



## Trabajo Final

Especialidad en Kinesiología Cardiorespiratoria

**Autor:** Lic. Velázquez Joaquín. 34450751

**Director:** Esp.SATI Jerónimo Bertinat

**Título:** Decanulación en pacientes con diagnóstico de TEC Grave.

**Sede:** Rosario

**Fecha de presentación:** 25 de agosto de 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned above the name 'Joaquín Velázquez'.

Joaquín Velázquez

## Resumen:

La traqueostomía (TQT) es una intervención quirúrgica en donde se realiza una abertura de la tráquea seguida de la colocación de una cánula. Es uno de los procedimientos más utilizados en la terapia intensiva.

Una vez el paciente esté desvinculado de la ventilación mecánica invasiva, comienza el proceso de decanulación, en donde se realizan diferentes pruebas para confirmar las competencias de las vías aéreas superiores.

En el Hospital Escuela de Agudos Dr Ramón Madariaga, se realiza un protocolo de decanulación en pacientes con diagnóstico de TEC grave. El objetivo específico del artículo es evaluar la eficiencia del mismo. Para ello, se realizó un estudio del tipo transversal, observacional y retrospectivo en un período entre octubre de 2017 y marzo de 2018, en donde se tomaron los datos de los pacientes con diagnóstico de TEC grave que fueron traqueotomizados. Se analizaron las variables que pudieran detectar los defectos y limitaciones del protocolo de decanulación.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron el diagnóstico de TEC grave más la realización de TQT. Mientras que los criterios de exclusión fueron, los pacientes que no tuvieran diagnóstico de TEC grave, que hayan sido extubados de manera exitosa y, a su vez, los que obitaron durante su ingreso en terapia intensiva.

## Introducción:

La traqueostomía (TQT) se define como una intervención quirúrgica consistente en la abertura permanente de la tráquea mediante la incisión de su pared anterior, seguida de la colocación de una cánula. Es uno de los procedimientos más comunes en la unidad de terapia intensiva ya que se estima que aproximadamente un 10% de los paciente conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI) ,mediante intubación orotraqueal (IOT) por más de 3 días, serán traqueotomizados(1) (2). Los objetivos de la TQT es disminuir las complicaciones asociadas a la intubación orotraqueal (IOT), tales como la neumonía asociada a la VMI minimizando las microaspiraciones (3), proveer una vía aérea artificial con mayor confort para los pacientes y facilitar la higiene bronquial (4). Su utilización ha demostrado reducir los tiempos de destete de VMI, influyendo en la reducción de los días en terapia intensiva e incluso podría estar asociado con la disminución de mortalidad (5). Por ello, se utiliza habitualmente en casos de obstrucción de la vía aérea superior, VMI prolongada (VMIP), imposibilidad de proteger vía aérea anatómica, ineficaz manejo de secreciones y estado de conciencia alterado (1) (4).

La colocación y el uso de la cánula de traqueostomía puede conllevar alteraciones fisiológicas importantes y al desarrollo de complicaciones asociadas como las descritas a continuación (6).

- Aumento significativo de secreciones respiratorias por irritación de la vía aérea.
- Retención de secreciones por alteraciones en el mecanismo fisiológico de la tos (disminución del pico flujo espirado).
- Afectación de la musculatura respiratoria durante la VMIP, aumentando las probabilidades de tener un destete dificultoso.
- Alteraciones en la deglución (disfagia) debido a cinco mecanismos:
  1. Disminuye el ascenso laríngeo
  2. Obstrucción esofágica,
  3. Limpieza de la laringe por flujo de aire,
  4. Disminución de la sensibilidad laringe

## 5. Un cierre laríngeo asincrónico (2).

- En algunos casos, incluso después de haber retirado la cánula y sin ninguna complicación asociada, el paciente podría continuar con disfagia(2).
- Alteraciones psicológicas por imposibilidad de hablar que conlleva sensación de aislamiento, ansiedad y en ocasiones depresión(7), sobre todo en pacientes con VMIP que pueden llevar semanas e incluso meses sin comunicarse (8)

Por los motivos previos, es de vital importancia reconocer las necesidades fisiológicas de los pacientes y facilitar lo antes posible la desvinculación de la TQT o decanulación. Este proceso incluye la evaluación objetiva de parámetros fisiológicos en función de la situación clínica del paciente durante el proceso de decanulación. En la actualidad existen guías de recomendaciones que indican cómo y cuándo llevar a cabo el proceso de decanulación (9). Sin embargo, la evidencia científica al respecto es poco concluyente y no existen protocolos específicos que puedan aplicarse para decidir exactamente cuándo proceder a la decanulación(9). Estudios científicos indican que los fallos de decanulación oscilan entre el 2% y el 5%(7) (9) (10). Por ello, se recomienda que cada institución realice un protocolo en base a sus condiciones y capacidades en recursos humanos y materiales disponibles(9) (8).

El primer paso para iniciar el proceso de decanulación es objetivar la desvinculación definitiva de la VMI(1)(2)(7)(9). Se considera al paciente desvinculado de VMI luego de que el mismo, consiga ventilar de forma espontánea durante 48 horas. El paso a seguir difiere en gran medida según la razón por la cual la TQT fue insertada: en los casos de obstrucción de vía aérea superior, es necesario confirmar mediante endoscopia la permeabilidad de la misma, mientras que los pacientes destetados luego de VMIP sufren diferentes comorbilidades, ya sea debilidad diafragmática, un drive respiratoria alterado, alteración de la deglución o el manejo de secreciones(7). Por lo tanto, el proceso de decanulación es llevado a cabo por el equipo médico y, una vez confirmadas las competencias de la vía aérea superior para cumplir sus funciones adecuadamente Los pacientes con Traumatismo encéfalo craneano (TEC) grave tienen un mayor riesgo asociado de requerir TQT debido a las características de la patología, ya que la resolución completa de la misma, puede requerir más tiempo que en otros casos (por

ejemplo neumonías) y los días bajo sedoanalgesia y con VMI suelen prolongarse. El TEC, se puede producir debido a impacto y/o a las fuerzas de aceleración y desaceleración. Se puede dividir el diagnóstico entre, conmoción cerebral, el cual se describe como una alteración en el estado de conciencia sin evidentes signos en una radiografía de cabeza, o como contusión cerebral, producida principalmente por un trauma de alto impacto. Esta contusión puede producir hemorragia y edema, lesiones penetrantes (incluida la fractura de cráneo) e hipertensión endocraneana, disminuyendo así la irrigación cerebral. A su vez, el TEC se clasifica según la escala de Glasgow (GCS) en leve con un GCS mayor a 12 (siendo el más común con un 70%), moderado con un GCS mayor a 9 (20%) y grave con un GCS menor o igual a 8 (10%). Es la causa más común de enfermedad neurológica en los jóvenes(11). Por los motivos descritos, los pacientes con TEC grave suelen tener complicaciones asociadas durante el proceso de decanulación y se estima que la prevalencia en el fallo de decanulación se encuentra entre el 20% y el 40% (2)(8). Los principales motivos de fallo de decanulación en estos pacientes son el estado de conciencia alterado y el mal manejo de secreciones (2)(8).

El Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga (HEADRM), actualmente aplica un protocolo de decanulación en pacientes con diagnóstico de TEC Grave, el mismo consiste en medir las variables que influyen directamente sobre la capacidad de los pacientes de proteger su vía aérea anatómica mediante la deglución, la fuerza de los músculos, tanto respiratorios, como así también de las extremidades y el cuello, y por el estado de conciencia. De esta manera, se intenta reducir al mínimo las fallas de decanulación en estos pacientes. Sin embargo, la implementación de dicho protocolo de decanulación nunca ha sido evaluada exhaustivamente para conocer su eficiencia y encontrar puntos débiles que permitan mejorar los resultados clínicos en estos pacientes así como de la propia institución.

#### Justificación:

La evidencia científica sobre protocolos específicos es escasa e inconcluyente, por lo que cada institución debe aplicar un protocolo de decanulación en base a sus condiciones, capacidades en recursos humanos y materiales disponibles. (9). La evaluación exhaustiva del protocolo de decanulación en pacientes con TEC grave del

HEADRM podría mejorar la eficiencia del mismo reduciendo así los gastos hospitalarios, tanto en la unidad de terapia intensiva como en sala general.

Hipótesis:

Una exhaustiva evaluación del protocolo de decanulación del HEADRM en pacientes con diagnóstico de TEC grave, podría identificar las debilidades y las limitaciones en el algoritmo de actuación.

Objetivo específico:

Analizar la eficiencia del protocolo de decanulación del HEADRM en pacientes con diagnósticos de TEC grave ingresados durante un periodo de 6 meses (Octubre 2017- Marzo 2018).

Objetivos generales:

- Evaluar la adecuación de los criterios de decanulación.
- Identificar factores de riesgo que propicien un fallo de decanulación.
- Analizar variables que predisponen la imposibilidad de proceder a la decanulación.

Materiales y métodos:

Este estudio fue aprobado por el departamento de docencia e investigación del  
HEADRM

Todos los participantes fueron informados y firmaron un consentimiento.

Se plantea la posibilidad de realizar un estudio de tipo transversal, observacional y retrospectivo para evaluar la eficiencia de un protocolo de decanulación. Los datos fueron adquiridos en la terapia intensiva del HEADRM entre los meses de octubre de 2017 y marzo de 2018, obteniendo una cohorte de 39 pacientes con diagnóstico de TEC grave. Se registraron los datos demográficos de las historias clínicas de los pacientes, así como diferentes variables asociadas directamente al proceso de decanulación.

### Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron el diagnóstico de TEC grave más la realización de la TQT. Los criterios de exclusión fueron, los pacientes que no tuvieran diagnóstico de TEC y en los que se consiguió retirar el TET, así como también los que obitaron durante su ingreso.

Se tomaron los datos durante toda su internación desde el primer día hasta el alta de dicho sector.

Las variables obtenidas durante la toma de datos independientes, tales como sexo (dicotómica), PIM, PEM, PFT (cuantitativas discretas), la edad (cuantitativa) y las comorbilidades (cuantitativas continuas).

También encontramos variables dependientes como son los días bajo efectos de sedoanalgesia, días con IOT, días con TQT, días de destete de AVM, días ventilando de forma espontánea, días con TQT ocluida y MRC (cuantitativas continuas). Para finalizar encontramos las variables dependientes dicotómicas que son el control cefálico, el blue dye test y la decanulación.

- Días bajo sedoanalgesia:

Días transcurridos desde el ingreso, hasta el día en que se decidió mantener al paciente únicamente con drogas analgésicas (FENTANILO).

- Los días con IOT:

Días en que se contabilizaron hasta la realización de TQT.

- Los días con TQT:

Los días de TQT se tuvieron en cuenta desde el momento de realizada la TQT y hasta el día en que la misma fuera retirada o el paciente sea trasladado de sector. ●

- Los días de VMI:

Días de conexión a VMI teniendo en cuenta tanto el servicio de emergencia como en la terapia intensiva.

- Los días de destete de VMI:

Se contabilizó como primer día en cuanto se realiza la primera prueba de

ventilación espontánea (PVE).

- Los días respirando de forma espontánea:

Los días ventilando sin ser reconectados a VMI.

- La fuerza de los músculos respiratorios:

La fuerza de los músculos respiratorios fue cuantificada mediante la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM), los cuales se realizan cuando el paciente logra ventilar de forma espontánea durante 12 horas seguidas. Se utilizan dispositivos con válvulas unilaterales más un filtro bacteriano conectado a un manómetro (medidor en cmH<sub>2</sub>O). Para medir PIMAX se le solicitó al paciente realizar 3 inspiraciones máximas seguidas con un descanso de 1 minuto, para luego, volver a repetir la medición. En los casos en los que el estado de conciencia no permitió la colaboración del paciente, se midieron 5 inspiraciones con un descanso de 2 minutos. Se tuvo en cuenta el máximo valor de las mediciones. De la misma manera se realizó la medición de PEMAX (3 espiraciones máximas con intervalos de descanso de 1 minuto). Ambos se realizan en la TQT.

- El pico flujo tosido (PFT):

El PFT se realiza inmediatamente el paciente consigue pasar su primera noche ventilando de forma espontánea. Para su medición, se utilizó un dispositivo estándar con un filtro bacteriano conectado a la TQT.

- Los días con la TQT ocluida:

Es decir ventilando por vía aérea superior, con el balón de neumotaponamiento desinsuflado y la cánula ocluida. El procedimiento se realiza una vez el paciente consigue pasar, por lo menos, dos noches ventilando de forma espontánea. ●

Evaluación de la deglución (Blue dye test):

La evaluación de la deglución es realizada por el fisioterapeuta en el momento de la oclusión. Al desinsuflar el balón de neumotaponamiento y ocluir la cánula de TQT, se observa la tolerancia a la ventilación por vía aérea superior (VAS) y a su vez se realiza un Blue Dye TEST (BDT), dando como resultado negativo, en el caso de no evidenciarse azul de metileno durante la aspiración inmediata, luego, a los 10 minutos y por último al momento de liberar la cánula de



traqueostomía e insuflar el balón de neumotaponamiento. Generalmente, previo al descanso nocturno en el primer día.

- Escala de fuerza muscular modificada descrita por MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC):

La fuerza muscular cuantificada mediante MRC es una escala del 0 al 5, donde 0 es sin respuesta, 1 es la contracción palpable de los músculos sin producir movimiento, 2 es la posibilidad de movilizar la articulación sin la resistencia de la gravedad, 3 al vencer gravedad, 4 en una resistencia mínima y 5 una resistencia mayor. Las mediciones se realizan en miembros superiores (muñeca, codo y hombro) y en miembros inferiores (cadera, rodilla y tobillo).

- Control cefálico:

El control cefálico se evalúa en el momento en que el paciente es trasladado sedestación, ya sea en silla o al borde del lecho.

- Cantidad de secreciones:

La cantidad de secreciones fueron cuantificadas en la cantidad de aspiraciones requeridas por turno de 8 horas, es decir el número de veces que se deben realizar aspiración de secreciones.

- Decanulación (posible o no):

La decanulación se tiene en cuenta una vez el paciente consigue pasar 24 horas con la cánula ocluida y el balón desinsuflado, ventilando por vía aérea superior.

Todas las mediciones fueron tomadas por el mismo fisioterapeuta, el cual tuvo un seguimiento constante de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con el fin de minimizar los sesgos al momento de la toma de datos.

Al finalizar las mediciones y dependiendo exclusivamente de los datos clínicos obtenidos, en conjunto con el servicio de enfermería y médicos intensivistas se decidió la decanulación o no de cada paciente.

Los métodos estadísticos se tienen en cuenta en el análisis de forma conjunta, es decir relacionando los datos obtenidos entre cada paciente y visualizando cuáles serían los posibles factores de riesgo que influyan en la decisión de decanular al paciente o no. A

su vez, se analizan los datos que posiblemente hayan influido en la decanulación, tanto en la exitosa como en la fallida, con el fin de descubrir las debilidades o las falencias del protocolo descrito.

### Resultados:

Durante los meses que duró la toma de datos, ingresaron un total de 39 pacientes con diagnóstico de TEC grave, de los cuales, 10 lograron ser extubados de forma exitosa, 12 obitaron durante su estadía en UCI y 17 fueron traqueotomizados, ingresando así a formar parte del estudio de investigación. En el total de los pacientes ingresados en el estudio, se encontraron 13 hombres y 4 mujeres con una media de edad de 36,12 años (DE 14,40). Un total de 16 pacientes sufrieron comorbilidades, tanto ocasionadas por el mecanismo causante del TEC grave, como así también adquiridas durante su internación, siendo la sepsis a foco respiratorio la más repetida con un 58,8% de los casos (10 casos) seguidas de la Hipertensión endocraneana (HTEC) y la contusión pulmonar con un 17,64% en ambos casos (3 casos respectivamente).

Del total de la muestra, en 15 (88,24%) pacientes se consiguió retirar la TQT con éxito, mientras que 2 fueron derivados del servicio a centros de menor complejidad con la misma.

Los días bajo efecto de sedoanalgesia varían considerablemente con un mínimo de 8 días hasta un máximo de 23 días con una media de 14 días (DE de 4 días). Ahora los días con IOT rondaron los 12 días (DE 2) mientras que los días con TQT tuvieron una media de 15,53 (DE 8.46).

El total de días de los pacientes conectados a AVM fueron de 18,71 de media (DE 6.39).

Los días ventilando de forma espontánea (es decir sin la utilización de AVM) tuvieron una mediana de 6 días. Ahora, con la TQT ocluida la mediana fue de 2 días, con máximo de 5 días y un mínimo de 0 días.

Se analizaron la fuerza de los músculos respiratorios, obteniendo valores de la fuerza

superiores a los márgenes de seguridad con establecidos (1)(2), con una media de PIM de -58,53 (DE 11,83), PEM con media de 102,6 (DE 25,13) y de PFE de 407,65 (DE 99.59).

En 2 de los 17 pacientes el BDT no pudo ser realizado debido en un caso a que el paciente no tolera la oclusión de la TQT y en el siguiente debido a una fractura en maxilares, con lo cual la retirada de la cánula debía realizarse posterior a la cirugía de estabilización. En total de 10 pacientes (58%) tuvieron un resultado negativo en la prueba mientras que los restantes mostraron un resultado positivo.

En cuanto a la fuerza muscular de las extremidades se realizaron las mediciones en 8 pacientes debido a que los 9 (52%) restantes no colaboraban con la medición de la fuerza. En los resultados, solamente 2 (11,76%) no presentaron debilidad adquirida en la UCI mientras que los 6 restantes variaron los valores de la MRC entre 44 y 36.

El control cefálico fue positivo en 9 pacientes (52,94%) de los pacientes. Para finalizar la cantidad de secreciones, cuantificadas por según la cantidad de aspiraciones requeridas por turno tuvo una media de 2,29 (DE 1.49)

Tabla 1: se observan todas las variables con sus respectivos resultados.

Case	genero	edad	comorbil	DBSA	BCBT	BCTQT	BCHM	SHFE	BCTQTD	PIM	PEM	PFT	BDT	MRC	CC	secrecion	decánula
1	8	23	3	16	12	15	17	8	2	-35	85	280	0	42	1	2	1
2	8	38	1	11	12	9	14	3	1	-40	95	220	0	0	0	4	1
3	8	43	1	12	18	7	19	2	8	-80	90	380	0	36	1	4	1
4	1	28	2	15	12	27	14	15	5	-60	90	360	0	0	0	1	1
5	8	48	4	12	13	12	19	6	1	-60	120	480	1	44	1	1	1
6	8	23	3	16	12	18	18	4	8	-40	80	320	1	80	1	1	0
7	1	37	2	13	14	8	18	4	8	-55	130	440	0	0	0	2	0
8	8	38	1	15	13	28	19	14	4	-80	130	440	0	0	0	4	1
9	1	27	2	28	13	18	25	6	2	-80	130	520	0	0	0	0	1
10	8	65	3	18	13	15	21	7	4	-60	120	480	0	0	0	1	1
11	8	53	3	22	17	15	28	2	5	-60	120	480	1	0	1	0	1
12	8	43	4	18	11	14	13	12	4	-60	140	550	1	80	1	4	1
13	8	23	8	8	6	18	18	6	2	-80	120	480	0	38	0	4	1
14	8	38	1	15	18	28	25	21	8	-80	80	320	1	0	1	3	1
15	8	24	1	18	17	36	33	28	2	-60	70	280	1	40	1	4	1
16	8	35	2	14	2	18	16	4	3	-60	130	440	1	0	1	2	1
17	1	16	2	11	8	6	11	3	1	-65	125	580	0	40	0	2	1

## Discusión:

En este estudio podemos apreciar como un gran porcentaje de los pacientes con diagnóstico de TEC grave consiguen ser decanulados durante su estadía en terapia intensiva (88.2%). Esto podría deberse al diagnóstico inicial, el cual no suele tener una influencia directa sobre el sistema cardiorrespiratorio. No obstante, los pacientes que no consiguieron ser decanulados durante su estadía, fueron derivados a otros centros de atención en donde posiblemente consiguieron desvincularse definitivamente de la vía aérea artificial. Esta problemática se basa principalmente en que el HEADRM, como su nombre lo indica, es un hospital de agudos, por lo tanto, la rehabilitación de pacientes crónicos no está contemplada.

El protocolo de decanulación utilizado en la institución, utiliza recursos de muy bajo costo y con un resultado evidente. Se debería analizar de forma aislada los gastos en el sistema de salud, tanto públicos como privados, a la hora de externar a un paciente con vía aérea artificial.

La media de días en AVM fue de 18,71 días, lo cual justificó la necesidad de utilizar una cánula traqueal. No obstante, el porcentaje de sepsis a foco respiratorio, secundaria a neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), se presentó en un gran porcentaje de los casos (58,8%), siendo una causa sustancialmente importante a la hora de analizar los días de ventilación mecánica ya que esta complicación prolongaría los días en UTI (12). La prevalencia de NAV en pacientes con TEC grave varía significativamente en la literatura, entre un 23% y un 60% (12), con lo cual los datos obtenidos se encuentran dentro de dicho rango. Se debería analizar de igual manera el protocolo de prevención de NAV utilizado en el HEADrM, tema que excede la incumbencia en este estudio en particular.

Una de las limitaciones sustanciales de este estudio es la falta de datos en cuanto al delirio. Actualmente no existe un protocolo de control de “DELIRIUM” en el HEADRM, siendo de vital importancia para evaluar los resultados, ya que se encontró que hasta un 70% de los pacientes con diagnóstico de TEC grave suelen padecer esta

complicación (13).

Conclusión:

Podemos concluir que un protocolo de decanulación en pacientes con diagnóstico de TEC grave disminuye significativamente el traslado de pacientes con vía aérea artificial a sectores de menor complejidad, como ser clínica médica e internación

domiciliaria. Referencias:

1. Santus P, Gramegna A, Radovanovic D, Raccanelli R, Valenti V, Rabbiosi D, et al. A systematic review on tracheostomy decannulation : a proposal of a quantitative semiquantitative clinical score. 2014;1–8.
2. Zanata IDL, Santos RS. Tracheal Decannulation Protocol in Patients Affected by Traumatic Brain Injury. 2013;108–14.
3. Hess DR, Faarc RRT. Facilitating Speech in the Patient With a Tracheostomy. 2005;519–25.
4. Hess DR, Altobelli NP. Tracheostomy Tubes. Respir Care [Internet]. 2014;59(6):956–73. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02920>
5. Tobin AE, Santamaria JD. An intensivist-led tracheostomy review team is associated with shorter decannulation time and length of stay: a prospective cohort study. Crit Care. 2008;12(2):R48.
6. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: Epidemiology, Indications, Timing, Technique, and Outcomes. Respir Care [Internet]. 2014;59(6):895–919. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.02971>
7. O'Connor HH, White a C. Tracheostomy decannulation. Respir Care [Internet]. 2010;55(8):1076–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667155>

8. Garuti G, Reverberi C, Briganti A, Massobrio M, Lombardi F, Lusuardi M.  
Swallowing disorders in tracheostomised patients: a multidisciplinary/multiprofessional approach in decannulation protocols. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2014;9:36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4086992&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Villalba D, Lebus J, Quijano A. Retirada de la cánula de traqueostomía . Revisión bibliográfica. 2014;
10. Stelfox HT, Crimi C, Berra L, Noto A, Schmidt U, Bigatello LM, et al.  
Determinants of tracheostomy decannulation: an international survey. *Crit Care*. 2008;12(1):R26.
11. Godara H, Hirbe A, Nassif M, Otepka H, Rosenstock A, Washington University (Saint Louis M) S of M) D of M, et al. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 2014.
12. Yating Li<sup>1</sup>, Chenxia Liu<sup>1</sup>, Wei Xiao, Tiantian Song and Shuhui Wang. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care* (2020) 32:272–285
13. Mario GANAU, Andrea LAVINIO, Lara PRISCO. Delirium and agitation in traumatic brain injury patients: an update on pathological hypotheses and treatment options. *Minerva Anestesiologica* 2018 May;84(5):632-40