

# TEC MODERADO Y GRAVE: biomarcadores y fenotipos.

XVIII

Congreso Uruguayo de  
Medicina Intensiva

XIV Congreso Uruguayo de Enfermería en  
Cuidados Intensivos

XI Jornada de Residentes en Medicina Intensiva · XV Encuentro de Fisioterapeutas en Medicina Intensiva  
VII Encuentro de Neumocardiólogos en Medicina Intensiva · Encuentro de la Sociedad Uruguaya de Nutrición  
Jornadas de Pediatría Intensiva, encuentro 30 años de SUNPI



Centro de Convenciones del Radisson  
Montevideo Victoria Plaza Hotel

24 - 27  
OCTUBRE 2023

*"Porque ya no seremos los mismos,  
es momento de reinventarnos"*



**Dr. Pedro Grille**

*UCI Hospital Maciel*

# IMPORTANCIA:



## Ultimas 2 décadas:

- Avances significativos en fisiopatología del TEC mod-grave (TECmg)
- Numerosas drogas neuroprotectoras en animales, fallaron en RCT



## Causas de este fracaso:

- **Heterogeneidad** del TECmg
- Falta de **biomarcadores** neurológicos de seguimiento adecuados

*Azad TJ. Neurocrit Care. 2022; 37(Suppl 2):259*

# DEFINICION:

SPECIAL COMMUNICATION

## Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury

*David K. Menon, MD, PhD, Karen Schwab, PhD, David W. Wright, MD, Andrew I. Maas, MD, PhD, on behalf of The Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health*

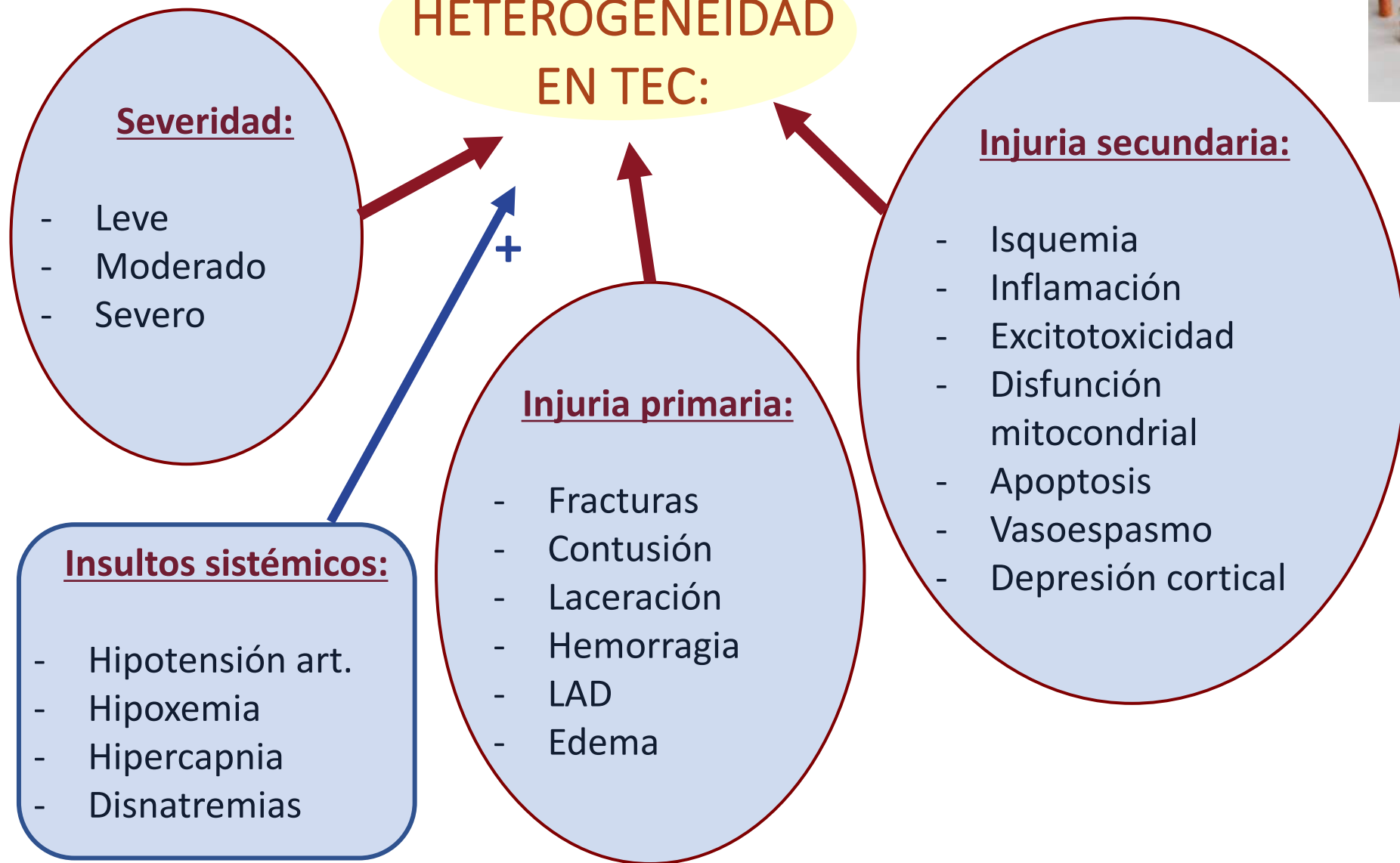


**TEC:** alteración en función cerebral u otra evidencia de patología encefálica, causada por una fuerza externa.



- Una clase de trastorno más que una patología específica
- **Heterogeneidad biológica**
- Heterogeneidad del efecto terapéutico en determinada población

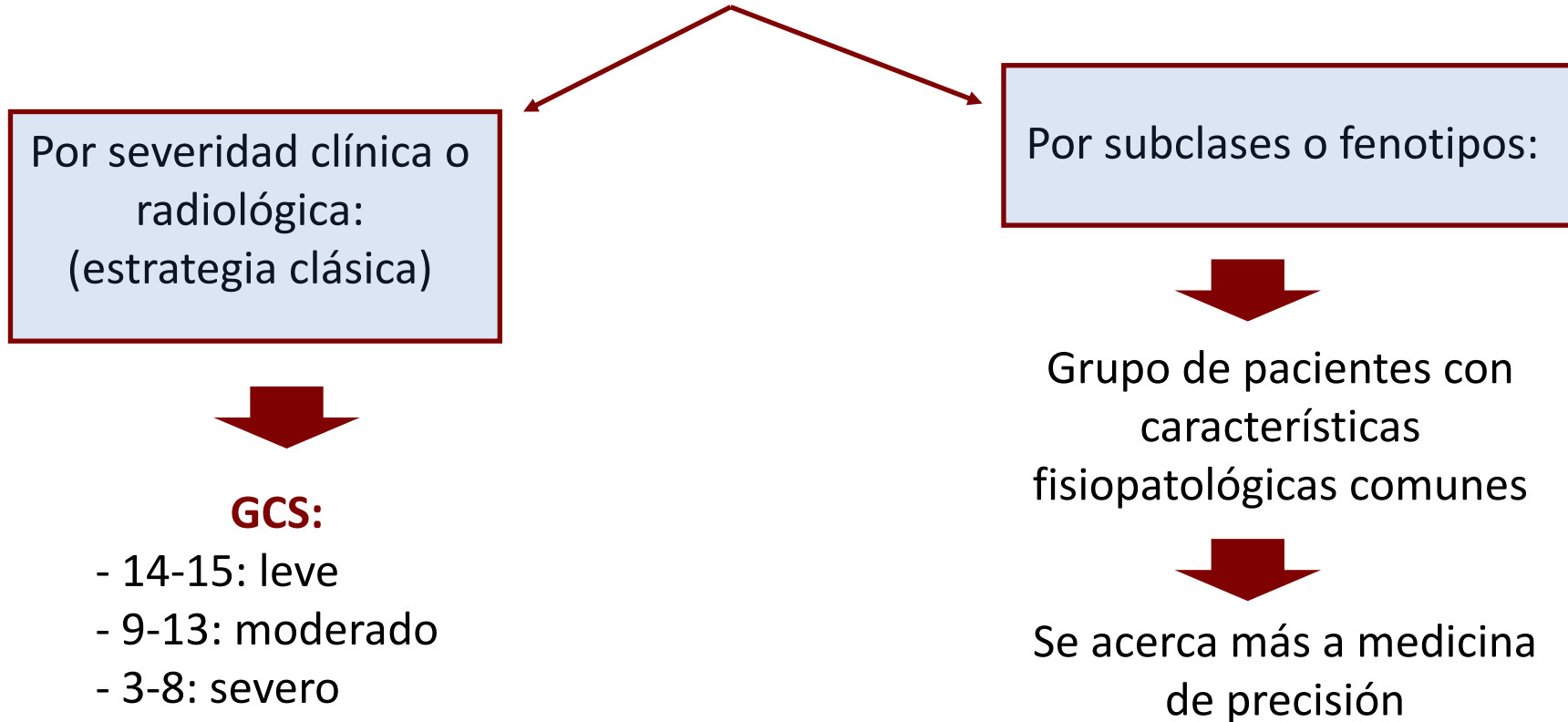
*Menon DK. Arch Phys Med Rehabil. 2010; 91.*



# HETEROGENEIDAD DEL TEC moderado - grave:



Estrategias de estratificación para adecuar  
tratamiento:



### “Un talle para todos”:

- Basado en síndromes clínicos
- No mecánico
- Respuesta terapéutica no predecible.
- Daño terapéutico

### Medicina estratificada:

- Tratamiento dirigido a subgrupos de pacientes.
- Comparten caracts. biológicas
- Menor daño potencial

### Medicina de precisión:

- Tratamiento personalizado
- Dirigido a hechos específicos
- Paciente individual



**Estrategias de endotipificación**

**Desarrollo de biomarcadores**

**Heterogeneidad del efecto terapéutico**

# NOMENCLATURA:



**Fenotipo:** Característica observable de un individuo

**Endotipo:** una subclase de individuos que comparten características producidas por un mecanismo biológico específico o proceso fisiopatológico.

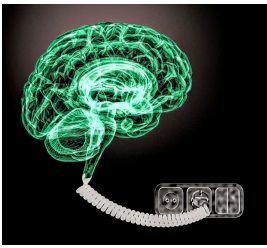
**Biomarcador:** - característica medible objetivamente y evaluable como indicador de un proceso biológico normal o patológico, o una respuesta a una intervención terapéutica.

≠

- Base para **fenotipificación**.

**Endpoint clínico:** variable que refleja o caracteriza como un paciente percibe sus funciones o sobrevive, en un estudio clínico.

# BIOMARCADORES: base para fenotipificación



<b>Imagen:</b>	<b>Monitorización intracraneana:</b>	<b>Neurofisiológicos y biométricos:</b>	<b>Biomarcadores sanguíneos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- TC</li><li>- RM</li><li>- Angiografía</li><li>- DTC</li><li>- NIRS</li><li>- Hend. Tent.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PIC :<ul style="list-style-type: none"><li>- Carga</li><li>- Trayectoria</li></ul></li><li>- PPC opt (ARC)</li><li>- ptO<sub>2</sub></li><li>- FSC</li><li>- Microdiálisis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- EEG</li><li>- EEG continuo</li><li>- Electrocorticografía</li><li>- BIS</li><li>- Pot. evocados</li><li>- SNA (HRV, etc)</li><li>- Pupilometría</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Genómicos</li><li>- Transcriptómicos</li><li>- Proteómicos</li><li>- Metabolómicos.</li></ul>



# Nuevas tecnologías para el monitoreo del paciente neurocrítico luego de un trauma craneoencefálico.

FSS\_X\_2019\_1\_155350

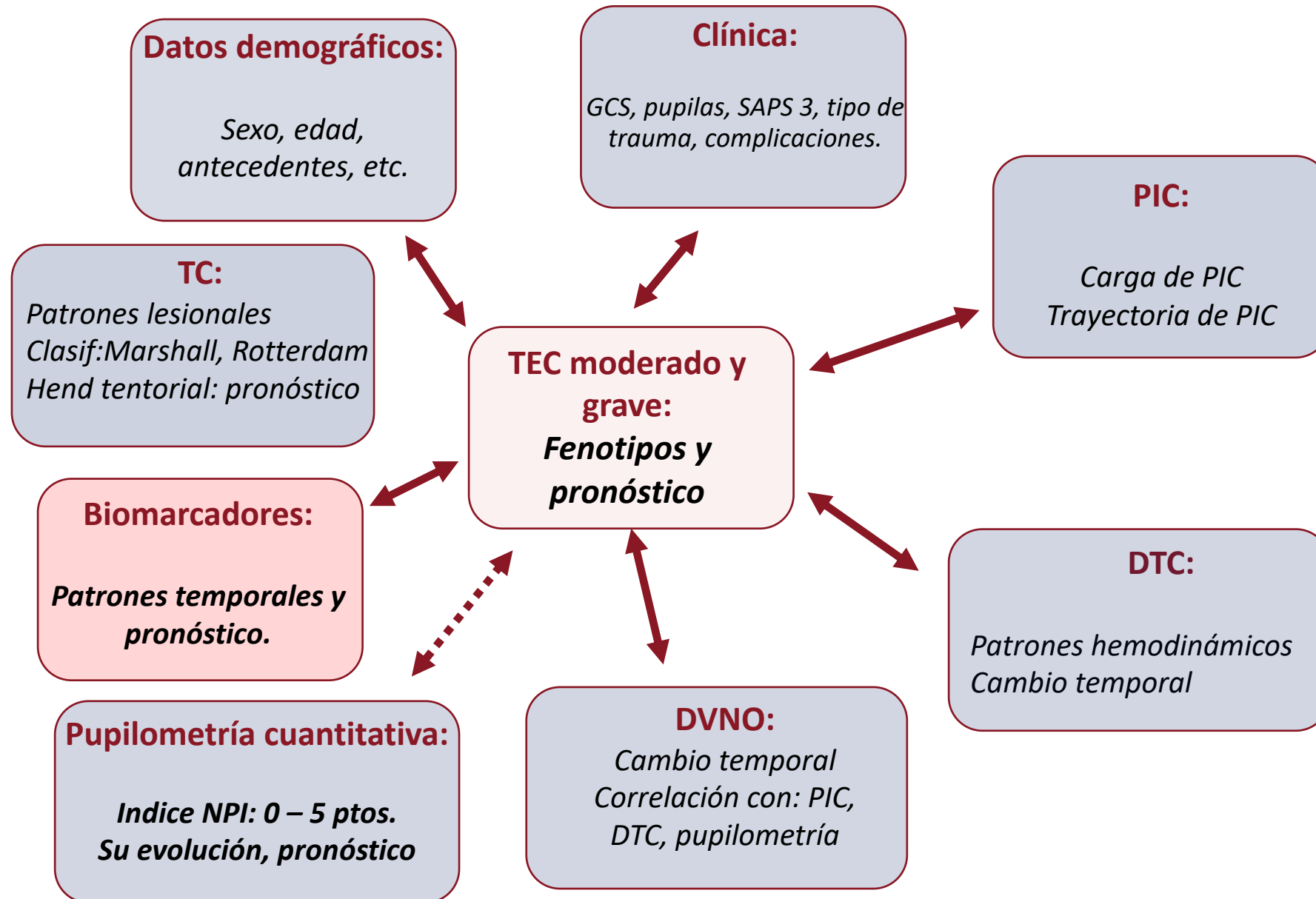
Fondo Sectorial de Salud (Proyecto) - 2019



AGENCIA NACIONAL  
DE INVESTIGACIÓN  
E INNOVACIÓN

*Investigador responsable: Pedro Grille.*

# TEC moderado y grave:



# BIOMARCADORES SANGUINEOS: espectro de estudio

**GFAP:** proteína ácida fibrilar glial (astroglia) → pronóstico en TEC leve

**S-100 B:** proteína de unión al calcio B (astroglia) → la más estudiada en TEC

**UCH-L1:** hidrolasa de ubiquitina carboxilo-terminal L1 (cuerpo neuronal) → pronóstico TEC

**NSE:** enolasa neuronal específica glicolítica (cuerpo neuronal) → IEA post - PCR

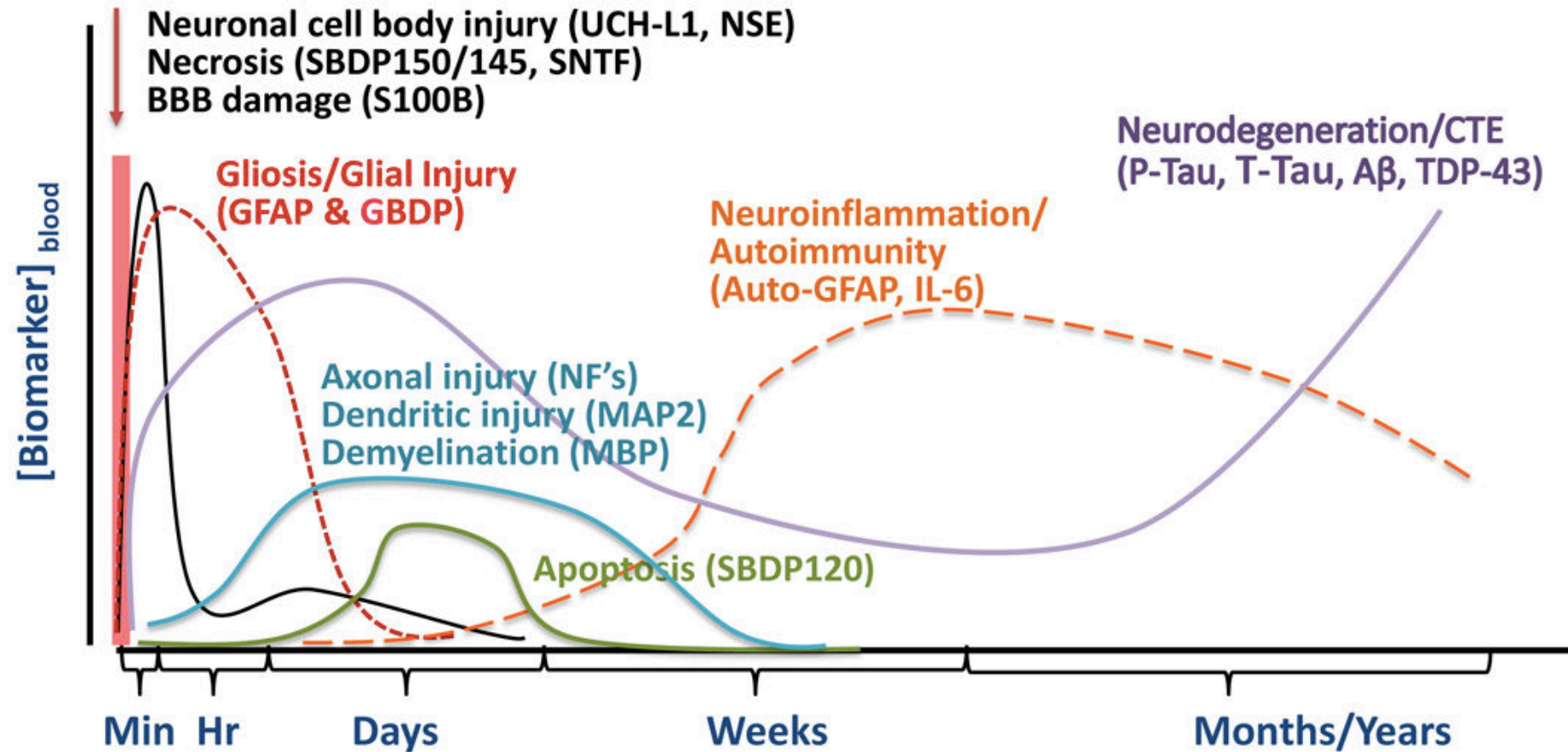
**NFL:** cadena liviana de proteína de neurofilamento (axonal) → TEC, ELA, esclerosis múltiple

**TAU:** proteína microtubular (axonal) → Alzheimer, TEC agudo y crónico

**EXOSOMAS:** microvesículas excretadas al extracelular, que contienen BM (prot, RNA, etc)

**miRNA:** señales secretadas por células, resistentes a actividad RNAasa, estables en plasma.

# BIOMARCADORES SANGUINEOS: Perfil temporal



Wang KK. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 ; 18(2): 165.

# BIOMARCADORES SANGUINEOS EN TECmg EN URUGUAY:

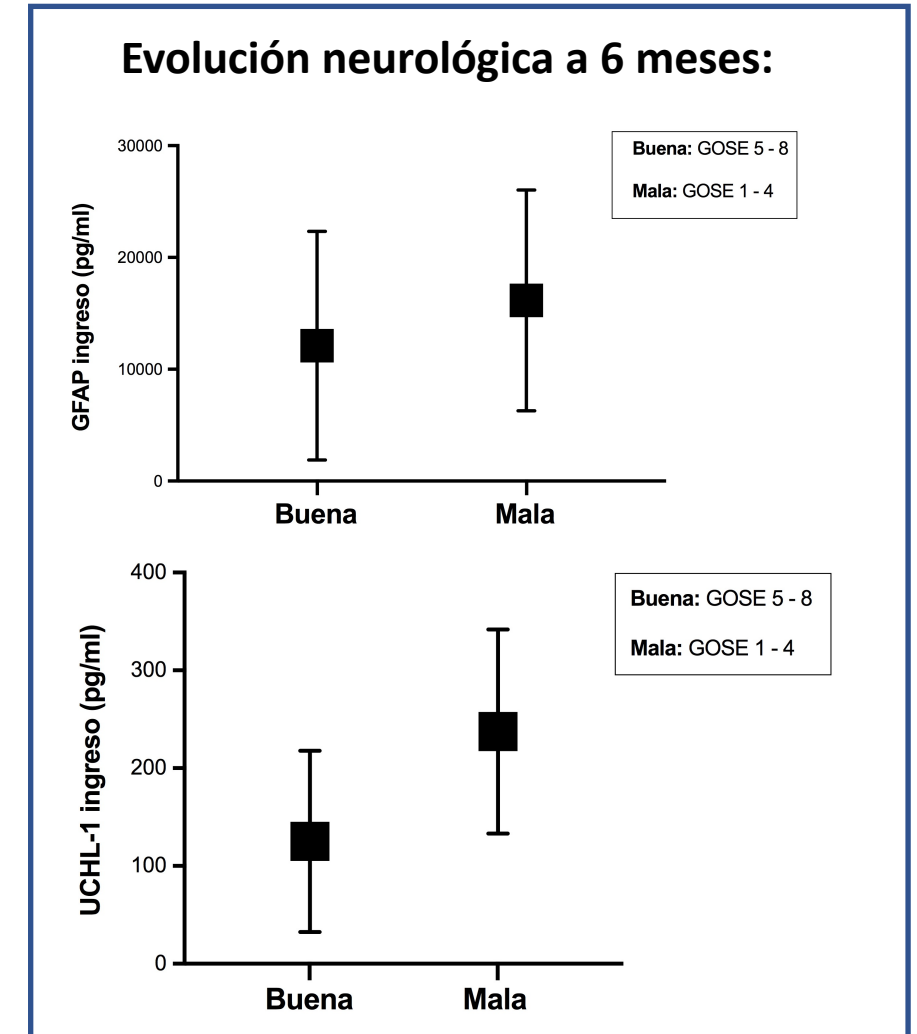
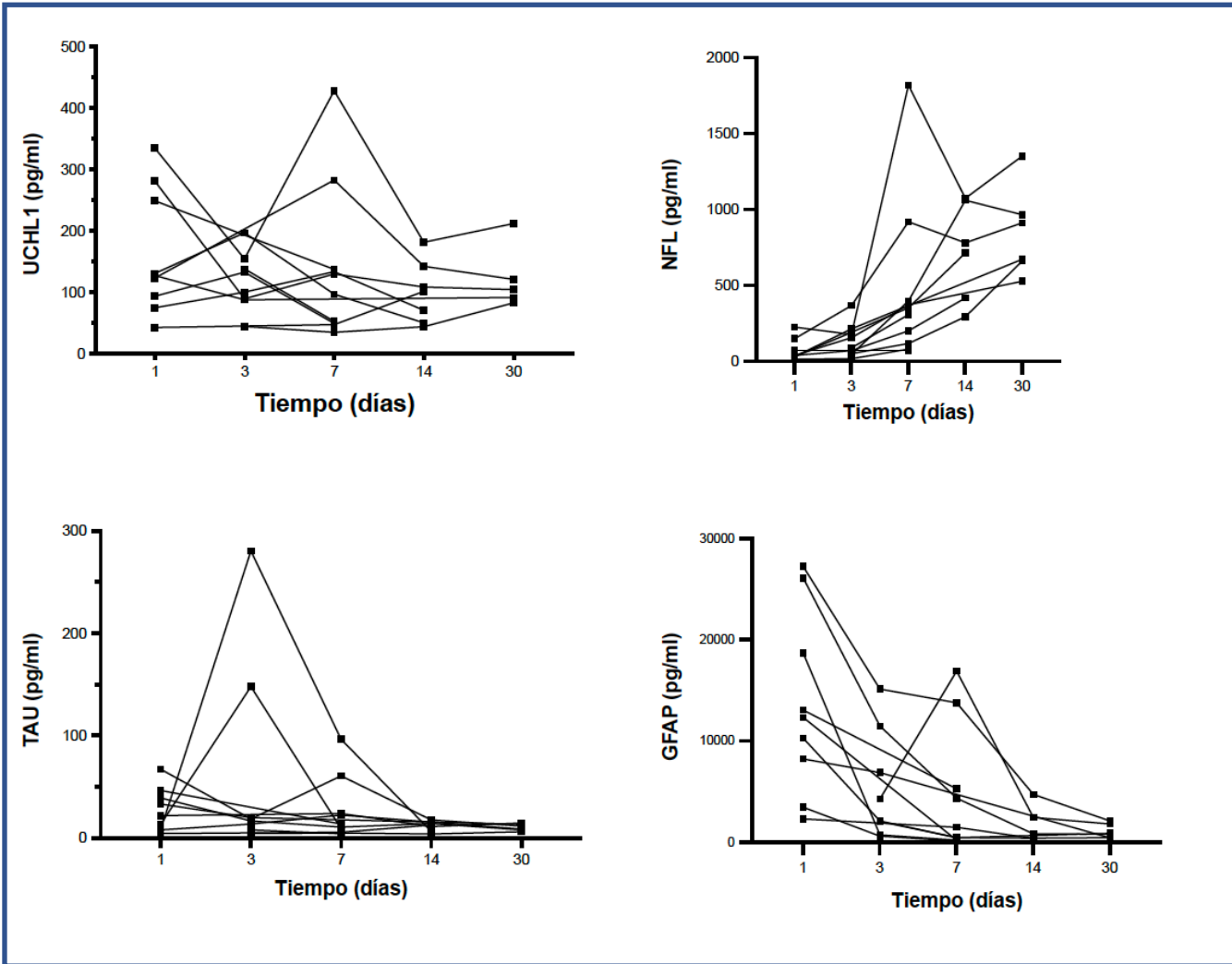


Quanterix  
The Science of Precision Health

ULTRA-SENSITIVE  
BIOMARKER DETECTION  
For the benchtop

SR-X™ Biomarker  
Detection System

Simoa Neurology 4-plex assay  
Serum NFL, tau, GFAP, and UCH-L1



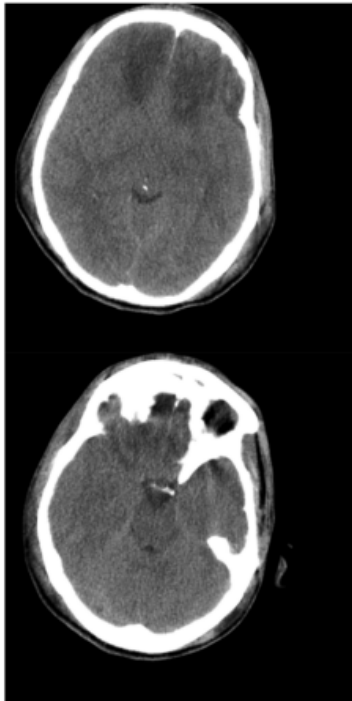
Grille P, Pelufo H. ANII. 2023

# CARGA DE PIC:

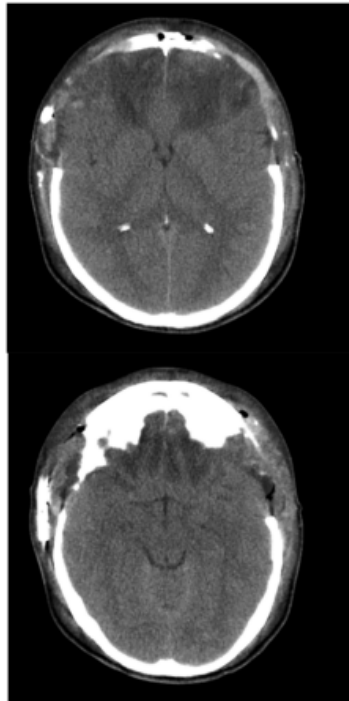
## Carga o dosis de PIC:

- 1) % tiempo de monitoreo con PIC > 20 mmHg
- 2) área sobre curva de PIC > 20 mmHg

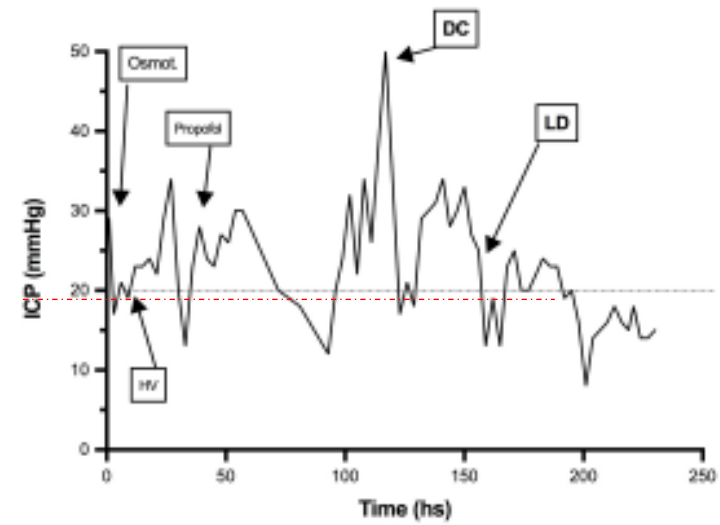
b



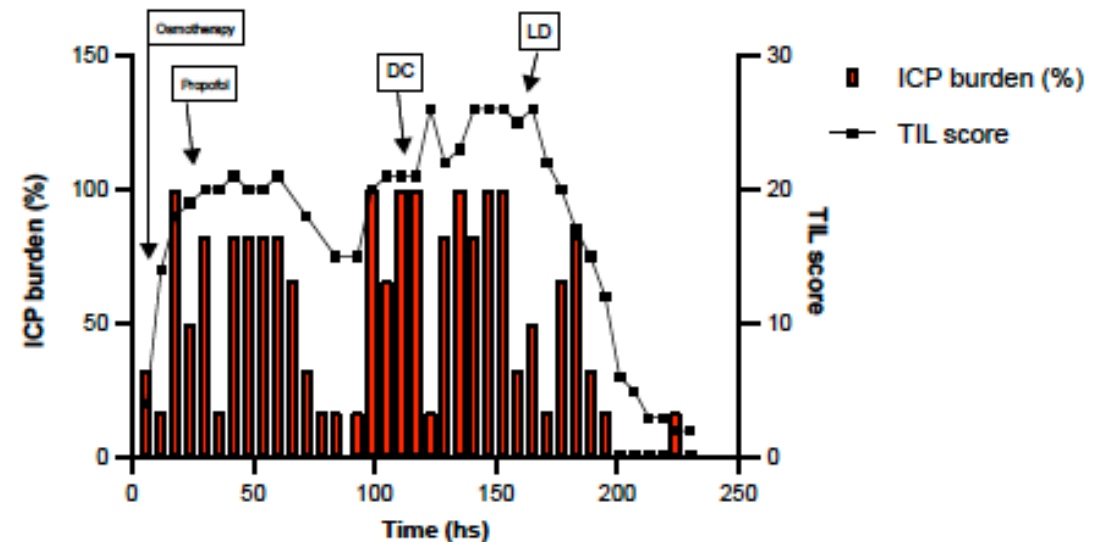
c



d



F





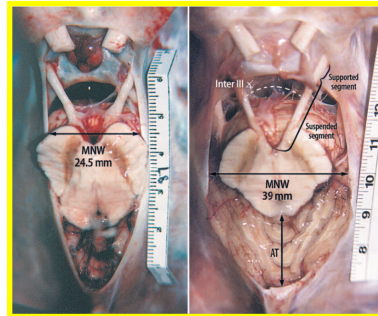
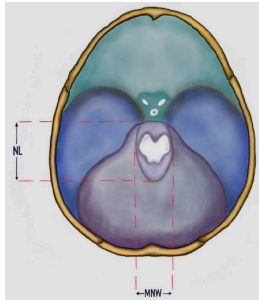
# IMAGEN: Hendidura tentorial y neurodeterioro por aumento de volumen

ARTICLE

## Individual variation of tentorial notch morphometry in a series of neurocritical patients

Variación individual de la morfometría de la hendidura tentorial en una serie de pacientes neurocríticos

Pedro GRILLE<sup>1,2</sup>, Alberto BIESTRO<sup>1</sup>, Osmar TELIS<sup>3</sup>, Federico VERGA<sup>2</sup>, Nicolas SGARBI<sup>3</sup>



Type of notch	Frequency (%)	
	Adler et al.	Present study
Wide	12 (12 %)	2 (6 %)
Narrow	15 (15 %)	3 (9 %)
Long	15 (15 %)	1 (3 %)
Short	8 (8 %)	15 (44 %)
Typical	24 (24 %)	4 (12 %)
Large	9 (9 %)	2 (6 %)
Small	10 (10 %)	7 (21 %)

## TEC moderado y grave: factores asociados al pronóstico (datos preliminares)

- Estudio prospectivo en UCI Hospital Maciel.
- 70 pacientes

### Hendidura tentorial:

- 1) Grande ("protectiva")
- 2) Pequeña ("de riesgo")

	HT grande	HT pequeña
Neurodeterioro	5 %	17.6 %
Herniación encef.	9.1 %	25.7 %
Mala evolución	3.7 %	70.4 %



## CONCLUSIONES:



- Manejo del TEC mg ha cambiado en última década.
- Estrategia de manejo dogmático y aislado de PIC ha generado confusión (Guías).
- La detección de alteraciones fisiopatológicas es necesaria para un manejo dirigido y más aproximado a medicina de precisión
- Se requiere un neuromonitoreo multimodal y biomarcadores adecuados.
- Existe necesidad de RCT para sustentar estas estrategias.