostica fácilmente con Ecocardiografía transtorácica [102]. La ecocardiografía en Unidad de Cuidados Intensivos también se utiliza en contexto de pacientes con dolor torácico, sospecha de taponamiento cardíaco, endocarditis y enfermedad aguda ascendente [106].

En cuanto a la utilidad del ultrasonido, un estudio italiano, encontró que confirma en el 58% de los casos el diagnóstico de admisión, lo modifica en el 25% y es inefectivo en el 13% [107]. Otro estudio evaluó la influencia del ultrasonido cuando este era realizado por médicos de Unidad de Cuidado Intensivo. En una muestra de 299 pacientes encontraron que en el 86% de las veces se encontró la imagen que se había solicitado, en un 76% el ultrasonido fue herramienta diagnóstica, en el 58% se hizo un cambio de tratamiento y tan solo en el 4% hubo hallazgos inespecíficos [108].

En conclusión, el ultrasonido ofrece una amplia gama de beneficios, de bajo costo y gran efectividad que ha mostrado el alcance de las nuevas tecnologías mínimamente invasivas, dirigidas al mejoramiento de la atención en salud de los pacientes en cuidados intensivos.

3 Objetivos de investigación

3.1 Objetivo General

Desarrollo de un equipo innovador para el monitoreo del estado fisiológico cerebral en el paciente con deterioro de conciencia que se encuentra en estado crítico. Su principal fin es la detección temprana del riesgo de deterioro clínico que pueda representar un daño progresivo e irreversible del parénquima encefálico, asociando un peor pronóstico vital y funcional en el paciente con patología neurológica aguda y trastorno del estado de conciencia. Siendo un pilar determinante para el inicio temprano de medidas terapéuticas enfocadas en la reducción en la mortalidad y morbilidad en estos pacientes.

3.2 Objetivos Específicos

- Elaborar una revisión teórica de la literatura sobre la anatomía y fisiología ocular, incluyendo las bases neurofisiológicas del reflejo pupilar y su relación con el síndrome de hipertensión intracraneana en el paciente neurocrítico.
- Realizar una búsqueda sistemática de la literatura disponible en el campo del monitoreo neurológico pupilar, con énfasis en el paciente que se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Revisión de los principios físicos básicos del ultrasonido en la evaluación ocular y pupilar, para desarrollar su implementación en el innovador dispositivo médico.
- El desarrollo del actual proyecto se divide en distintas fases debido a la demanda de tiempo, infraestructura, permisos, patentes y disponibilidad de recursos lo cual se obtendrá de manera secuencial y progresiva, las fases a desarrollar son:
 1. Elaborar una revisión de la literatura y recopilar los datos del estado del arte en neuromonitoreo con enfoque a la monitorización no invasiva y realizar una propuesta innovadora a la comunidad científica en una publicación indexada.
 2. Realizar un estudio descriptivo con el tamaño muestral requerido, en población que no presente patología oftalmológica, neurológica o sistémica, para estandarizar los datos normales de tamaño y reactividad pupilar mediante el uso de ultrasonido en la población Colombiana. A esta fase se le denominará: "Pupilometría por ultrasonido; en búsqueda de la objetividad. Datos normativos en la población colombiana"
 3. Realizar un estudio comparativo transversal para determinar la exactitud, precisión, variables inherentes, confiabilidad y determinar la utilidad del ultrasonido en la valoración de la pupilometría en la práctica clínica diaria.

4. Determinar mediante un ensayo clínico experimental las múltiples variables que alteren los valores de medición de la pupilometría especialmente en pacientes en estado crítico.
 5. Diseñar y desarrollar un dispositivo para realizar el monitoreo neurológico continuo a través de la vigilancia objetiva de las pupilas y su respuesta al estímulo lumínico que se caracterice por ser: Ergonómico, simple, económico, confiable, adaptable y seguro, que sea útil para el uso rutinario en todas las salas de urgencias y de cuidados intensivos de los Hospitales del mundo.
 6. Diseñar una herramienta de *software* versátil, interactiva e intuitiva que permita la objetivación de todos los datos clínicos obtenidos y entregue como resultado unas mediciones y variables útiles para su caracterización en el desarrollo de ensayos clínicos y toma de decisiones médicas en los pacientes neurocríticos.
- Determinar todos los factores éticos acogiendo las declaraciones y principios internacionales para la investigación médica y producción bibliográfica.

4 Metodología

4.1.1 Diseño del estudio

El planteamiento de la utilización del neuromonitoreo continuo se basa en la reducción descrita del tiempo necesario para predecir un aumento en la presión intracraneana y su posible efecto deletéreo a nivel del parénquima encefálico en las distintas patologías neurológicas. El ultrasonido ha tomado un importante rol en ámbito de las imágenes diagnósticas en cuanto a su reducido costo, con mínimo requerimiento de utilización de materias primas – principalmente energía eléctrica.

En la fase inicial del proyecto se propone la realización de un estudio de corte transversal descriptivo mediante la obtención de imágenes de ecografía ocular utilizando uno de los transductores más frecuentemente usados en la práctica clínica diaria y con mayor disponibilidad, el cual es de diseño Lineal, principalmente utilizado para diagnóstico vascular y de partes pequeñas, con rango de frecuencias de 5-15 MHz. Este dispositivo ha sido probado y utilizado en pruebas de concepto realizadas previamente por nuestro equipo, de la cual se muestran imágenes obtenidas del posicionamiento del transductor sobre los párpados cerrados (Figura 1), la obtención en los modos de imagen B sobre el plano coronal de la pupila (Figura 2), la comparación entre la pupila sin estímulo lumínico y con él (Figura 3), y el modo M (Figura 4). Éste último modo es el preferido para realizar la valoración y medición objetiva del tamaño pupilar en su diámetro supero-inferior a lo largo del tiempo y poder realizar el cálculo de las variables a identificar.

4.1.2 Universo de estudio

Se trata de un diseño experimental descriptivo para estandarización de valores en población colombiana adulta joven 18-45 años, sin patología sistémica, endocrina, oftalmológica o neurológica, sin antecedentes farmacológicos, traumáticos o quirúrgicos de relevancia. Quienes voluntariamente acepten la realización de una ecografía ocular en la que se evalúe el tamaño y la reactividad pupilar según las variables mencionadas previamente.



Figura 1. Uso del transductor lineal sobre el párpado cerrado de un sujeto, nótese la posibilidad de obtener distintos grados de inclinación para enfocar la pupila en el eje coronal e identificar su diámetro máximo.



Figura 2. Se ejemplifica el uso del ultrasonido en modo B en el eje coronal para la medición del diámetro pupilar previo al estímulo lumínico.

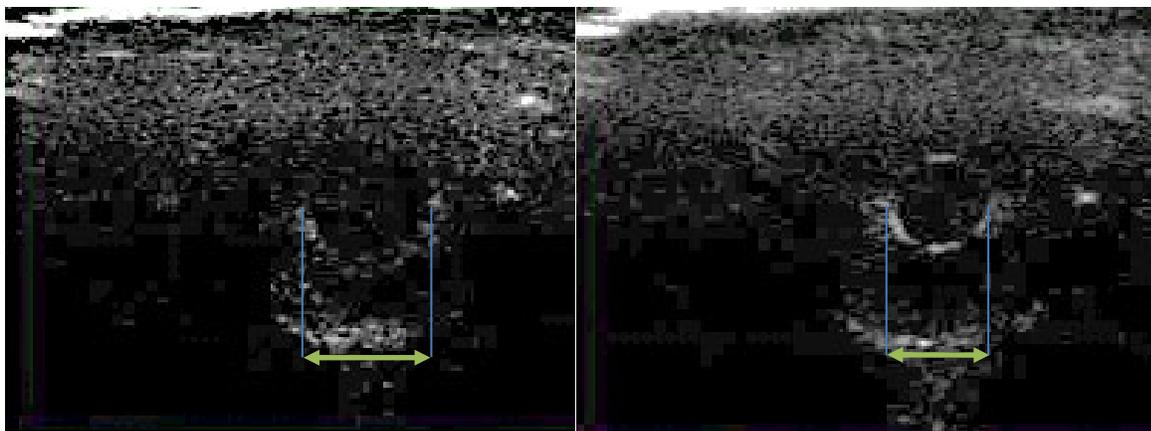


Figura 3. Comparación imagenológica en modo B de tamaño pupilar en reposo Vs. Contracción ante el estímulo lumínico (Doble flecha indica el diámetro pupilar)

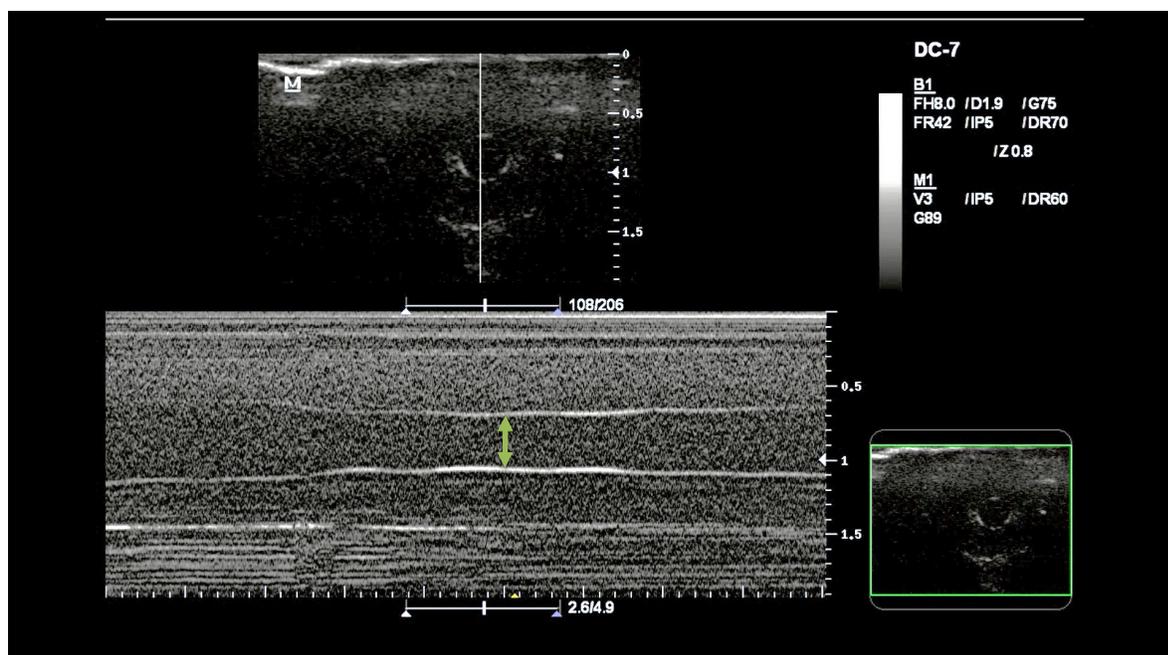


Figura 4. Se ejemplifica el uso del ultrasonido en modo M para realizar un trazado de las dimensiones del diámetro pupilar en sus bordes libres (Delineados por los haces blancos señalados por la doble flecha) – Eje Y, a lo largo del tiempo – Eje X.

4.1.3 Intervención propuesta

▪ Variables A Evaluar

Las variables propuestas a evaluar en la fase inicial del desarrollo del dispositivo son aquellas que en la literatura científica han presentado correlación con otras modalidades de monitoreo neurológico o con los desenlaces clínicos de los pacientes en cuidado Neurocrítico o sometidos a Neurocirugía.

Las variables a evaluar por medio de la aplicación del ultrasonido en modo M serán el tamaño pupilar en estado de reposo, la latencia de respuesta a un estímulo

luminoso, el porcentaje de disminución en el diámetro pupilar ante el estímulo lumínico, la velocidad de reacción pupilar, el tiempo de contracción de la pupila, la medida de la pupila en la constricción máxima, la diferencia de tamaño entre ambas pupilas. Estas variables son evaluadas de manera continua en el caso del tamaño pupilar, y de manera intermitente mediante la emisión de haces luminosos de intensidad constante hacia la estructura orbitaria [61].

- **Dispositivo de ultrasonido**

Se requiere un equipo de ultrasonido portátil estándar, disponible en la mayoría de las salas de urgencias, salas de cirugía y salas de ecografía, el cual cuente con pantalla o monitor para visualización, una unidad principal de procesamiento y por lo menos un transductor lineal con rango de frecuencias de 5-15 MHz. Adicionalmente, el dispositivo debe contar con el *software* respectivo que permita la visualización de los modos M y B.



Figura 5. Ejemplo de equipo portátil de ultrasonido disponible en Instituciones públicas de salud del país - Hospitales de alta complejidad.

- **Estímulo lumínico**

Se estandariza la realización de la evaluación en una ambiente oscuro (Máximo 40 Lux), con el individuo sentado o en decúbito supino, el uso de una fuente de emisión LED (Light Emission Diode) 16 bombillos de luz blanca que cuente con fuente de energía autónoma por batería de corriente continua recargable de litio de 1100 mAh, 3.7 X 3.7 X 1 cms, dirigida directamente en haz de luz hacia el ojo contralateral al evaluado, con una luminosidad aproximada de 60-90,000 Lux, el control del tiempo de encendido de la luz del dispositivo se controla mediante una conexión de puerto de audio 3.5 mms la cual puede ser conectada a cualquier dispositivo móvil celular compatible y mediante el uso de aplicaciones o sonidos mantendrá el estímulo lumínico durante 1 segundo, tiempo durante el cual se realiza la grabación de las imágenes obtenidas por ultrasonido del ojo evaluado.



Figura 6. (A) Imagen de fuente de luz led con grilla de 16 bombillos, batería recargable y entrada tipo AUX 3.5 mms la cual se adapta a (B) una extensión de 1.5 metros y permite controlar el inicio y la duración del estímulo lumínico de manera remota. Estos elementos se acoplan sobre (C) un arnés ajustable alrededor de la cabeza que permite mantener la orientación y la distancia del estímulo lumínico a 2 centímetros del ojo a estimular.



Figura 7. Representación artística de posicionamiento de equipo de estímulo lumínico

▪ Mediciones postevaluación

Las mediciones son obtenidas en una medición continua a lo largo de las tres fases del reflejo pupilar (Latencia, Constricción y recuperación), en el modo M del ultrasonido, permitiendo el cálculo posterior de las siguientes variables del tamaño y la reactividad pupilar; tamaño inicial (en reposo) bajo condiciones lumínicas ambiente, tamaño mínimo ante el estímulo lumínico (máxima constricción), tiempo de contracción (Diferencia de tiempo entre el inicio de la respuesta al estímulo lumínico y la máxima constricción), velocidad de reacción (diferencia de tamaño inicial – máxima constricción / tiempo de contracción), porcentaje de contracción pupilar (máxima constricción / tamaño inicial * 100), diferencia de tamaño pupilar en reposo.

4.1.4 Procedimiento para recolección de datos

Se plantea la tabulación de las variables cuantitativas y cualitativas obtenidas, mediante el diligenciamiento de un formato que cuente con las casillas correspondientes para hacer anotaciones pertinentes en cuanto a antecedentes y hallazgos de pupilometría en el paciente.

4.1.5 Procedimientos para garantizar aspectos éticos

De acuerdo con las Declaraciones internacionales de diversas asociaciones médicas, se hace imperativo aclarar los aspectos éticos de todos los trabajos investigativos realizados en humanos, máxime cuando se pretende el desarrollo de un dispositivo médico mediante el cual se mantiene un contacto directo, aunque no invasivo con el paciente. Se proyecta la recolección de los datos en un estudio descriptivo en el que es requerida la aprobación en la inclusión al estudio por parte del individuo por medio de la firma de un consentimiento informado.

A pesar de tratarse de una tecnología con bases científicas que demuestran su seguridad en el campo del uso diagnóstico como es el ultrasonido, no se puede desconocer la exposición directa del paciente y el contacto directo que se requiere entre el dispositivo transductor y las estructuras oculares y periorbitarias caracterizadas por su composición de tejido conectivo y de sostén no rígido, confiriendo algún grado de fragilidad. Sin embargo, se considera que debido al corto tiempo de exposición, a que el estudio se desarrolla en individuos sanos y conscientes, y que la técnica para la medición es con los párpados cerrados y desde el borde inferior de la órbita, por lo tanto el riesgo de alguna complicación mecánica o inflamatoria es mínima ya que no hay contacto directo con mucosas, no se sobrepasa la barrera natural de la piel y el individuo puede referir de manera espontánea cualquier disconfort que prevenga lesiones directas a las estructuras de los tejidos blandos y permita la suspensión del estudio en caso de ser requerido.

▪ Declaración De Conflictos De Intereses

Los autores e investigadores del presente proyecto declaran que no hay ningún interés económico o laboral que pueda interferir con el desarrollo, la finalidad ni el resultado de la actual investigación. Tampoco existe vínculo laboral o alguna adenda, beneficio ni comisión por parte de ningún ente particular o lucrativo que deba ser declarado. La única afiliación del equipo investigador es ante la Universidad Nacional de Colombia, Institución de Educación Superior acreditada por parte del Ministerio de Educación de Colombia mediante Resolución 2513 de 9 de abril de 2010 en la que se resalta el carácter institucional de desarrollo de la Investigación.

▪ **CONSENTIMIENTO INFORMADO A EMPLEAR EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA AFILIACIÓN EN INVESTIGACIONES Y USO DE DISPOSITIVO MÉDICO CON FIN EXPERIMENTAL

Este documento se encuentra dirigido a los individuos que cumplen los criterios de inclusión para la prueba de concepto y desarrollo de un sistema para valorar de manera objetiva la reactividad pupilar (velocidad con la que se cierra la pupila - parte negra del ojo - ante una fuente de luz). En cuanto a las características de los individuos objeto de valoración se tienen en cuenta adultos jóvenes de la población general que no tengan enfermedades ni cirugías del cerebro o de los ojos.

El proyecto de investigación en su fase inicial tiene como fin ser realizado en pacientes hospitalizados y/o ambulatorios en la Institución de salud, sin embargo, al tratarse de una prueba de concepto, requiere ajustes y programación específica que se realizarán en base a datos obtenidos directamente por medición de imágenes de ultrasonido de los individuos voluntarios.

INFORMACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Con el presente proyecto en el que se invita a formar parte al individuo, se pretende monitorizar por medio de un sistema innovador desarrollado por el equipo investigador denominado “PUPILOMETRÍA OBJETIVA”, el cual consiste en un equipo de ultrasonido conectado a un computador que se coloca sobre el párpado inferior (La piel que cubre el ojo), se coloca adicionalmente una luz led (Como el flash de las cámaras celulares), el dispositivo toma las medidas de las pupilas (La parte negra en el centro de los ojos) y las computa mediante un programa especial (Software) para medir de manera confiable la velocidad y las características con las cuales se contraen las pupilas. Actualmente, esa medición de las pupilas se realiza de manera manual (Según la precisión de quien lo realiza), por lo que se pretende cambiar este esquema a una medición automatizada. La finalidad de esta investigación es demostrar que la “PUPILOMETRÍA OBJETIVA” es una herramienta factible cuyos resultados pueden correlacionarse con la verdadera velocidad de reacción pupilar y que su utilización rutinaria favorecerá a muchos pacientes con enfermedades agudas y severas del Sistema Nervioso Central como Traumatismos (P. Ej.: Golpes - accidentes), Accidentes cerebrovasculares (P. Ej.: Infarto o hemorragia cerebral), Infecciones (P. Ej.: Encefalitis, meningitis), entre otras.

La “PUPILOMETRÍA OBJETIVA” tendrá contacto directo con el paciente por medio del transductor de Ultrasonido y la duración de su exposición es de máximo 6 minutos, en presencia directa del investigador a cargo, para obtener las lecturas y valorar el posicionamiento adecuado.

En cuanto a la participación en el presente proyecto es totalmente voluntaria. Usted puede elegir hacerlo o no. Tanto si elige participar o no, no se realizarán modificaciones ni cambios en ningún tipo de terapéutica que reciba, ni se determinará ningún estado patológico ya que no se cuentan con datos experimentales suficientes en este campo para determinar cambios en conductas

médicas o de hábitos de vida. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Riesgos:

Dado que se presenta contacto directo del individuo voluntario con el dispositivo en desarrollo, y los tipos de ondas emitidas son lumínicas y de ultrasonido, la persona no se expone a ningún tipo de emisión de radiación nociva para su salud. Sin embargo, en muy raras ocasiones (Menos de 1 por cada millón de personas) puede existir riesgo de irritación por el contacto con la piel o lesiones directas del globo ocular o estructuras orbitarias. Cabe aclarar en este punto que las mediciones son realizadas por Médicos formados y con experiencia en la realización del ultrasonido.

Confidencialidad:

Los datos recolectados de las mediciones obtenidas por la “PUPILOMETRÍA OBJETIVA” no serán revelados con datos propios de identificación del paciente. Por lo tanto, la reserva del secreto médico se mantendrá al tenor de la legislación vigente según el Código de Ética Médica.

Si usted tiene alguna duda o sugerencia puede expresarla sin ningún tipo de restricción y se aclarará de manera directa por el personal médico a cargo del paciente o con el investigador: _____.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente que yo: _____ identificado con: _____ número _____ participo en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de solicitar el retiro de la investigación en cualquier momento sin ningún tipo de perjuicio legal o Responsabilidad civil.

Fecha _____

He leído con exactitud el documento de consentimiento informado para el potencial participante, ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

5 Plan de análisis de los resultados

Dado que se trata de un estudio de corte transversal observacional en mediciones de datos desconocidos en la población colombiana, actualmente no se cuenta con ningún estudio previo del uso de ultrasonido en modo M para realización de Pupilometría objetiva en la población a estudio.

Se plantea el análisis estadístico mediante herramientas básicas de medidas de tendencia central. Las variables cuantitativas se presentan en medidas de resumen y dispersión según su distribución. Las variables cualitativas se presentan en forma de proporción y números absolutos.

Los análisis estadísticos se realizarán utilizando la herramienta de software SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, New York, USA).

La herramienta de software para análisis y medición de las imágenes obtenidas dependerá del equipo de ultrasonido utilizado en cada caso.

6 Bibliografía

1. Rubiano, A.M., et al., *Global neurotrauma research challenges and opportunities*. Nature, 2015. **527**(7578): p. S193-7.
2. Sturm, J.W., et al., *Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS)*. Stroke, 2004. **35**(10): p. 2340-5.
3. Ramanuj, P.P., et al., *Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e103496.
4. Povlishock, J.T. and L.W. Jenkins, *Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate and irreversible?* Brain Pathol, 1995. **5**(4): p. 415-26.
5. Brain Trauma, F., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Introduction*. J Neurotrauma, 2007. **24 Suppl 1**: p. S1-2.
6. Colombia, *Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de adultos con trauma craneoencefálico severo*. SGSS – 2014 Guía No. 30 GPC-TCE. 2014., Bogotá: Fundación MEDITECH.
7. NICE, in *Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults*. 2014: London.
8. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(7): p. 2032-60.
9. Steiner, T., et al., *European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(2): p. 93-112.
10. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
11. Weller, M., et al., *EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. e395-403.
12. Wijndicks, E.F., et al., *Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(4): p. 1222-38.
13. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 870-947.
14. Carney, N., et al., *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition*. Neurosurgery, 2016.
15. Le Roux, P., et al., *Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine*. Neurocrit Care, 2014. **21 Suppl 2**: p. S1-26.
16. Nakagawa, K. and W.S. Smith, *Evaluation and management of increased intracranial pressure*. Continuum (Minneapolis Minn), 2011. **17**(5 Neurologic Consultation in the Hospital): p. 1077-93.
17. Freeman, W.D., *Management of Intracranial Pressure*. Continuum (Minneapolis Minn), 2015. **21**(5 Neurocritical Care): p. 1299-323.
18. Geneser, F., *Histología: sobre bases moleculares*. 2000: Médica Panamericana.

19. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M.R. Agur, *Anatomía con orientación clínica*. 2009: Editorial Medica Panamericana Sa de.
20. Taylor, W.R., et al., *Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note*. J Neurosurg, 2003. **98**(1): p. 205-13.
21. Manley, G.T. and M.D. Larson, *Infrared pupillometry during uncal herniation*. J Neurosurg Anesthesiol, 2002. **14**(3): p. 223-8.
22. Boev, A.N., et al., *Quantitative pupillometry: normative data in healthy pediatric volunteers*. J Neurosurg, 2005. **103**(6 Suppl): p. 496-500.
23. Schultheiss, M., et al., *Pupillary light reaction during high altitude exposure*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e87889.
24. Zheng, C., et al., *Pupil dynamics in Chinese subjects with angle closure*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012. **250**(9): p. 1353-9.
25. Martucci, A., et al., *Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry*. Int Ophthalmol, 2014. **34**(6): p. 1241-7.
26. Wang, J., et al., *Pupillometry in Chinese female patients with depression: a pilot study*. Int J Environ Res Public Health, 2014. **11**(2): p. 2236-43.
27. Ortube, M.C., et al., *Comparative regional pupillography as a noninvasive biosensor screening method for diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(1): p. 9-18.
28. Giza, E., et al., *Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry*. Int J Neurosci, 2011. **121**(1): p. 37-43.
29. McLaren, J.W., et al., *Pupillometry in clinically sleepy patients*. Sleep Med, 2002. **3**(4): p. 347-52.
30. Larson, M.D. and P.O. Talke, *Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **51**(1): p. 27-33.
31. Ordás-Bandera, C., et al., *Exploración neurológica en pacientes sometidos a sedación con propofol: estudio descriptivo*. Revista de Neurología, 2014. **58**(12): p. 536-540.
32. Rollins, M.D., et al., *Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry*. Anesthesiology, 2014. **121**(5): p. 1037-44.
33. Bourgeois, E., et al., *Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults*. Br J Anaesth, 2012. **108**(4): p. 648-54.
34. Caro, D.A., et al., *Pupillary response to light is preserved in the majority of patients undergoing rapid sequence intubation*. Ann Emerg Med, 2011. **57**(3): p. 234-7.
35. Gray, A.T., S.T. Krejci, and M.D. Larson, *Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans*. Arch Neurol, 1997. **54**(5): p. 579-84.
36. Goebert, H.W., Jr., *Head injury associated with a dilated pupil*. Surg Clin North Am, 1970. **50**(2): p. 427-32.
37. Plum, F. and J.B. Posner, *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3 ed. 1980: Oxford University Press.
38. Chesnut, R.M., et al., *The localizing value of asymmetry in pupillary size in severe head injury: relation to lesion type and location*. Neurosurgery, 1994. **34**(5): p. 840-5; discussion 845-6.
39. *The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Pupillary diameter and light reflex*. J Neurotrauma, 2000. **17**(6-7): p. 583-90.

40. Tien, H.C., et al., *Do trauma patients with a Glasgow Coma Scale score of 3 and bilateral fixed and dilated pupils have any chance of survival?* J Trauma, 2006. **60**(2): p. 274-8.
41. Andrews, B.T. and L.H. Pitts, *Functional recovery after traumatic transtentorial herniation.* Neurosurgery, 1991. **29**(2): p. 227-31.
42. Lieberman, J.D., et al., *Use of admission Glasgow Coma Score, pupil size, and pupil reactivity to determine outcome for trauma patients.* J Trauma, 2003. **55**(3): p. 437-42; discussion 442-3.
43. Zafar, S.F. and J.I. Suarez, *Automated pupillometer for monitoring the critically ill patient: a critical appraisal.* J Crit Care, 2014. **29**(4): p. 599-603.
44. Clark, A., et al., *Variability in pupil size estimation.* Emerg Med J, 2006. **23**(6): p. 440-1.
45. Yan, S., et al., *Clinical utility of an automated pupillometer for assessing and monitoring recipients of liver transplantation.* Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1718-27.
46. Meeker, M., et al., *Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer.* J Neurosci Nurs, 2005. **37**(1): p. 34-40.
47. Macintyre, I., *A hotbed of medical innovation: George Kellie (1770-1829), his colleagues at Leith and the Monro-Kellie doctrine.* J Med Biogr, 2014. **22**(2): p. 93-100.
48. Greenberg, M., *Handbook of Neurosurgery.* 2005: Thieme.
49. Timofeev, I., *Chapter 4 - The Intracranial Compartment and Intracranial Pressure A2 - Gupta, Arun K, in Essentials of Neuroanesthesia and Neurointensive Care, A.W. Gelb, Editor.* 2008, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 26-31.
50. Greenberg, M.S., *Handbook of Neurosurgery.* 2016: Thieme.
51. Newcombe, V. and D.K. Menon, *Chapter 34 - Intensive Care Management of Acute Head Injury A2 - Gupta, Arun K, in Essentials of Neuroanesthesia and Neurointensive Care, A.W. Gelb, Editor.* 2008, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 222-228.
52. Mahdavi, Z., et al., *Advances in cerebral monitoring for the patient with traumatic brain injury.* Crit Care Nurs Clin North Am, 2015. **27**(2): p. 213-23.
53. Marmarou, A., et al., *Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis.* J Neurotrauma, 2007. **24**(2): p. 270-80.
54. Wijdicks, E.F., *Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score.* Rev Neurol Dis, 2006. **3**(3): p. 109-17.
55. Wijdicks, E.F., et al., *Validation of a new coma scale: The FOUR score.* Ann Neurol, 2005. **58**(4): p. 585-93.
56. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit.* Crit Care Med, 2013. **41**(1): p. 263-306.
57. Sugimoto, K., et al., *Association between elevated plasma norepinephrine levels and cardiac wall motion abnormality in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients.* Neurosurg Rev, 2013. **36**(2): p. 259-66; discussion 266.
58. Banki, N.M., et al., *Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage.* Circulation, 2005. **112**(21): p. 3314-9.
59. Mutoh, T., et al., *Goal-directed fluid management by bedside transpulmonary hemodynamic monitoring after subarachnoid hemorrhage.* Stroke, 2007. **38**(12): p. 3218-24.
60. Larson, M.D. and I. Muhiudeen, *Pupillometric analysis of the 'absent light reflex'.* Arch Neurol, 1995. **52**(4): p. 369-72.
61. Chen, J.W., et al., *Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: The introduction of the Neurological Pupil index.* Surg Neurol Int, 2011. **2**: p. 82.

62. Williamson, C., L. Morgan, and J.P. Klein, *Imaging in Neurocritical Care Practice*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2017.
63. Peace, K., et al., *Portable head CT scan and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain oxygen*. Journal of neurosurgery, 2011. **114**(5): p. 1479-84.
64. Morotti, A. and J.N. Goldstein, *Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage*. 2016.
65. Leinonen, V., R. Vanninen, and T. Rauramaa, *Raised intracranial pressure and brain edema*, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2017.
66. Carney, N., et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition*. 2016.
67. Alahmadi, H., S. Vachhrajani, and M.D. Cusimano, *The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression*. Journal of neurosurgery, 2010. **112**(5): p. 1139-45.
68. Zimmermann, M.E., et al., *Utility of Repeat Head Computed Tomography for Intracranial Hemorrhage After Trauma and Importance of Direct Patient Care*. Journal of trauma nursing : the official journal of the Society of Trauma Nurses. **23**: p. 304-6.
69. Poli, L., et al., *Validation and Comparison of Noncontrast CT Scores to Predict Intracerebral Hemorrhage Expansion*. Neurocritical Care, 2019: p. 2-9.
70. Macellari, F., et al., *Neuroimaging in intracerebral hemorrhage*. 2014.
71. Katramados, A.M., L. Hacin-Bey, and P.N. Varelas, *What to Look for on Post-stroke Neuroimaging*. Neuroimaging Clinics of North America, 2018. **28**(4): p. 649-662.
72. Lin, M.P. and D.S. Liebeskind, *Imaging of Ischemic Stroke*. 2016.
73. Dubosh, N.M., et al., *Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Stroke, 2016.
74. Korbakis, G. and P.M. Vespa, *Multimodal neurologic monitoring*. Handbook of Clinical Neurology, 2017. **140**: p. 91-105.
75. Bivard, A., et al., *Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis*. Brain : a journal of neurology, 2015. **138**(Pt 7): p. 1919-31.
76. Bendinelli, C., et al., *Perfusion Abnormalities are Frequently Detected by Early CT Perfusion and Predict Unfavourable Outcome Following Severe Traumatic Brain Injury*. World Journal of Surgery, 2017.
77. Orhun, G., et al., *Brain Volume Changes in Patients with Acute Brain Dysfunction Due to Sepsis*. Neurocritical Care, 2019. **C**.
78. Orhun, G., et al., *Neuroimaging Findings in Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Association with Clinical and Laboratory Findings*. Neurocritical Care, 2019. **30**(1): p. 106-117.
79. Mendelson, A.A., et al., *Intracranial pressure monitors in traumatic brain injury: a systematic review*. Can J Neurol Sci, 2012. **39**(5): p. 571-6.
80. Czosnyka, M. and J.D. Pickard, *Monitoring and interpretation of intracranial pressure*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 813-21.
81. Andrews, P.J., et al., *Predicting recovery in patients suffering from traumatic brain injury by using admission variables and physiological data: a comparison between decision tree analysis and logistic regression*. J Neurosurg, 2002. **97**(2): p. 326-36.
82. Badri, S., et al., *Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury*. Intensive Care Med, 2012. **38**(11): p. 1800-9.
83. Treggiari, M.M., et al., *Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review*. Neurocrit Care, 2007. **6**(2): p. 104-12.

84. Chesnut, R.M., et al., *A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury*. N Engl J Med, 2012. **367**(26): p. 2471-81.
85. Hartl, R. and P.E. Stieg, *Intracranial pressure is still number 1 despite BEST:TRIP study*. World Neurosurg, 2013. **79**(5-6): p. 599-600.
86. Chesnut, R.M., *Intracranial pressure monitoring: headstone or a new head start. The BEST TRIP trial in perspective*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 771-4.
87. Arabi, Y.M., et al., *Mortality reduction after implementing a clinical practice guidelines-based management protocol for severe traumatic brain injury*. J Crit Care, 2010. **25**(2): p. 190-5.
88. Gerber, L.M., et al., *Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury*. J Neurosurg, 2013. **119**(6): p. 1583-90.
89. Calvo, E., et al., *Radiología básica Rx, TC, RM, Ecografía*. 2001: Celsus.
90. Longobardo, L., et al., *Role of Echocardiography in the Intensive Care Unit: Overview of the Most Common Clinical Scenarios*. J Patient Cent Res Rev, 2018. **5**(3): p. 239-243.
91. Vieillard-Baron, A., et al., *A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review*. Intensive Care Med, 2019. **45**(6): p. 770-788.
92. Repesse, X., L. Bodson, and A. Vieillard-Baron, *Doppler echocardiography in shocked patients*. Curr Opin Crit Care, 2013. **19**(3): p. 221-7.
93. Jozwiak, M., X. Monnet, and J.L. Teboul, *Monitoring: from cardiac output monitoring to echocardiography*. Curr Opin Crit Care, 2015. **21**(5): p. 395-401.
94. Vieillard-Baron, A., et al., *A pilot study on safety and clinical utility of a single-use 72-hour indwelling transesophageal echocardiography probe*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 629-35.
95. Saugel, B. and J.L. Vincent, *Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient*. Curr Opin Crit Care, 2018. **24**(3): p. 165-172.
96. Campbell, S.J., R. Bechara, and S. Islam, *Point-of-Care Ultrasound in the Intensive Care Unit*. Clin Chest Med, 2018. **39**(1): p. 79-97.
97. Suess, E.M. and M.R. Pinsky, *Hemodynamic Monitoring for the Evaluation and Treatment of Shock: What Is the Current State of the Art?* Semin Respir Crit Care Med, 2015. **36**(6): p. 890-8.
98. Levitov, A., et al., *Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography*. Crit Care Med, 2016. **44**(6): p. 1206-27.
99. Mateu Campos, M.L., et al., *Técnicas disponibles de monitorización hemodinámica: Ventajas y limitaciones*. Medicina Intensiva, 2012. **36**: p. 434-444.
100. Monnet, X., et al., *Assessment of changes in left ventricular systolic function with oesophageal Doppler*. Br J Anaesth, 2013. **111**(5): p. 743-9.
101. Minokadeh, A. and M.R. Pinsky, *Postoperative hemodynamic instability and monitoring*. Curr Opin Crit Care, 2016. **22**(4): p. 393-400.
102. Chacko, J. and G. Brar, *Bedside ultrasonography: Applications in critical care: Part I*. Indian J Crit Care Med, 2014. **18**(5): p. 301-9.
103. Busse, L., et al., *Hemodynamic monitoring in the critical care environment*. Adv Chronic Kidney Dis, 2013. **20**(1): p. 21-9.
104. Monnet, X. and J.L. Teboul, *Minimally invasive monitoring*. Crit Care Clin, 2015. **31**(1): p. 25-42.
105. Via, G., et al., *International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound*. J Am Soc Echocardiogr, 2014. **27**(7): p. 683 e1-683 e33.

106. Lancellotti, P., et al., *The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015. **4**(1): p. 3-5.
107. Manno, E., et al., *Deep impact of ultrasound in the intensive care unit: the "ICU-sound" protocol*. Anesthesiology, 2012. **117**(4): p. 801-9.
108. Jakobson, D.J. and I. Shemesh, *Merging ultrasound in the intensive care routine*. Isr Med Assoc J, 2013. **15**(11): p. 688-92.

7 Cronograma

La fase inicial del proyecto se planea realizar durante las jornadas de consulta externa programada y en los espacios habilitados para evaluación de individuos sanos, con el uso de los dispositivos de ultrasonido institucionales asignados para tal fin, dentro de los espacios preexistentes para la valoración de pacientes mediante este método diagnóstico.

El intervalo de tiempo predispuesto para la recolección de datos es durante espacio de 30 días calendario a partir de la aprobación por el Comité de Ética y la autorización por las dependencias pertinentes.

A partir de este lapso, se plantea dedicación de 15 días hábiles para la organización, tabulación y análisis estadístico de los datos, con el fin de preparar un manuscrito final con los requisitos para publicación en revista indexada internacional en idioma Español.

8 Presupuesto

La primera fase clínica del presente proyecto tiene por fin ser financiado por rubros directos del Departamento de Radiología e Imágenes diagnósticas en su división de Neuroradiología. Los objetivos de la financiación se encuentran principalmente en relación con la adquisición de los insumos requeridos para la realización de los estudios de ultrasonido los cuales son de bajo costo (Gel para ultrasonido y toallas desechables) que presentan amplia disponibilidad en las áreas de estudios diagnósticos de las instituciones hospitalarias. Los equipos de ultrasonido requeridos, como se comentó con anterioridad, no requieren especificaciones diferentes a los utilizados en la práctica rutinaria de estudios de tiroides o tejidos blandos, por lo tanto, se plantea el uso de estos para desarrollo de la metodología del estudio.

Tabla 2 Resultados preliminares Fase Clínica I

Tabulación de datos Obtenidos en Investigación Clínica																
Nuevos horizontes en monitoreo de presión intracraneana. Una propuesta novedosa																
Fase I: Pupilometría por ultrasonido; en búsqueda de la objetividad. Datos normativos en la población colombiana																
Número	Nombre	Identificación	Género	Edad	Antecedentes				Mediciones pupilométricas							
					Patológicos	Farmacológicos	Quirúrgicos	Tóxicos	Alergicos	Lado Evaluado	Tamaño Inicial	Máxima construcción	Tiempo de Contracción	Velocidad de reacción	Porcentaje de contracción	Diferencia de tamaño
1	CAAF	*	M	19	N	N	N	N	N	I Z Q	3,2	1,99	1,077	1,121	37,7%	0,04
											D E R	3,24	2,11	1,119	1,012	
2	BFJP	*	M	20	N	N	N	N	N	I Z Q	2,96	1,80	1,084	1,072	39,3%	0,23
											D E R	3,19	1,95	1,120	1,110	
3	CAAG	*	F	22	N	N	N	N	N	I Z Q	3,5	2,37	1,010	1,116	32,2%	0,01
											D E R	3,49	2,37	1,082	1,031	
4	AMSC	*	F	21	N	N	N	N	N	I Z Q	2,99	1,86	1,089	1,041	37,9%	0,11
											D E R	3,1	1,75	1,112	1,216	
5	AMPM	*	F	24	N	N	N	N	N	I Z Q	3,4	2,19	1,097	1,099	35,5%	0,02
											D E R	3,42	2,09	1,105	1,201	
6	MARL	*	F	23	N	N	N	N	N	I Z Q	3,36	2,22	1,092	1,042	33,9%	0,05
											D E R	3,41	2,06	1,095	1,232	
7	EAPM	*	M	28	N	N	N	N	N	I Z Q	2,8	1,74	1,076	0,981	37,7%	0,05
											D E R	2,75	1,64	1,086	1,026	
8	NRO	*	F	28	N	N	N	N	N	I Z Q	3,32	2,22	1,096	1,001	33,0%	0,21
											D E R	3,11	1,89	1,091	1,119	
9	CAMS	*	M	29	N	N	N	N	N	I Z Q	3,16	2,10	1,093	0,972	33,6%	0,02
											D E R	3,18	2,12	1,079	0,985	
10	NMMMM	*	F	48	N	N	N	N	N	I Z Q	3,21	2,10	1,091	1,018	34,6%	0,1
											D E R	3,31	2,05	1,081	1,166	