

Emilio J. Sanz Álvarez, Catedrático de Farmacología Clínica del Departamento de Medicina Física y Farmacología de la Universidad de La Laguna y **Santiago Lubillo Montenegro**, Dr. en Medicina y Cirugía y Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, en Tenerife

CERTIFICAN

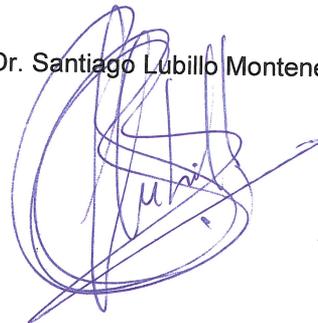
Que el trabajo "**Determinación de la Presión tisular de oxígeno cerebral óptima como nuevo objetivo terapéutico en el traumatismo craneoencefálico grave**" presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía **D. Ismael Molina Díaz** para optar al grado de Doctor en el programa de Doctorado "Ciencias Médicas", ha sido realizado bajo nuestra dirección y supervisión y cumple las condiciones científicas y formales necesarias para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmamos este certificado en La Laguna a 10 de noviembre de 2015.

Fdo. Prof. Emilio J. Sanz Álvarez



Dr. Santiago Lubillo Montenegro





Universidad de La Laguna

Universidad de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud

PROGRAMA: CIENCIAS MÉDICAS

***Determinación de la presión
tisular de oxígeno cerebral
óptima como nuevo objetivo
terapéutico en el traumatismo
craneoencefálico grave***

Doctorando:

Ismael Molina Díaz

**SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA
HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE
CANDELARIA.**

AGRADECIMIENTOS

“Lo esencial es invisible a los ojos -repitió el principito, a fin de acordarse-.
El tiempo que perdiste por tu rosa hace que tu rosa sea tan importante.”
(Antoine de Saint-Exupéry, *El Principito*)

Han sido muchas las horas durante las que se ha gestado este proyecto, horas duras delante del ordenador sin que saliera nada fluido, persiguiendo la inspiración, otras horas que pasaron rápidas cuando la inspiración me perseguía a mí.

Ahora, al escribir este agradecimiento, me sigo encontrando como al principio de esta tesis, no sé por dónde empezar de todas las ideas que me llegan.

Quiero agradecer a todas las personas que han estado y están a mi lado en todo este proyecto, personas que han prestado su apoyo esencial e invisible a los ojos:

A mis padres, Francisco y Gloria, ellos me dieron la oportunidad de iniciar los estudios de Medicina. Me enseñaron con su esfuerzo que podía conseguirlo. Les debo mucho e intentaré transmitírselo a Pablo.

A mi esposa, Rocío, quien ha sabido estar a mi lado desde el inicio de este proyecto respetando los momentos y regalándome momentos.

A mi hijo Pablo, mi pasión. Que ha aprendido pacientemente a tener como respuesta un “¡espera!”, cuando me preguntaba: “¿jugamos o vas a seguir escribiendo?”.

A mis directores de la tesis, los Dres. Sanz y Lubillo, ambos me han dado su tiempo y sus conocimientos.

A mis hermanos, Francisco, Gloria y María, que forman parte de mi vida.

A mis compañeros de la Unidad de Medicina Intensiva, los que están y los que se fueron, como la Dra. Riverola. Cada uno de ellos han aportado y siguen aportando a mi formación en el día a día.

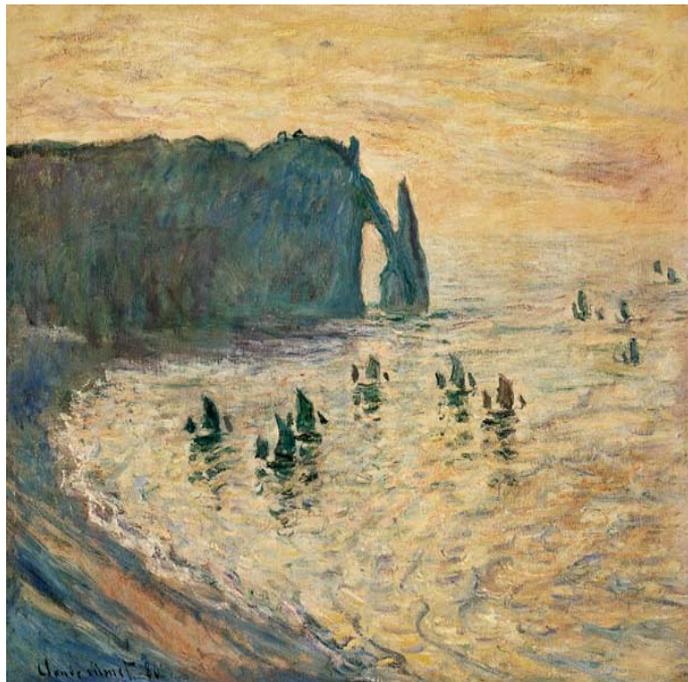
A todos muchas gracias por vuestra esencial ayuda.

Santa Cruz de Tenerife, noviembre de 2015.

Si buscas resultados distintos, no hagas
siempre lo mismo.

Albert Einstein (1879-1955)

ÍNDICE



Precipicios en Etretat. Claude Monet

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Traumatismo Craneoencefálico	17
1.1.1. Clasificación del traumatismo craneoencefálico	20
1.1.2. Factores pronóstico.....	24
1.1.3. Manejo del traumatismo craneoencefálico.....	31
1.1.3.1. Evaluación inicial del TCE y tratamiento	31
1.1.3.2. Manejo en Urgencias hospitalarias	32
1.1.3.3. Tratamiento quirúrgico de urgencias.....	33
1.1.3.4. Manejo en Medicina Intensiva.....	34
1.2. Neuromonitorización multimodal	44
1.2.1. Tipos de neuromonitorización	45
1.2.2. Monitorización de la presión intracraneal.....	46
1.2.3. Monitorización de la oxigenación cerebral	56
1.2.3.1. Saturación yugular de oxígeno	56
1.2.3.2. Monitorización de la Presión tisular de oxígeno cerebral	60
1.2.4. Microdiálisis cerebral.....	68
1.2.5. Espectroscopía por infrarrojos	75
1.3. Fundamentos fisiológicos.....	77
1.3.1. Autorregulación cerebral	78
1.3.2. Flujo sanguíneo cerebral.....	82
1.3.3. Presión de perfusión cerebral óptima. Reactividad de la presión.....	90

2. JUSTIFICACIÓN

2.1. Justificación	95
---------------------------------	-----------

ÍNDICE

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1. Objetivos	101
3.2. Hipótesis de trabajo	102

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio	105
4.2. Variables estudiadas y su definición	106
4.3. Datos y análisis estadístico	110
4.4. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes	114

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la serie	117
5.2. Distribución de los resultados	120
5.3. Distribución de rangos predominantes	124

6. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

6.1. Discusión	145
6.2. Limitaciones	155

7. CONCLUSIONES

7.1. Conclusiones	159
-------------------------	-----

8. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

8.1. Bibliografía	163
8.2. Anexos	187

REFERENCIA DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow..... 21

Tabla 2. Escala de Marshall..... 22

Tabla 3. Escala de Rotterdam 23

Tabla 4. Resultados de la serie según escala GOS a los 6 meses..... 118

Tabla 5. Comparación de factores con influencia independiente de las PtiO₂ y PPC registradas durante la monitorización, sobre la valoración GOS a los 6 meses 119

Tabla 6. Estimaciones del estadístico C o áreas bajo las curvas trazadas por las diferentes fracciones de tiempo respecto a la duración de la monitorización, en que se emplean los rangos de la PtiO₂ alrededor de su PtiO₂ óptima 121

Tabla 7. Diferencias de los valores de duración relativa de los diferentes regímenes de PtiO₂ aplicados a los pacientes en las proximidades de su PtiO₂ óptima en relación al estado del paciente a los seis meses valorado con la escala de resultados de GOS 123

Tabla 8. Distribución de las frecuencias relativas de resultados de valoración de estado del paciente a los seis meses según la escala de resultados GOS para cada una de las combinaciones de rangos predominantes de PtiO₂ y PPC en los que se mantuvieron a los pacientes durante su monitorización 130

ÍNDICE

Tabla 9. Distribución de las frecuencias relativas de resultados de valoración de estado del paciente a los seis meses según la escala de resultados GOS para cada combinación de rangos predominantes de PPC y PtiO ₂ aplicados a los pacientes durante su monitorización	132
--	-----

REFERENCIA DE FIGURAS

Figura 1. Ondas de Presión Intracraneal.....48

Figura 2. Ondas de Lundberg.....49

Figura 3. Curva presión-volumen cerebral49

Figura 4. Localización de la monitorización de la PIC.....55

Figura 5. Esquema del sensor PtiO₂.....62

Figura 6. Gráfica de autorregulación cerebral78

Figura 7. Gráfica de autorregulación cerebral en hipertensión arterial79

Figura 8. Ecuación de Pouiseille82

Figura 9. Tasa de metabolismo cerebral de dióxido de carbono83

Figura 10. Cálculo de PPC óptima91

Figura 11. Cálculo de PPC óptima en paciente de la muestra..... 107

Figura 12. Distribución normal de los valores de PtiO₂ óptima de la serie..... 118

Figura 13. Curvas características de operación de recepción de las fracciones de tiempo sobre la duración total de monitorización, en las que se emplea la aplicación de cada régimen de PtiO₂ en las proximidades de su PtiO₂ óptima 120

Figura 14. Medias y recorridos en intervalos de confianza al 95% de los valores de duración relativa de los diferentes regímenes de PtiO₂ aplicados a los pacientes en las

ÍNDICE

proximidades de su PtiO ₂ óptima en relación al estado del paciente a los seis meses, valorado con la escala de resultados de GOS	122
Figura 15. Distribución de las frecuencias relativas de los rangos predominantes de PtiO ₂ aplicados durante la monitorización entre su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS	125
Figura 16. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta, valorado con la escala de GOS entre los rangos predominantes de PtiO ₂ aplicados durante la monitorización	126
Figura 17. Distribución de frecuencias relativas de rangos predominantes de PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización entre su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS	127
Figura 18. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS entre los rangos predominantes de PPC que les fueron aplicados durante su monitorización	128
Figura 19. Distribución de frecuencias relativas del rango predominante de PtiO ₂ (PtiO ₂ óptima -2 mmHg, PtiO ₂ óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de PtiO ₂ aplicados a los pacientes durante monitorización en relación con su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS.....	134

Figura 20. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS entre el rango predominante de PtiO₂ (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de PtiO₂ que les fueron aplicados durante su monitorización 134

Figura 21. Distribución de frecuencias relativas del rango predominante (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de la PPC con los que se trató a los pacientes durante su monitorización, con relación a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS 135

Figura 22. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS, entre el rango predominante (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) y el resto de rangos predominantes de la PPC con los que se trató a los pacientes durante su monitorización 136

Figura 23. Distribución de frecuencias relativas de la combinación (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de PPC frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC aplicados durante la monitorización del paciente, respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS 137

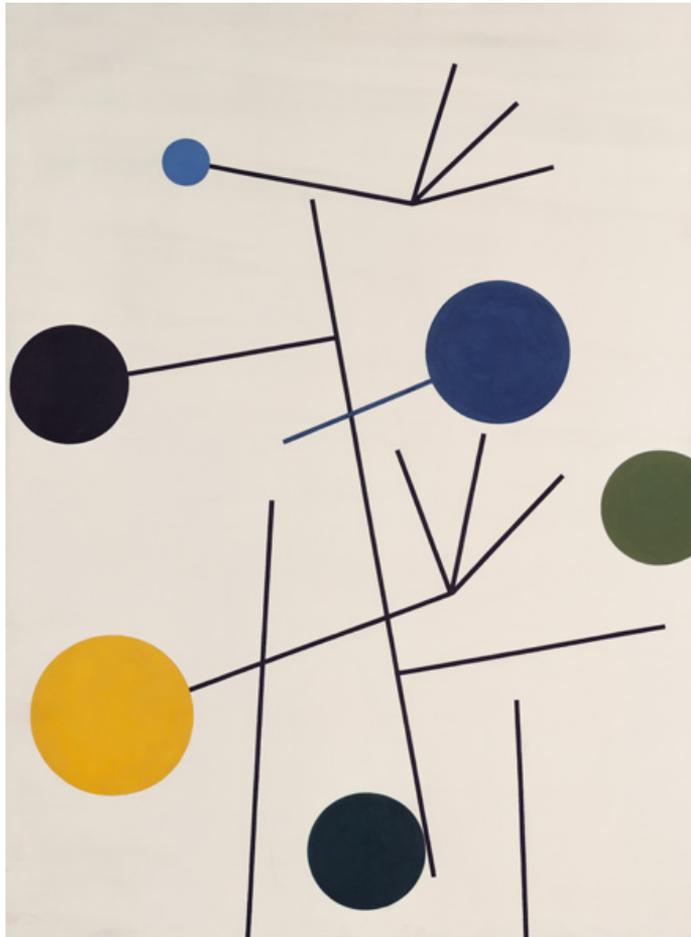
ÍNDICE

Figura 24. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación rango predominante (PtiO ₂ óptima -2 mmHg, PtiO ₂ óptima +2 mmHg) con cualquier rango predominante de PPC frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PtiO ₂ y PPC aplicados al paciente durante su monitorización.....	138
Figura 25. Distribución de frecuencias relativas de la combinación (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de la PtiO ₂ frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PPC y PtiO ₂ aplicados al paciente durante su monitorización respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS	139
Figura 26. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de la PtiO ₂ frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PPC y PtiO ₂ aplicados al paciente durante su monitorización.....	139

Figura 27. Distribución de frecuencias relativas de la combinación de rangos predominantes (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de combinaciones predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS 141

Figura 28. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación de rangos predominantes (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de combinaciones predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización 141

ABREVIATURAS



Flies climb traps. Sophie Taeuber-Arp

ABREVIATURAS

TCE: Traumatismo Craneoencefálico.

GCS: Escala de Coma de Glasgow.

TC: Tomografía Computarizada.

PIC: Presión Intracraneal.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

HTIC: Hipertensión intracraneal.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

PPC: Presión de Perfusión Cerebral.

PA: Presión arterial.

TVP: Trombosis venosa profunda.

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.

VSC: Volumen Sanguíneo Cerebral.

ARC: Autorregulación Cerebral.

FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral.

PAM: Presión Arterial Media.

Hb: Hemoglobina.

SatO₂: Saturación arterial de oxígeno.

PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial.

PtiO₂: Presión tisular de oxígeno.

SjO₂: Saturación de oxígeno a nivel del bulbo de la yugular.

TMCO₂: Tasa de metabolismo cerebral de oxígeno.

D (a-y) O₂: Diferencia entre el contenido arterial y yugular de oxígeno.

ABREVIATURAS

CEO: Coeficiente de extracción de oxígeno.

ATP: Adenosín Trifosfato.

RCV: Resistencia cerebro vascular.

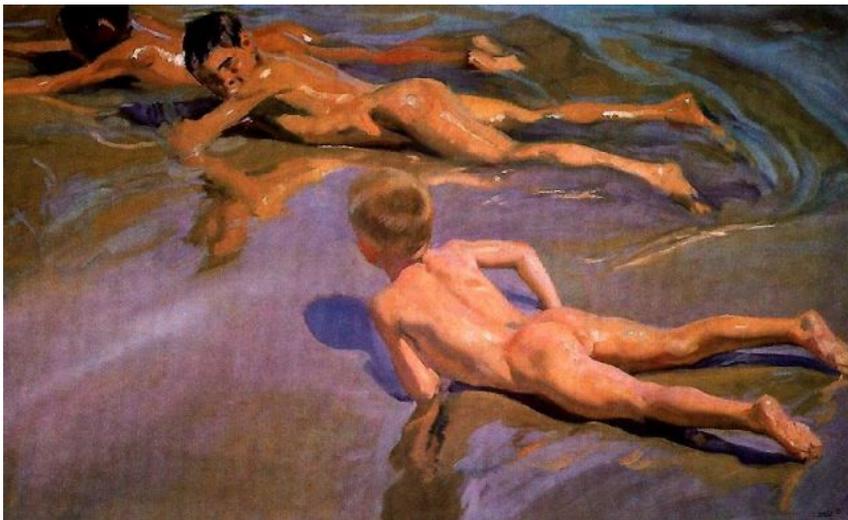
PRx: Índice de Reactividad de Presión.

CaO₂: Contenido arterial de oxígeno.

CvO₂: Contenido venoso de oxígeno.

RPCV: Reactividad de la presión cerebrovascular

INTRODUCCIÓN



Niños en la Playa. Joaquín Sorolla

1. INTRODUCCIÓN

1.1- Traumatismo Craneoencefálico (Definición y prevalencia)

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es la alteración en la función neurológica u otra evidencia de patología cerebral a causa de una fuerza traumática externa que ocasione un daño físico en el encéfalo⁽¹⁾.

A lo largo de la historia, los médicos a medida que se organizaba cada sociedad, iban acumulando experiencia para tratar las diferentes enfermedades y heridas causadas por las guerras. No hay muchas evidencias sobre cómo y cuándo hacían las trepanaciones, ni quién las practicaba, pero los estudiosos del tema han establecido que se llevaban a cabo como tratamiento de traumatismos y, al parecer, de convulsiones, guiados por un sentido mágico, más que científico.

Hay escritos que describen trepanaciones para tratar dolor, melancolía o para expulsar demonios desde 1500 años a.C. El cráneo con evidencia de trepanaciones más antiguo que se ha descubierto, fue encontrado en 1966 en Esiheim, Alsacia, y fue estudiado con Carbono 14, determinándose que fue intervenido entre 5100 y 4900 años a.C. Se trataba de una persona de 50 años de edad a quien le practicaron dos trepanaciones, existiendo evidencias de su supervivencia a la cirugía, al objetivarse cicatrización ósea⁽²⁾.

El TCE es la causa principal de muerte en América del Norte en edades entre 1 y 45 años. De los supervivientes hay que destacar la presencia de importantes discapacidades en muchos de ellos, lo que supone un importante impacto económico, estimado en los Estados Unidos en 9.2 billones de dólares americanos en el año 2.000 en gastos sanitarios directos y de 51.2 billones en pérdidas de

productividad⁽³⁾.

La incidencia global de TCE en los Estados Unidos se ha estimado en 538,2 casos por cada 100.000 habitantes, alrededor de 1,5 millones de nuevos casos en 2.003. En Europa y Australia los datos disponibles indican una prevalencia más baja, de 235 y 322 casos por 100.000 habitantes, respectivamente^(4, 5).

Por edades presenta niveles más altos en los más jóvenes (0 a 4 años), en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 24 años) y un último pico de incidencia en los ancianos (mayores de 65 años), siendo este último grupo el que presenta las tasas de hospitalización más altas⁽³⁾.

El TCE es significativamente más frecuente en los hombres respecto a las mujeres, con relaciones que varían entre 2,0 a 1 y 2,8 a 1⁽⁶⁻⁸⁾.

Las caídas son la causa principal del TCE, principalmente en pacientes de edad avanzada, seguido de los accidentes de vehículos a motor⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Los estudios epidemiológicos realizados en España refieren tasas de incidencia que se sitúan en 91 personas por 100.000 habitantes/año⁽¹¹⁾. Sin embargo en España no existen registros con criterios homogéneos para la definición e inclusión de casos con TCE, así como tampoco existe una metodología estándar, por lo que es difícil estimar adecuadamente la incidencia.

La tasa que ha calculado el Instituto Guttmann-Hospital de Neurorrehabilitación cifra la incidencia de TCE con resultado de discapacidad severa (unos 820 nuevos casos al año) en torno a los 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año, tasas más acordes con las de otros países del entorno.

En cuanto a los perfiles de población afectada, por sexo y edad, los resultados son similares entre unos y otros estudios: la probabilidad de tener este tipo de lesiones es más del doble para los hombres que para las mujeres y la mayor incidencia se da entre personas de entre 15 y 24 años y de 75 años o mayores, con otro pico menos importante de incidencia en niños de hasta 5 años.

Por causas, entre el 50 y el 75 por 100 de estas lesiones cerebrales traumáticas son debidas a accidentes de tráfico con vehículos a motor, bicicletas o atropellos de peatones.

1.1.1. Clasificación del traumatismo

craneoencefálico

El TCE es una enfermedad heterogénea. Hay muchas formas diferentes de clasificar los pacientes en función de la severidad clínica, la fisiopatología (neurorradiología) lesional y el mecanismo de la lesión, cada uno de los cuales puede modificar el pronóstico y el tratamiento. Aparte de los factores enumerados, existen otros modelos pronósticos que incluyen distintos factores, como son la edad, comorbilidad médica y parámetros de laboratorio⁽¹²⁻¹⁴⁾. Tradicionalmente se incluye bajo la denominación de TCE leve al que tiene una puntuación superior a 13 según la Escala de Coma de Glasgow (GCS)⁽¹⁵⁾ (Tabla 1) tras la estabilización del paciente. Al TCE moderado le corresponde una puntuación entre 9 y 13 y se considera TCE grave cuando se obtiene una puntuación de 8 o menos⁽¹⁶⁾.

Los TCE moderado y grave se asocian con secuelas neurológicas y funcionales. La prevalencia de discapacidades a largo plazo relacionadas con los TCEs en los Estados Unidos se estima aproximadamente entre el 1 al 2 por ciento de la población^(17, 18).

Concepto	Tipo	Puntuación
Apertura ocular	Espontánea	4
	Estímulo Verbal	3
	Estímulo doloroso	2
	Ausente	1
Respuesta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palabras inapropiadas	3
	Incomprensible	2
	Ausente	1
Respuesta motora	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Flexión al dolor	4
	Flexión anormal	3
	Extensión al dolor	2
	Ausente	1

Fuente: modificado de Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;2(7872):81-4.

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow

La GCS es universalmente aceptada como una herramienta clínica para la clasificación del TCE debido a su simplicidad, reproducibilidad y valor predictivo para el pronóstico general. Sin embargo, está limitada por factores de confusión como el uso de fármacos sedantes, relajantes musculares, la intubación orotraqueal y la intoxicación por determinadas drogas. Estos “problemas de confusión” suelen ser especialmente importantes en los pacientes con una puntuación GCS baja^(19, 20).

La lesión cerebral traumática puede llevar a múltiples lesiones patológicas, la mayoría de las cuales se pueden identificar en la neuroimagen, principalmente mediante la Tomografía

INTRODUCCIÓN

Computarizada (TC): fractura de cráneo, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, contusión cerebral, hemorragia intraventricular y patrones focales y difusos de lesión axonal con edema cerebral.

Actualmente se utilizan dos escalas de clasificación neurorradiológica: la escala de Marshall⁽²¹⁾ y la escala de Rotterdam⁽²²⁾.

La escala de Marshall (Tabla 2) utiliza hallazgos de la TC para clasificar las lesiones en seis categorías diferentes. Es ampliamente utilizada en los centros de neurotraumatología y se ha validado para predecir el riesgo de aumento de la presión intracraneal (PIC) y el resultado en los adultos con precisión, pero carece de reproducibilidad en pacientes con múltiples tipos de lesiones cerebrales.

Categoría	Definición
Lesión Difusa tipo I	Escáner normal
Lesión Difusa tipo II	Cisternas presentes, con desviación de línea media entre 0 y 5 mm. Lesiones de diferente densidad, menores de 25 cc.
Lesión Difusa tipo III	Cisternas comprimidas o ausentes, con desviación de línea media entre 0 y 5 mm, sin lesión de densidad alta o mixta mayor de 25 cc.
Lesión Difusa tipo IV	Desviación de línea media mayor de 5 mm, sin lesión de densidad alta o mixta mayor de 25 cc.
Masa evacuada	Cualquier tipo de masa evacuada
Masa no evacuada	Cualquier tipo de masa mayor de 25 cc no evacuada

Fuente: modificado de Marshall LF GR, Klauber MR, et al. The outcome of severe closed head injury. J Neurosurg. 1991;75(S):528.

Tabla 2: Escala de Marshall.

La escala de Rotterdam (Tabla 3) es una clasificación basada en la TC, más reciente y desarrollada para superar las limitaciones de la escala Marshall. Se han demostrado prometedores resultados iniciales, pero se requiere de una validación más amplia.

Parámetro	Puntuación
Cisternas basales	Normales: 0 Comprimidas: 1 Ausentes: 2
Desviación de la línea media	No hay cambios o ≤ 5 mm: 0 > 5mm: 1
Lesión epidural	Presente: 0 Ausente: 1
Hemorragia intraventricular o Hemorragia subaracnoidea	Ausente: 0 Presente: 1
PUNTUACIÓN= Suma de puntos+1	

Fuente: modificado de Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. Neurosurgery. 2005;57(6):1173-82; discussion -82.

Tabla 3: Escala de Rotterdam

Otras consideraciones importantes para el pronóstico y el tratamiento en el TCE grave son los mecanismos lesionales, que dependiendo del tipo, abierta o cerrada, pueden afectar al tipo de lesión cerebral.

Además la existencia de lesiones traumáticas sistémicas múltiples puede exacerbar aún más la lesión cerebral, debido a la pérdida asociada de sangre, hipoxia y otras complicaciones relacionadas.

1.1.2. Factores pronósticos

La determinación de un pronóstico después de un TCE constituye una cuestión fundamental desde la perspectiva del clínico, del propio paciente, de la familia y de la administración.

El manejo del paciente está directamente influido por el pronóstico establecido, tanto en lo referido al número como al tipo de tratamientos recomendados. Del mismo modo, la precisión del diagnóstico y del pronóstico afectan de modo directo a la supervivencia y calidad de vida del paciente, puesto que el nivel de recuperación neurológica, funcional y cognitiva va a depender en gran medida del esfuerzo de los clínicos y de la calidad y duración de los tratamientos recibidos⁽²³⁾.

En la predicción del pronóstico del TCE, existen determinados indicadores, encuadrados en varias categorías: **a) gravedad de la lesión, b) naturaleza de la lesión, c) características del individuo y d) variables contextuales.**

a) Gravedad de la lesión

La estimación de la gravedad de las lesiones cerebrales traumáticas ha de incluir la valoración de tres componentes: puntuación inicial en la GCS, duración del coma y período de amnesia postraumática⁽²⁴⁾.

a.1) Puntuación inicial en la GCS

Dentro de la valoración en la GCS, la respuesta motora es el elemento predictivo más significativo. Cuando la escala se use con fines pronósticos debería anotarse la mejor puntuación de las primeras 24 horas, transcurridas 6 horas desde el momento del TCE, corregidos todos los factores que profundicen la disfunción cerebral.

Existe una clara correlación inversa entre las puntuaciones de GCS y los índices de morbilidad, principalmente rendimiento cognitivo posterior, y mortalidad. Siendo más acusado en las puntuaciones de 3-5⁽²⁵⁾.

a.2) Duración del coma.

Symonds, en 1927, fue el primero en sugerir que la duración de la pérdida de conciencia tras el TCE podría ser un indicador del grado de lesión cerebral⁽²⁶⁾. Sin embargo, en estudios posteriores, Levin distingue distintos modelos evolutivos del coma pasadas las 6 primeras horas de coma, realizando factores pronósticos. Concluye que la duración del coma se ha mostrado como un pobre indicador pronóstico para los pacientes con períodos de coma inferiores a 6 horas y conviene considerar esta variable en especial a partir de la evolución de los pacientes en el tercer o cuarto día desde el comienzo del coma⁽²⁷⁾.

a.3) Período de Amnesia Postraumática

La amnesia postraumática se define como el intervalo de tiempo que sigue a la lesión cerebral, durante el cual la persona afectada es incapaz de recordar consistentemente la información sobre las actividades cotidianas de un día para otro⁽²⁸⁾.

Son muchos los estudios que concluyen que el período de amnesia postraumática es un buen factor pronóstico en el TCE, existiendo un acuerdo general en reconocer que, superada la fase aguda de coma, la duración del período representa el indicador más preciso para predecir el funcionamiento cognitivo tras la lesión, la presencia de alteraciones psicosociales y la situación laboral posterior, mientras que la puntuación en la GCS es de mayor utilidad para predecir el pronóstico inicial; por ello, los pacientes con daño cerebral difuso son los que más se benefician de la predicción realizada mediante la duración de la amnesia postraumática⁽²⁹⁻³²⁾.

b) Naturaleza de la lesión

Referente a la naturaleza de la lesión podemos diferenciar determinados factores determinantes en el pronóstico a corto y largo plazo de la recuperación global del paciente. Se diferencian en: factores relacionados con la lesión, el valor de las técnicas de neuroimagen y en la recuperación a más largo plazo como serían las alteraciones neuropsicológicas y psiquiátricas, alteraciones

cognitivas y alteraciones emocionales y trastornos de la personalidad.

b.1) Factores relacionados con la lesión.

Uno de los índices de mayor valor predictivo es la presencia de signos de lesión de tronco cerebral. Existe una fuerte relación entre la presencia de respuestas oculo vestibulares normales y una mortalidad baja, así como si las respuestas son indicativas de lesión mesencefálica, los cursos son desfavorables y la mortalidad aumenta. Del mismo modo, la presencia de anomalías pupilares es de gran utilidad para identificar a los pacientes que requieren un tratamiento más intensivo.

Por otro lado, la existencia de lesiones ocupantes de espacio conllevan peor pronóstico que las lesiones difusas, con una mortalidad que puede llegar hasta el 40% en algunas series⁽³³⁾.

Otros factores no son tan determinantes para el futuro pronóstico del TCE, pero sí predicen la mayor o menor posibilidad de presentar otras complicaciones como la epilepsia postraumática. Estos factores, serían la causa que origina el TCE, la localización en hemisferio izquierdo o derecho y la presencia de fractura craneal⁽³⁴⁾.

El aumento de la PIC⁽³⁵⁾ se asocia también a un peor pronóstico. Así es que las lesiones secundarias a los picos de hipertensión intracraneal (HTIC) son una de las causas más frecuentes de muerte tras el TCE, pero hay que destacar que una PIC menor de 20 mmHg no indica siempre un buen pronóstico, ya que por ejemplo, la lesión axonal difusa puede cursar con PIC rigurosamente normal^(36, 37).

b.2) El valor de las técnicas de neuroimagen

Es indiscutible que las primeras imágenes obtenidas a través de la TC se correlacionan directamente con la morbi-mortalidad a corto plazo. Las técnicas de neuroimagen han experimentado en las últimas dos décadas una importante evolución, marcando así un papel cada vez más destacado en el factor pronóstico. Sin embargo, transcurridas las primeras semanas de evolución, es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) la que presenta mayor utilidad, ya que

resulta más sensible a la presencia de contusiones hemorrágicas y otras no hemorrágicas, como por ejemplo, la pérdida de sustancia blanca, que caracteriza al daño axonal difuso^(38, 39).

b.3) Alteraciones neuropsicológicas y psiquiátricas.

Las alteraciones neuropsicológicas postraumáticas son uno de los principales factores que determinarán el futuro de las personas tras el TCE. Estas alteraciones condicionarán el grado de independencia funcional, el establecimiento de óptimas relaciones familiares y sociales, así como la capacidad para reincorporarse a la actividad laboral, esta última principalmente influida por las alteraciones cognitivas (atención, memoria, comunicación, etc.) y/o problemas de conducta y emocionales (irritabilidad, desinhibición, apatía, etc)^(40, 41).

b.4) Alteraciones cognitivas.

Las alteraciones específicas en diferentes procesos atencionales (déficit para dirigir la atención a un estímulo, capacidad para mantener esa atención durante un tiempo determinado, control de los elementos de distracción, habilidad para cambiar la atención de una tarea a otra o llevar a cabo tareas de forma simultánea) son muy frecuentes después de un TCE. Estas alteraciones y la persistencia de estas, guardan una alta relación significativa con el factor pronóstico, dadas las limitaciones que conllevan para una adecuada incorporación a las actividades de la vida diaria complejas, tales como la conducción de vehículos o las posibilidades de integración laboral⁽²⁴⁾.

b.5) Alteraciones emocionales y trastornos de la personalidad.

Las alteraciones emocionales y cambios de la personalidad constituyen el principal factor responsable para limitar la reintegración a la comunidad, principalmente porque son problemas muy persistentes en el tiempo que dificultan en gran medida el proceso rehabilitador. Morton y Wehman, realizaron una exhaustiva revisión, concluyendo con cuatro razones fundamentales que determinan parte del período de reintegración del paciente:

1. Estas alteraciones provocan una reducción de la frecuencia de contactos y del número de amigos, suponiendo una pérdida de apoyo social.

2. Se produce una pérdida de oportunidad para establecer nuevos contactos sociales.

3. Hay una disminución de actividades comunitarias, y

4. Conllevan un aumento de ansiedad y depresión. Siendo estos dos los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes⁽⁴²⁾.

c) Características del individuo

c.1) Edad.

Respecto a la relación entre la edad en el momento del TCE y las secuelas físicas y neuropsicológicas, tradicionalmente, a lo largo de la literatura que ha estudiado la rehabilitación de estos pacientes, se concluyó que a menor edad en el momento de producirse la lesión, menor nivel de alteración residual y mayor capacidad de recuperación. Es el llamado principio de Kennard.

Sin embargo, estudios más recientes acumulan evidencias de que esta relación no es lineal, siendo mucho más compleja de lo que se ha ido asumiendo de forma general, ya que en pacientes durante el primer año de vida puede asociarse a un pobre desarrollo cerebral y conductual, mientras que las lesiones en la primera infancia podrían permitir una reorganización significativa de las funciones cerebrales^(43, 44).

c.2) Sexo

No existen muchos estudios entre el sexo y la relación pronóstica después de un TCE, aunque los pocos datos existentes orientan a una mayor recuperación en las mujeres al finalizar la rehabilitación. Los resultados de estos estudios son difíciles de interpretar por la gran variación en la distribución de los grupos, ya que la incidencia es mucho mayor en el grupo de los hombres⁽⁴⁵⁾.

Pueden existir varias razones para explicar la mayor recuperación en las mujeres. En primer lugar, parece que existe menor especialización hemisférica en las mujeres, lo que podría explicar el mayor nivel de recuperación. Y otra posible explicación

podría ser dada por el papel empeñado por la función hormonal en los procesos de recuperación, ya que en modelos animales se ha objetivado el efecto protector de la progesterona en la recuperación de funciones, a través de la capacidad de esta hormona para contrarrestar la hiperexcitabilidad neuronal mediada por el glutamato y su papel como estabilizador de la membrana y antioxidante^(46, 47). Aunque en un reciente estudio publicado se concluye que no ofrece ningún beneficio clínico⁽⁴⁸⁾.

c.3) Nivel educativo

Solo en caso de TCE leve o moderado se ha objetivado que existe una relación significativa entre el nivel educacional previo y el resultado funcional después del daño cerebral. Es decir, cuanto mayores sean las habilidades y recursos cognitivos previos, mayores serán las posibilidades de utilizar estrategias alternativas de compensación y solución de los déficits y discapacidades que aparezcan tras el TCE⁽⁴⁹⁾.

c.4) La personalidad premórbida.

En principio, las personas con alteraciones psicopatológicas anteriores, ideación suicida, deficiencias en el control de los impulsos y problemas de abuso de tóxicos tienen una mayor probabilidad de sufrir un TCE y al mismo tiempo se asocian con un peor pronóstico⁽⁵⁰⁾.

Ya en 1937 Symonds llegó a afirmar “no importa solo el tipo de daño que sufre la cabeza, sino también el tipo de cabeza que sufre el daño”⁽⁵¹⁾.

d) Variables contextuales

d.1) Apoyo familiar

La existencia de un grupo familiar estable constituye un factor muy importante en el proceso de ajuste a la discapacidad, así como en la recuperación a largo plazo. Tras superarse la fase aguda de la rehabilitación, las familias adquieren el papel más destacado en el seguimiento y manejo de los pacientes, al proporcionar más horas de contacto con el paciente. Es fundamental el adiestramiento a los familiares en estrategias conductuales de afrontamiento frente a

posibles secuelas tras el TCE, objetivándose menores índices de depresión en el paciente⁽⁵²⁾.

d.2) Integración laboral

Hay que destacar que dentro de lo heterogéneo que es el grupo de pacientes que sufren TCE, una gran mayoría se trata de pacientes jóvenes que se encuentran en edad laboral, siendo la reincorporación a la vida laboral uno de los principales objetivos, ya que además es uno de los aspectos que contribuye de manera más decisiva a la mejora en la calidad de vida del paciente. Esto último ha sido corroborado en varios estudios donde se concluye que la sensación subjetiva de bienestar y mejoría era mayor en aquellos pacientes que habían vuelto al trabajo tras el TCE. Sin embargo, la proporción de pacientes que consigue este objetivo final continúa siendo muy baja^(45, 53).

1.1.3. Manejo del Traumatismo Craneoencefálico

Uno de los mayores avances en el manejo del TCE en las últimas dos décadas ha sido la creación y desarrollo de guías clínicas de tratamiento, las cuales han permitido un manejo más homogéneo en una patología tan heterogénea. Estas guías clínicas, junto con la creación y perfeccionamiento de Unidades de Medicina Intensiva-Neurocríticos, han sido asociadas con mejores resultados en el TCE^(54, 55).

1.1.3.1. Evaluación inicial del TCE y tratamiento

Manejo prehospitalario.

El primer objetivo en la fase prehospitalaria en el manejo del TCE es la prevención de la hipotensión arterial y de la hipoxia, los cuales son los dos mayores insultos sistémicos conocidos causantes de lesiones secundarias en el TCE. Existen meta-análisis de estudios clínicos donde la hipoxia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) y la hipotensión arterial (Presión arterial sistólica < 90 mmHg) estaban presentes en un 50% y 30%, respectivamente y asociadas con una mayor probabilidad de peores resultados^(56, 57).

La intubación orotraqueal está generalmente recomendada para pacientes con GCS de 8 o menos, siempre que sea realizada por personal debidamente entrenado. Esta medida inicial para evitar la hipoxia ofrece controversias, como así demuestran distintos estudios. Algunos de ellos objetivan que la realización de la intubación por personal paramédico fue asociada a mejores resultados a los seis meses⁽⁵⁸⁾, mientras que otros asocian la intubación prehospitalaria a un aumento de la mortalidad, debido a las alteraciones hemodinámicas secundarias a la intubación, hiperventilación post-intubación y retraso en el traslado al centro de referencia⁽⁵⁹⁾.

Respecto al manejo de la hipotensión arterial en la fase prehospitalaria, hay un mejor entrenamiento y consenso para realizar una adecuada resucitación volumétrica. Se deben usar cristaloides isotónicos balanceados e iniciar la resucitación lo más

precoz posible, ya que el retraso en el inicio de estas medidas ha sido asociado a un aumento de la mortalidad⁽⁶⁰⁾.

1.1.3.2. Manejo en Urgencias hospitalarias

El manejo inicial del TCE en el servicio de urgencias debe fundamentarse en los protocolos de la ATLS (Advanced Trauma Life Support):

Una adecuada oxigenación ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg) y una adecuada presión arterial (Presión arterial sistólica > 90 mmHg) continúan siendo las medidas prioritarias, así como la monitorización de constantes vitales, que incluirán frecuencia cardíaca, presión arterial, estado respiratorio (pulsioximetría y capnografía) y temperatura.

Se debe hacer una valoración exhaustiva del estado neurológico a la mayor brevedad posible para determinar la gravedad del TCE que habitualmente se hace con la GCS (Tabla 1).

El estado neurológico debe ser valorado continuamente ante la posibilidad de un deterioro progresivo. En la valoración es prioritario identificar signos de HTIC, como son la dilatación pupilar fija unilateral o bilateralmente, signos de decorticación o descerebración, bradicardia, hipertensión y/o depresión respiratoria. Estos signos deben ser tratados urgentemente con elevación de la cabeza y terapia osmótica. Además el paciente debe ser evaluado en busca de otras posibles lesiones.

Se debe realizar un estudio bioquímico y hematológico completo que incluya electrolitos, glucemia, tiempos de coagulación, alcoholemia y tóxicos en orina.

La TC es el estudio de imagen indicado en la fase aguda del TCE, y debe realizarse lo más precoz posible. Con esta técnica se puede objetivar la presencia de fracturas craneales, hematomas intracraneales y edema cerebral, principalmente. Se realizará una nueva TC en caso de deterioro en la exploración neurológica; en la ausencia de cambios en la exploración clínica el criterio de realizar una nueva TC es muy variable, dependiendo de cada centro⁽⁶¹⁾.

1.1.3.3. Tratamiento quirúrgico de urgencias

Las indicaciones de actitud quirúrgica urgente en el TCE están basadas fundamentalmente en el estatus neurológico según GCS, acompañado de hallazgos en la TC como hematomas de gran volumen o espesor y efecto masa, con evidencia de desviación de la línea media cerebral.

Hematoma epidural. Las guías quirúrgicas recomiendan su evacuación si son mayores de 30 mililitros de volumen, independientemente del GCS. También estaría indicada la evacuación urgente en pacientes que se encuentran en coma ($GCS \leq 8$) y anisocoria pupilar, con independencia del volumen del hematoma⁽⁶²⁾.

Hematoma subdural. Los hematomas subdurales agudos mayores de 10 mm de grosor o asociados a desviación de la línea media cerebral más de 5 mm en la TC deben ser evacuados quirúrgicamente, independientemente del GCS. Además, se recomienda la cirugía si la puntuación de GCS es menor o igual a 8 o si la puntuación de GCS ha disminuido en 2 o más puntos desde el momento de la lesión hasta la hospitalización y/o el paciente presenta anisocoria con dilatación pupilar no reactiva y/o se realizan mediciones de PIC que son mayores de 20 mmHg⁽⁶³⁾.

Hematoma intraparenquimatoso. Se recomienda la evacuación cuando la localización es en fosa posterior y hay evidencia de un efecto masa significativo (distorsión, obliteración del cuarto ventrículo, compresión de cisternas basales o hidrocefalia obstructiva). En los hematomas intraparenquimatosos que afectan a hemisferios cerebrales, las indicaciones no están tan claras. Algunas pautas de consenso recomiendan la evacuación si el hematoma es mayor de 50 cm³ de volumen o si la GCS es de 6-8 en paciente con hematoma de localización frontal o hematoma de localización temporal mayor de 20 cm³, con desviación de la línea media cerebral de al menos 5 mm y/o compresión de cisternas basales⁽⁶⁴⁾.

Lesión penetrante. Las lesiones pequeñas son tratadas con cierre simple, siempre con desbridamiento de la zona y limpieza

exhaustiva, acompañado de antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas. En caso penetración subdural, está indicado el cierre de la duramadre, para evitar fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR)⁽⁶⁵⁾.

Fractura de cráneo deprimida. La elevación y el desbridamiento de la zona están indicados para fracturas abiertas o si hay penetración de la duramadre, hematoma intracraneal significativo, participación del seno frontal, deformidad estética, infección o contaminación de la herida o neumoencéfalo⁽⁶⁶⁾.

Craneotomía descompresiva. En algunos casos se retira una parte sustancial del cráneo con el fin de reducir el aumento de la PIC. Puede realizarse en combinación con un procedimiento de evacuación o como un tratamiento primario para reducir el aumento de la PIC. El uso de esta técnica ofrece mucha controversia y su eficacia en el TCE es incierta. Se sigue estudiando en distintos ensayos clínicos con resultados preliminares esperanzadores⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

1.1.3.4. Manejo en Medicina Intensiva

El objetivo principal del tratamiento intensivo en el TCE irá orientado a limitar la lesión cerebral secundaria. De este modo, la actitud terapéutica estará marcada por varios objetivos básicos como serían: mantener una adecuada PIC, presión de perfusión cerebral (PPC) adecuada, así como la optimización de otras constantes fisiológicas sistémicas como la oxigenación, la presión arterial (PA), normotermia, rangos óptimos de glucemias, evitar convulsiones y otros insultos cerebrales secundarios potenciales.

Cuidados médicos generales. El mantenimiento de la PA (sistólica > 90 mmHg) y la oxigenación (PaO_2 > 60 mmHg) siguen siendo prioridades en el manejo de pacientes con TCE en la Unidad de Medicina Intensiva. Ambos deben ser monitorizados continuamente.

Se deben utilizar líquidos isotónicos para mantener euvolemia, además, los desequilibrios electrolíticos son comunes en pacientes con TCE y deben evaluarse regularmente junto con otros

parámetros de laboratorio, con el objetivo de mantener un adecuado medio interno. Por otra parte, otras lesiones traumáticas extracraneales se deben gestionar de forma simultánea⁽⁵⁵⁾.

Trombosis venosa profunda (TVP). Es un problema de difícil manejo en el TCE. Los pacientes con TCE tienen un mayor riesgo de TVP que se puede reducir mediante el uso de trombopprofilaxis mecánica usando medias de compresión neumática intermitente^(55, 70). Si bien el riesgo de TVP puede reducirse aún más con la terapia farmacológica antitrombótica, esto tiene que ser sopesado frente al potencial riesgo de expansión de las lesiones hemorrágicas, que es mayor en las primeras 24 a 48 horas⁽⁷¹⁾. Por consiguiente, el uso y el momento de agentes antitrombóticos en pacientes con TCE deben individualizarse de acuerdo con el grado de hemorragia intracraneal y el riesgo percibido de TVP. No hay estudios aleatorizados que hayan estudiado los riesgos y beneficios de los agentes antitrombóticos en esta situación con resultados concluyentes. Un estudio piloto asignó al azar a 62 pacientes con TCE de bajo riesgo al tratamiento con enoxaparina o placebo⁽⁷²⁾. En este estudio, la progresión radiológica de la hemorragia intracraneal no fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes tratados y ningún paciente sufrió deterioro clínico. Sin embargo los datos positivos no son suficientes para establecer una recomendación categórica.

Soporte nutricional. No se debe descuidar el soporte nutricional en los pacientes con TCE. La desnutrición se asocia con una mayor mortalidad. Los pacientes deben ser alimentados a dosis plenas de calorías e incluso suplementada por el factor de estrés asociado al traumatismo⁽⁷³⁾.

Los pacientes con TCE están sometidos a riesgos por otras complicaciones (infección, ulceración gastrointestinal por estrés, etc) y puede reducirse su incidencia mediante intervenciones preventivas determinadas.

Presión intracraneal. El aumento de la PIC está relacionado con aumento de la mortalidad y peores resultados⁽⁷⁴⁾. Existen

determinadas medidas para iniciar el tratamiento y prevenir el aumento de la PIC. Son técnicas de fácil aplicación que deben ser instauradas tan pronto sea posible: elevación del cabecero de la cama a 30 grados, mantener el cuello en posición neutra evitando apoyos en él (optimización del drenaje venoso), evitar la hipervolemia y monitorización de la presión venosa central.

Son indicaciones para la monitorización de la PIC en el TCE una puntuación GCS ≤ 8 y una TC donde se objetive efecto masa de lesiones como hematomas, contusiones o swelling. La monitorización de la PIC en pacientes con TCE grave con una TC normal puede estar indicada si dos de las siguientes características están presentes: edad mayor de 40 años, posturas de decorticación o descerebración o PA sistólica < 90 mmHg. El método más preciso (gold standard) y rentable de la monitorización de la PIC es el uso de un catéter intraventricular conectado a un transductor medidor de presiones porque además tiene la ventaja terapéutica de que permite el drenaje de LCR para tratar los aumentos de la PIC⁽⁵⁵⁾.

La mayoría de las guías y protocolos clínicos recomiendan que el tratamiento para la elevación de la PIC debe iniciarse cuando esta es mayor de 20 mmHg⁽⁵⁵⁾. En el caso de monitorización intraventricular, el drenaje del LCR debe ser realizado a una velocidad aproximada de 1 a 2 ml/minuto, durante dos a tres minutos, hasta obtener una PIC satisfactoria o hasta que no se obtenga LCR fácilmente. Si la PIC se mantiene elevada, a pesar del drenaje del LCR, se pueden realizar otras intervenciones específicas que incluyen la terapia osmótica, hiperventilación y/o aumento del nivel de sedación. En casos refractarios a las medidas anteriores, se pueden considerar medidas más agresivas como serían la inducción a coma barbitúrico, hipotermia inducida y craneotomía descompresiva^(75, 76).

Terapia osmótica. La inyección intravascular de agentes hiperosmolares (manitol, solución salina hipertónica) crea un gradiente osmolar a través de la barrera hematoencefálica. Esto

conduce a una disminución en el volumen intersticial y una consecuente disminución de la PIC⁽⁷⁷⁾.

El manitol es el agente más utilizado para lograr el control de la PIC. Al mismo tiempo ha demostrado que mejora el flujo sanguíneo cerebral^(78, 79). El manitol se administra en bolos de 0,25 a 1 g / kg cada cuatro a seis horas según sea necesario. Se requiere vigilancia de la osmolaridad sérica (<320 mmol / L), el equilibrio de líquidos, la función renal y los electrolitos.

Frente al manitol, la solución salina hipertónica se está utilizando cada vez más en la HTIC, con diferentes volúmenes y tonicidades (desde el 3 al 23,4 por ciento) y, o bien en forma de bolo o infusión continua.

Son cada vez más frecuentes los estudios que ofrecen evidencias de la utilidad del suero salino hipertónico frente al manitol en la HTIC, los cuales están modificando la actitud médica, aunque aún no se refleja en las guías de la Brain Trauma Foundation⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

Previo a la aparición de nuevas guías que modifiquen la actitud terapéutica en la HTIC respecto al tratamiento osmótico, son muchos los estudios que orientan a la indicación de suero salino hipertónico frente a la de manitol, presentando el primero mayor efectividad⁽⁸³⁾.

Hiperventilación. La hiperventilación se puede utilizar para reducir la PIC. Con ella, la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂) disminuye, provocando vasoconstricción cerebral, que a su vez se traduce en una disminución del volumen sanguíneo cerebral (VSC) y la PIC. Sin embargo, la vasoconstricción inducida por la hiperventilación, también puede causar isquemia secundaria y por lo tanto puede empeorar los resultados. La hiperventilación también puede aumentar los niveles extracelulares de lactato y glutamato que contribuyen a la lesión cerebral secundaria⁽⁸⁴⁾.

Por lo tanto, se debe utilizar solo para el tratamiento urgente de la HTIC potencialmente mortal, cuando otras terapias han sido ineficaces o no serían posible utilizarlas en ese momento. Por otra

parte, cuando se utiliza, la PaCO₂ debe normalizarse lo más pronto posible. La hiperventilación leve a moderada puede considerarse en etapas posteriores a las 72 horas tras el TCE, pero siempre evitando PaCO₂ de menos de 30 mmHg⁽⁸⁵⁾.

Sedación. La sedación, e incluso la relajación muscular, es frecuentemente usada en los TCE graves para reducir las demandas metabólicas y evitar la asincronía entre el paciente y el respirador, y consecuentemente la descarga adrenérgica, con lo que la PIC finalmente disminuye. Sin embargo, los fármacos sedantes pueden presentar hipotensión arterial y posterior vasodilatación cerebral, como efecto secundario, lo que puede agravar la hipoperfusión cerebral y elevar la PIC.

El propofol es el fármaco más ampliamente utilizado debido a su corta duración de acción, ya que permite una evaluación neurológica clínica rápida. Aparte de su utilidad debido a sus características farmacocinéticas, el propofol también tiene efectos neuroprotectores⁽⁸⁶⁾. Sin embargo, en recientes metaanálisis se ha comprobado que tanto el propofol como el midazolam tienen efectos similares sobre la mortalidad, reducción de la PIC y aumento de la PPC⁽⁸⁷⁾.

A falta de datos de ensayos clínicos para apoyar el uso de cualquier protocolo específico, el uso de la sedación debe ser individualizado según las circunstancias clínicas específicas y experiencia del clínico en el uso de los distintos fármacos. Se recomienda la monitorización de la PPC para evaluar los efectos un tanto impredecibles de estos agentes sobre la PA y la PIC.

En la HTIC refractaria, el coma inducido por barbitúricos ha sido usado tradicionalmente, sin embargo hay pocos datos para apoyar su uso, como así lo corrobora la colaboración Cochrane⁽⁸⁸⁾.

El Pentobarbital sigue siendo una opción de tratamiento para la elevación de la PIC refractaria a otros tratamientos, según las guías de la Brain Trauma Foundation 2007. Se aconseja la monitorización continua electroencefalográfica, con la infusión de pentobarbital, hasta alcanzar dosis que produzcan un patrón de

supresión de ráfagas. Por otro lado, los barbitúricos en dosis altas a menudo causan hipotensión arterial, que requiere tratamiento con agentes vasopresores, así como otras complicaciones mayores como serían leucopenia y consecuentes infecciones⁽⁸⁸⁾.

Presión de perfusión cerebral. A través de la autorregulación cerebral (ARC)⁽⁸⁹⁾, la vasculatura cerebral mantiene un adecuado flujo sanguíneo cerebral (FSC) a través de una amplia franja (50 a 150 mmHg) de presión arterial media (PAM). La ARC se altera profundamente en alrededor de un tercio de los pacientes con TCE grave. En estos pacientes, un aumento en la PAM puede conducir a una elevación en la PIC debido al aumento del volumen de sangre cerebral e hiperemia, mientras que los descensos en la PAM pueden estar asociados con la hipoperfusión e isquemia.

La optimización del FSC es fundamental en el tratamiento del TCE. No es fácil obtener mediciones continuas a la cabecera del paciente. La PPC, obtenida mediante la diferencia entre la PAM y la PIC, es una medida válida para valorar la adecuada perfusión cerebral.

De acuerdo con las directrices publicadas por la Brain Trauma Foundation en 2007, el objetivo de PPC recomendada es de 60 mmHg, evitando niveles por debajo de 50 mmHg y por encima de 70 mmHg⁽⁹⁰⁾.

Fármacos antiepilépticos. En general, la incidencia de convulsiones postraumáticas (en las dos primeras semanas) es aproximadamente del 6 al 10 por ciento, pero puede llegar hasta el 30 por ciento en los pacientes con TCE grave. Además, algunas series de casos sugieren que alrededor del 15 al 25 por ciento de los pacientes en coma y TCE grave tendrán crisis no convulsivas identificadas en la monitorización electroencefalográfica continua. Sin embargo, el significado clínico de las convulsiones electroencefalográficas clínicamente silentes no está claro, ni si deben ser tratadas o no^(91, 92). El uso profiláctico de fármacos antiepilépticos en el tratamiento agudo de la convulsión postraumática se ha demostrado eficaz para reducir la incidencia de

las crisis convulsivas tempranas, pero no impide el desarrollo posterior de la epilepsia⁽⁹³⁾. La principal razón para realizar profilaxis de las convulsiones tempranas es el riesgo del status epiléptico, el cual tiene una alta tasa de mortalidad en el TCE, además del potencial riesgo de las convulsiones a agravar una lesión sistémica. Las convulsiones recurrentes pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto podrían aumentar la PIC. Otro problema potencial añadido es que las crisis precisan de una demanda metabólica en el tejido cerebral dañado que pueden agravar la lesión cerebral secundaria⁽⁹⁴⁾.

Gestión de la fiebre. El valor de la normotermia terapéutica como factor pronóstico en el TCE es cada vez más aceptada, aunque son necesarios estudios prospectivos más amplios⁽⁹⁵⁾. La fiebre empeora el pronóstico en el TCE, presumiblemente por agravar la lesión cerebral secundaria. Las guías hacen hincapié en el mantenimiento de la normotermia a través del uso de medicamentos antipiréticos, dispositivos de enfriamiento de la superficie o incluso catéteres endovasculares de gestión de temperatura.

Hipotermia inducida. Basándose en su potencial para reducir la PIC, así como para proporcionar neuroprotección y prevenir la lesión cerebral secundaria, se ha usado la inducción de hipotermia en el TCE⁽⁹⁶⁾. La hipotermia inducida ha demostrado ser eficaz en la mejoría de los resultados neurológicos después de la parada cardíaca secundaria a ritmos desfibrilables.

Una revisión sistemática de 22 ensayos controlados aleatorizados de la hipotermia leve a moderada (32 a 35°C) después de un TCE observó una pequeña pero significativa disminución en el riesgo de muerte (RR 0,76; IC 95% 0,60-0,97) o mal resultado neurológico (RR 0.69, 95% IC 0,55 a 0,86) entre más de 1.300 pacientes tratados, pero los beneficios significativos solo se observaron en los ensayos de menor calidad⁽⁹⁷⁾. Otras revisiones sistemáticas y meta-análisis encontraron beneficios similares pero

más dudosos en cuanto al resultado de muerte y el status neurológico, así como un mayor riesgo de neumonía⁽⁹⁸⁾.

La gran variabilidad entre el diseño de los estudios, en la profundidad y duración de la hipotermia, así como en la tasa de recalentamiento, limitan la capacidad de sacar conclusiones de estos estudios.

Dadas las incertidumbres que rodean su uso adecuado, el tratamiento de hipotermia terapéutica debe limitarse a los ensayos clínicos o para pacientes con HTIC refractaria a otras medidas, según la Brain Trauma Foundation, 2007.

Manejo de la glucemia. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se asocian con peores resultados en una variedad de patologías neurológicas, en las que se incluye el TCE grave. En un amplio estudio retrospectivo de pacientes con TCE grave, se ha identificado la hiperglucemia (glucemia ≥ 150 mg / dl) durante la estancia en Medicina Intensiva fue identificado como un factor de riesgo independiente para mortalidad⁽⁹⁹⁾. Estos resultados están relacionados con el agravamiento de la lesión cerebral secundaria, a través de varios mecanismos como el aumento del metabolismo anaeróbico y la acidosis generada, la producción de radicales libres y el aumento de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica.

Sin embargo, a pesar de haber estudiado el valor de un control estricto de la glucosa en los pacientes de cuidados intensivos, no se ha podido objetivar el nivel óptimo de glucemia.

En una serie de casos, mediante microdiálisis cerebral, se encontró que el control estricto de la glucemia se asoció con una reducción de la disponibilidad de la glucosa cerebral y consecuentemente una elevación de la relación lactato/piruvato que, a su vez, se asocia con una mayor mortalidad⁽¹⁰⁰⁾. En la actualidad se necesitan más estudios para aclarar el rango óptimo de glucemia, aconsejándose en la práctica clínica un amplio rango de glucemias de hasta 180 mg/dL como límite superior.

Coagulación. Aproximadamente un tercio de los pacientes con TCE grave desarrollan alguna coagulopatía, que se asocia con

un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cerebrales, peores resultados neurológicos y aumento del número de pacientes fallecidos. La coagulopatía es mediada principalmente por la liberación sistémica de factores tisulares y fosfolípidos cerebrales en la circulación que conducen a la coagulación intravascular diseminada y una coagulopatía de consumo. Debe realizarse un control estricto de los factores de la coagulación tras un TCE y una efectiva corrección.

La aparición de la disfunción plaquetar, así como la activación del endotelio se manifiestan rápidamente en el TCE. Curiosamente, muchos de estos cambios fueron atenuados con el ácido valproico. Estos resultados se suman a la creciente evidencia que indica un efecto protector del ácido valproico después de un traumatismo y sugiere que esto puede ser en parte mediado a través de una atenuación de las vías antes mencionadas⁽¹⁰¹⁾.

Glucocorticodes. El uso de los glucocorticoides en el tratamiento del TCE ha sido muy discutido. La Brain Trauma Foundation en las guías del 2007 contraindica el uso de estos en el TCE, con alto nivel de evidencia, relacionándolos con el aumento de la mortalidad⁽⁵⁵⁾.

Tratamiento neuroprotector. Se ha probado una amplia gama de agentes moduladores de la lesión en el TCE en ensayos clínicos. Hasta la fecha, no hay agentes neuroprotectores o estrategias (incluyendo la hipotermia inducida) que hayan demostrado que produzcan mejores resultados⁽⁶⁷⁾.

Son muchos los agentes estudiados o que siguen siendo estudiados por su posibilidad neuroprotectora en el TCE: la progesterona⁽¹⁰²⁾, la eritropoyetina⁽¹⁰³⁾, el magnesio⁽¹⁰⁴⁾, el oxígeno hiperbárico⁽¹⁰⁵⁾ y la ciclosporina⁽¹⁰⁶⁾ entre otros.

Recientemente, basándose en la aparición de las lesiones secundarias en el TCE y la excitotoxicidad mediada por el glutamato en la patogénesis de este tipo de lesiones, un conocido fármaco, el dextrometorfano (antitusivo central no narcótico) ha sido probado en grupos de ratas, inmediatamente después del TCE, frente a un

grupo control. Se objetivó una significativa disminución del edema cerebral, de los déficits neurológicos así como un incremento de la supervivencia neuronal. Estos efectos fueron correlacionados con un descenso del factor alfa de necrosis tumoral, interleukina 1 beta e interleukina 6 y un incremento del transportador glutamato/aspartato en la corteza cerebral. Estos resultados experimentales ofrecen cierta luz sobre el uso del dextrometorfano como agente neuroprotector tras el TCE, pendiente aún de demostrar su efectividad en humanos⁽¹⁰⁷⁾.

1.2- Neuromonitorización multimodal

En la fisiopatología del TCE se produce el daño primario producido por la energía liberada sobre el parénquima de forma inmediata tras el impacto y posteriormente es seguido por un daño secundario, el cual potencialmente es evitable. El daño secundario se define como aquel que se pone en marcha tras el impacto pero que no se manifiesta hasta pasados los primeros minutos del TCE. Mediante las medidas de neuromonitorización se trata de evitar este daño secundario.

Los sistemas de neuromonitorización cerebral han avanzado de una forma importante en las últimas dos décadas. La medición de la oxigenación y del consumo metabólico-energético cerebral en los TCE han sido los principales objetivos de desarrollo.

1.2.1. Tipos de neuromonitorización

La hipoxia y/o la isquemia tisular son fenómenos frecuentes en los pacientes que han presentado un TCE grave. Variables como la PPC y las técnicas de oximetría yugular ofrecen información indirecta sobre el FSC global. Otros parámetros hemometabólicos como el contenido de hemoglobina (Hb), la saturación arterial de oxígeno (SatO₂) y la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) pueden añadir información sobre la disponibilidad de oxígeno en los tejidos. Sin embargo, ninguna de estas medidas ofrece información directa sobre el grado de oxigenación ni sobre la situación metabólica del tejido cerebral.

Desde hace poco tiempo existe la posibilidad de medir la presión de oxígeno directamente en el parénquima encefálico. Esta nueva variable ofrece una información inmediata, continua y directa sobre el contenido tisular de oxígeno. En estos últimos años las técnicas de microdiálisis también se han adaptado al estudio del metabolismo cerebral, permitiéndonos conocer a tiempo casi real los acontecimientos metabólicos que tienen lugar en el encéfalo de ciertos pacientes neurocríticos.

Por último, sistemas no invasivos como la espectroscopía por infrarrojos nos permiten realizar estimaciones secuenciales del FSC de forma simple y en la cabecera del paciente. El objetivo último de estos nuevos sistemas de monitorización es detectar precozmente situaciones de hipoxia o isquemia tisular para poder corregirlas con un tratamiento adecuado⁽¹⁰⁸⁾.

1.2.2. Monitorización de la presión intracraneal

George Kellie y Alexander Monro trabajaron en Edimburgo a principios del siglo XIX. Monro, estudiando las características del cerebro, determinó en 1783, que este, al igual que otros tejidos sólidos corporales, era incompresible y que la cantidad de sangre que contenía probablemente era invariable o muy poco variable. Igualmente la cantidad de agua o de otras sustancias en efusión de los vasos en situaciones patológicas sería la misma cantidad de tejido herniado que presionaría el cráneo.

Posteriormente, Kellie postuló en 1824 que, si esto era cierto, al remover cualquier cantidad de líquido de dentro del cráneo, inmediatamente este volumen sería ocupado por algún equivalente, o además si se ingresara un volumen adicional, inmediatamente desplazaría alguna parte equivalente⁽¹⁰⁹⁾. El fondo de estas afirmaciones se mantiene todavía válido en nuestros días.

Tras el TCE, pueden aparecer lesiones en el compartimento intracraneal, lesiones que ocuparán un determinado volumen y dado que el volumen global de la bóveda craneal no puede cambiar, un aumento en el volumen de un componente, o la presencia de componentes patológicos, requiere el desplazamiento de otras estructuras, un aumento de la PIC o ambos.

Por lo tanto, la PIC dependerá del volumen y la complianza de cada componente del compartimento intracraneal, una interrelación conocida como la doctrina Monro-Kellie^(110, 111).

En 1911, Quincke describió la primera punción lumbar para disminuir la PIC⁽¹¹²⁾. Sin embargo, no es hasta 1951 cuando se estableció el concepto de medición continua de la PIC en los trabajos realizados por Guillaume y Janny⁽¹¹³⁾.

En 1977 cuando J. Douglas Miller y John Ward publicaron una de las primeras series con correlación entre PIC elevada y pronóstico, encontrando que un 82% de los pacientes con TCE tenía un valor de PIC mayor de 10 mmHg y los que tenían elevaciones de

más de 30 mmHg (16% de los pacientes) presentaban mayor mortalidad o discapacidad⁽¹¹⁴⁾.

Actualmente se cuenta con equipos que hacen posible, a través de manómetros y transductores, obtener lecturas intermitentes y continuas del valor de la PIC. Esta lectura se puede obtener mediante catéteres y sensores ubicados intraventricularmente, intraparenquimatosos o en los espacios sub o epidural.

Fisiología

La elevación de la PIC es una complicación potencialmente devastadora de la lesión neurológica inicial. El manejo adecuado de los pacientes con PIC elevada requiere el correcto conocimiento de la fisiopatología del TCE, el uso juicioso de la monitorización invasiva y la terapia dirigida tanto a la reducción de la PIC como a revertir su causa subyacente.

Se define como HTIC cuando la PIC en adultos es superior a 20 mmHg. En niños los valores serían inferiores.

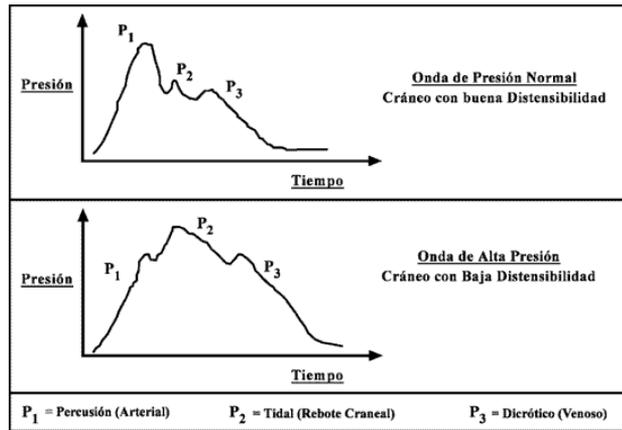
En los adultos, el compartimento intracraneal está protegido por el cráneo, una estructura rígida con un volumen interno fijo de 1400 a 1700 mL. En condiciones fisiológicas, los contenidos intracraneales incluyen los siguientes volúmenes⁽¹¹⁵⁾: 80% el parénquima cerebral, 10% el LCR y 10% la sangre. Estos dos últimos componentes son los únicos capaces de realizar un rápido desplazamiento extracraneal en caso de aumento de presión y por tanto son el principal mecanismo de equilibrio de volumen ante la presencia de una masa intracraneal (hematoma o edema). El componente de líquido extracelular puede cambiar, pero solo patológicamente o en respuesta a un tratamiento⁽¹⁰⁹⁾.

El rango normal de la PIC se encuentra entre 5 y 10 mmHg. Se aceptan como normales valores entre 15 y 20 mmHg, siendo este último el límite para hablar de HTIC.

La onda de presión es pulsátil, y cuando se amplía, nos permite evidenciar varias subondas que suelen ser constantes.

INTRODUCCIÓN

Estas subondas se denominan P1 u onda de percusión (derivada de la pulsación de las arterias intracraneales), P2 u onda tidal (derivada de la capacidad de elastancia cerebral, la cual supera a P1 cuando se pierde la complianza cerebral) y P3 u onda dicrota (generada tras el cierre de la válvula aórtica y derivada del pulso venoso) (Figura 1).



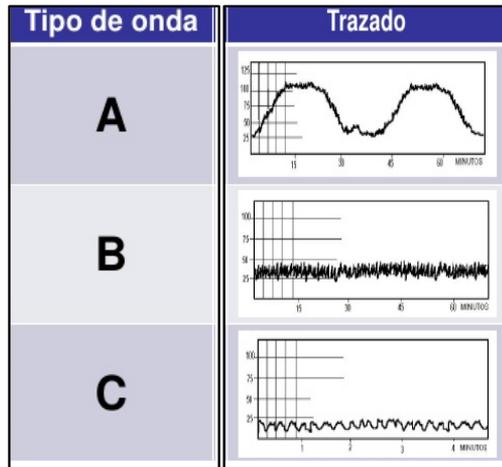
Fuente: Adriana Wegner, Jan Wilhelm, Enrique Darras. Traumatismo encefalocraneano: conceptos fisiológicos y fisiopatológicos para un manejo racional. Rev Chil Pediatr 74 (1); 16-30, 2003.

Figura 1. Ondas de presión intracraneal.

En pacientes con HTIC Lundberg⁽¹¹⁶⁾ describió tres tipos de ondas (Figura 2). Las ondas A (ondas plateau o mesetas) se caracterizan por incrementos sostenidos de la PIC y resolución espontánea al nivel basal y están asociadas a un incremento en el volumen sanguíneo por vasodilatación. Posteriormente Rosner⁽¹¹⁷⁾ las asoció a una respuesta normal compensatoria del cerebro para disminuir la PPC.

Las ondas B corresponden a elevaciones mínimas (10-20 mmHg) de la PIC, que se relacionan con fluctuaciones de la vasodilatación secundarias a las variaciones en la PaCO₂ por los cambios respiratorios. Han sido relacionadas con fases de vasoespasmo.

Las ondas C corresponden a fluctuaciones sinusoidales rápidas, que se corresponden con la presión arterial.



*Fuente: modificado de Youmans, JR. Neurological Surgery. 1996.
Figura 2. Ondas de Lundberg.*

Curvas presión-volumen. Doctrina de Monro Kellie.

Como se ha descrito anteriormente, la relación entre los tres componentes del volumen intracraneal y su respuesta ante la presión se plasman en la denominada curva presión-volumen (Figura 3).



Figura 3. Curva presión-volumen cerebral.

La doctrina de Monro Kellie se refiere a esta relación y hace referencia a que la PIC depende de la variación del volumen de los componentes intracraneanos, por lo que al encontrarse en una cavidad no distensible, un cambio en cualquiera de ellos conllevará un cambio en sentido opuesto del resto de los componentes, para “compensar” los volúmenes.

Por lo tanto, un aumento en el volumen del parénquima cerebral debe compensarse con una disminución en el volumen de sangre y de LCR.

Analizando la curva presión-volumen cerebral (Figura 3), la fase inicial de la curva es casi horizontal, representando la fase cuando la sangre venosa intracraneal y el LCR se empiezan a desplazar a regiones extracraneales para permitir la acomodación de un volumen adicional patológico (hematoma o edema). El LCR se desplaza al espacio espinal. Aquí la expansión dural se da a expensas de compresión de los plexos venosos epidurales. Sin embargo, una vez que las amígdalas cerebelosas obliteran el foramen magno por aumento de volumen, se detiene el proceso de compensación espinal. El volumen venoso cerebral se desplaza lentamente hacia venas extracraneales y solo queda un remanente de sangre arterial intracerebral pero en vasos que han perdido su capacidad de autorregulación.

En 1986, Marmarou describió una forma de medir el volumen de reserva intracraneal a través del denominado índice de presión volumen⁽¹¹⁸⁾. Este índice se calcula a partir de la evaluación del cambio de presión, tras retirar o inyectar rápidamente una cantidad de LCR del espacio espinal. El valor normal de este índice de acuerdo a los estudios en adultos es de 25 mmHg.

Cuando la complianza disminuye, bastan valores mucho menores para incrementar exponencialmente la PIC. Este valor crítico está entre 10 y 13 mmHg⁽¹⁰⁹⁾.

Características técnicas del sistema.

La monitorización intraparenquimatosa, básicamente se realiza por equipos como la fibra óptica de Camino®, el microsensor de Codman® y el catéter de Spiegelberg® y cada uno de ellos tiene principios propios en su funcionamiento.

a) La fibra óptica de la empresa Camino®, puede ser utilizada a nivel intraventricular, subdural o intraparenquimatoso, que es la forma más habitual. La presión es medida en la punta de un catéter de pequeño calibre, de fibra óptica, con un diafragma flexible. La luz es reflejada en el diafragma y los cambios en la intensidad lumínica son interpretados en términos de presión. Una de las ventajas de este método es que para su implante se puede realizar en la Unidad de Medicina Intensiva y es altamente fiable en su precisión. Las desventajas son el coste, que requiere de monitor propio, debe calibrarse antes de su colocación y después ya no puede recalibrarse. Con la nueva tecnología la fibra ya no se fractura y tiene la opción de medir la temperatura cerebral. El monitor mantiene memoria de los registros, que permite establecer tendencias y se puede desconectar para traslado del paciente a exámenes y luego volver a conectar sin necesidad de calibrar. Existe una discreta pérdida de sensibilidad con los días de uso de la fibra, pero que en la práctica clínica no reviste gran importancia⁽¹¹⁹⁾.

Su implante es relativamente fácil, se efectúa una pequeña incisión frontal anterior en el lado de mayor lesión y con el kit del equipo se realiza un minitrépano, se perfora la duramadre, se conecta la fibra al monitor y se calibra a 0, se introduce la fibra 15 a 20 mm en la sustancia blanca y finalmente se fija el sistema y se espera la estabilización de la señal. El monitor permite observar la morfología de la curva y la expresión numérica digital.

b) El microsensor de Codman® es un sensor de presión, sólido, montado en un pequeño estuche de titanio en la punta de un tubo flexible, que lo protege de posibles fracturas por acodamiento, y el transductor posee un microchip de silicio. Puede ser acoplado a cualquier monitor que posea un canal invasivo. Entre sus

desventajas está su costo y que no puede recalibrarse una vez insertado. La técnica de colocación es similar a la fibra óptica y la PIC se puede medir en los distintos compartimentos⁽¹¹⁹⁾.

c) El sensor de Spiegelberg® difiere de los anteriores en que tiene su transductor de presión en el monitor y el catéter tiene en su punta un balón que se llena de aire y el sistema asegura que la presión de aire al interior del reservorio es equivalente a la presión a su alrededor, sea intraparenquimatoso, subdural o intraventricular⁽¹²⁰⁾. Es el único de los sistemas actuales de monitorización de PIC que tiene la capacidad de autocalibrarse cada hora, lo que aseguraría una mayor estabilidad en la información de la PIC.

Indicaciones de monitorización.

En relación al TCE y siguiendo las recomendaciones de las Guidelines for the Management of Severe Head Injury, publicadas por la Brain Trauma Foundation⁽⁵⁵⁾, la monitorización de la PIC debe efectuarse en los pacientes con TCE grave, que se define como la persistencia de una puntuación en la GCS, postreanimación de 8 o menos y con una TC cerebral alterada, con presencia de hematomas, contusiones, swelling, edema, desviaciones de la línea media con compresión de las cisternas basales. También se recomienda la monitorización en la presencia de un TCE grave con un TC normal si presenta dos de las siguientes situaciones al ingreso: edad mayor de 40 años, posturas anormales motoras uni o bilaterales (decorticación o descerebración) o presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.

Las contraindicaciones son relativas; no debe realizarse la monitorización si es posible efectuar un seguimiento clínico. Debe descartarse una coagulopatía siempre previo a la inserción del catéter.

Localización de la monitorización

Hay cuatro principales sitios anatómicos utilizados en la monitorización clínica de la PIC: intraventricular, intraparenquimatosa, subaracnoidea y epidural (Figura 4).

La monitorización no invasiva y metabólica de la PIC también ha sido estudiada, pero el valor clínico de estos métodos no está claro en la actualidad.

Cada técnica requiere un sistema de seguimiento único asociado a su vez a ventajas y desventajas.

Intraventricular.

La monitorización intraventricular se considera el "gold standard" de la monitorización de la PIC. Se implanta quirúrgicamente en el sistema ventricular, fijado a una bolsa de drenaje y transductor de presión con una llave de paso de tres vías. La monitorización intraventricular tiene la ventaja de la precisión, la simplicidad de la medición y la característica única de permitir, para el tratamiento de algunas causas de elevación de la PIC, el drenaje del LCR.

La principal desventaja es la infección, lo cual puede ocurrir hasta en un 20 por ciento de los pacientes. Este riesgo aumenta cuanto más tiempo esté el dispositivo en su lugar. Los cambios de catéter de forma profiláctica no parecen reducir el riesgo de infección^(121, 122).

Una desventaja adicional de los sistemas de monitorización intraventriculares es que aproximadamente el 2 por ciento presentan hemorragias durante la colocación; este riesgo es mayor en los pacientes con coagulopatías. Además, puede ser técnicamente difícil colocar un drenaje intraventricular en un ventrículo pequeño, particularmente en el contexto de un traumatismo y edema cerebral complicado con compresión ventricular⁽¹²³⁾.

Intraparenquimatoso.

Los dispositivos intraparenquimatosos consisten en un cable delgado con un transductor electrónico o de fibra óptica en la punta. El dispositivo más utilizado es el sistema Camino® de fibra óptica.

Estos sensores pueden ser insertados directamente en el parénquima cerebral a través de una pequeña craneotomía.

Las ventajas incluyen la facilidad de colocación y un menor riesgo de infección y hemorragia, menor del 1 por ciento, que con los dispositivos intraventriculares⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾.

Las desventajas incluyen la incapacidad para drenar LCR para fines de diagnóstico o terapéuticos y la posibilidad de perder precisión al paso de varios días, ya que el transductor no se puede recalibrar después de la colocación inicial. Además, hay un mayor riesgo de fallo en el sensado, debido al complejo diseño de estos sensores.

La fiabilidad de los dispositivos intraparenquimatosos ha sido objeto de debate. Un grupo se encontró sólo una pequeña deriva (1 mmHg) en un grupo de 163 pacientes⁽¹²⁷⁾; sin embargo, un segundo informe encontró que las lecturas variaron más de 3 mmHg en más de la mitad de los 50 pacientes estudiados⁽¹²⁸⁾.

Subaracnoideo.

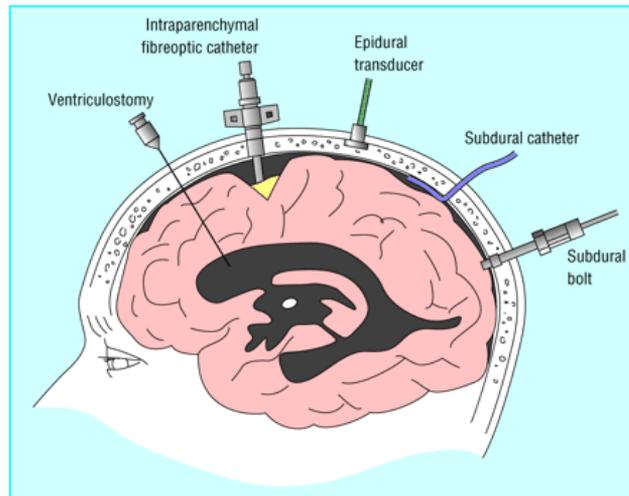
Los catéteres de monitorización subaracnoideos son sistemas de fluidos dentro de un tornillo hueco, que transmiten presiones. Son colocados a través del cráneo junto a la duramadre. La duramadre es punzada permitiendo que el LCR se comuniqué con la columna de fluido y el transductor. El sensor subaracnoideo más comúnmente utilizado es el catéter de Richmond, existiendo muchos más modelos.

Estos dispositivos tienen bajo riesgo de infección y de hemorragia, pero es muy frecuente la obstrucción, perdiendo la fiabilidad de la medición, por lo que rara vez se utilizan⁽⁵⁵⁾.

Epidural.

Los sensores epidurales contienen transductores ópticos en íntimo contacto con la duramadre, después de pasar a través del cráneo. Presentan mucha inexactitud, ya que la duramadre ejerce de amortiguador de la presión transmitida al espacio epidural. Son de utilidad clínica muy limitada^(55, 129). Su utilidad prácticamente se limita al tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática,

coagulopáticos, complicados con edema cerebral. En esta patología, el uso de estos catéteres se asocia con un riesgo significativamente menor de hemorragia intracerebral (4 frente al 20 y 22 por ciento para intraparenquimatosos y dispositivos intraventriculares, respectivamente) y hemorragia fatal (1 frente al 5 y 4 por ciento, respectivamente)⁽¹³⁰⁾.



*Fuente: Intensive Care in Neurology and Neurosurgery : Pathophysiological Basis for the Management of Acute Cerebral Injury
Godoy, Daniel Agustín; SEEd; Torino, ITA (February 2013).
Figura 4. Localización de la monitorización de la PIC*

1.2.3. Monitorización de la oxigenación cerebral

El cerebro representa solo el 2-3% del peso corporal total pero su actividad supone el 25% del gasto energético total, y a ella va destinado el 20% del gasto cardiaco. Sus elevadas demandas metabólicas así como su incapacidad para almacenar glucosa (su principal sustrato energético), oxígeno o moléculas fosfatadas de elevada energía explican su dependencia total de un aporte continuo de sustratos a través del flujo sanguíneo que permita asumir esta demanda⁽¹³¹⁾.

1.2.3.1. Saturación yugular de oxígeno

La saturación yugular de oxígeno (SjO₂) refleja el balance entre el consumo cerebral y la disponibilidad de oxígeno en el encéfalo. Es un método de monitorización sencillo, aplicable en la cabecera del paciente, mínimamente invasivo, que puede ser continuo o intermitente, de bajo coste y con escasas complicaciones. Por otra parte, refleja el estado metabólico global del encéfalo, y como tal, es incapaz de percibir variaciones regionales de disponibilidad y consumo de oxígeno, lo que limita su uso en patologías focales.

La SjO₂ fue descrita inicialmente en 1942 por Gibbs. Su importancia radica en que es un marcador de la relación entre la tasa de metabolismo cerebral de oxígeno (TMCO₂) y FSC. En condiciones normales, el FSC se mantiene constante tanto global como localmente, a pesar de los amplios cambios en diferentes variables fisiológicas. Este fenómeno se conoce como ARC.

En condiciones de daño cerebral agudo, los mecanismos de ARC se encuentran alterados y se objetiva un desacople entre TMCO₂ y FSC, que se refleja en la diferencia entre el contenido arterial y yugular de oxígeno (D (a-y) O₂).

Para calcularlo, es preciso recurrir a la fórmula de la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno:

$$D (a-y) O_2 = 1.34 \times Hb \times (SatO_2 - SjO_2/100) + 0.0031 \times (PaO_2 - PyO_2)$$

Una D (a-y) O₂ disminuida se observa en situaciones de perfusión de lujo, mientras que valores elevados reflejan situaciones de isquemia.

Otra variable estudiada por Julio Cruz y col., se denominó “Coeficiente de Extracción de Oxígeno” (CEO), que se calcula como la diferencia entre SatO₂ y SjO₂. El argumento para la introducción de esta variable es que los cambios en la extracción de oxígeno son representados por las modificaciones en las diferencias de saturación de la oxihemoglobina arterio-yugular. El valor normal del CEO es de 24-42%⁽¹³²⁾.

Por otro lado en la SjO₂, en un paciente con TCE grave, son considerados normales valores entre 50–70%, considerándose hiperemia cuando se encuentra por encima de 70%, e isquemia cuando se halla por debajo de 50%.

Aspectos técnicos

El bulbo yugular es una dilatación de la vena yugular que se ubica en la base del cráneo. El drenaje venoso de cada vena se compone en un 70% de sangre venosa ipsilateral y en un 30% de sangre venosa contralateral. Un 2 a 3% de la sangre venosa tendría un origen extracerebral según diferentes estudios.

El sitio de colocación del catéter para la monitorización de la SjO₂ sigue siendo motivo de debate: existe consenso en colocarlo ipsilateral a la lesión en pacientes con lesiones focales o en la vena yugular dominante para aquellos pacientes con patología difusa del SNC⁽¹³³⁾.

Para su canalización se utiliza la técnica de Seldinger. La colocación correcta del catéter se debe confirmar con una radiografía lateral de cráneo. La punta del mismo debe ubicarse justo por delante de la apófisis mastoides o por encima del espacio intervertebral C1-C2. El catéter debe permanecer permeable por medio de una infusión a bajo flujo de solución fisiológica con heparina sódica y lavados intermitentes.

El catéter puede utilizarse para extracciones puntuales de sangre venosa yugular para análisis por cooximetría. También se puede utilizar un catéter de fibra óptica que proporciona información en tiempo real del valor de saturación.

La desventaja en este caso depende de la correcta calibración del método.

Efectos adversos y limitaciones

En un estudio observacional sobre 44 pacientes con patología neurológica aguda, se estudió la incidencia de complicaciones relacionadas con el catéter en el bulbo yugular. Se evidenció una baja tasa de complicaciones, entre ellas punción carotídea en la colocación (2.5%), colocación torácica del catéter (0.02%), hematoma en sitio de punción (0.02%). No se reportaron episodios de bacteriemia asociados al catéter. Se observó una alta incidencia de trombosis no oclusiva y asintomática (40%, 95% IC 19-61%)⁽¹³⁴⁾.

Por otra parte, las estructuras de la fosa posterior drenan escasamente en las venas yugulares, por lo que la SjO_2 es un mal marcador del estado metabólico del cerebelo y el tronco del encéfalo.

Traumatismo craneoencefálico

Como hemos comentado previamente, tras el TCE es habitual que ocurran alteraciones en la circulación sanguínea cerebral que condicionarán la aparición de isquemia posttraumática.

En 1997, Martin y col. describieron las fases de la hemodinamia cerebral por medio del estudio de 125 pacientes con TCE grave cerrado. Estos autores encontraron una primera fase, de 24 horas de duración post TCE, que se caracteriza por presentar disminución tanto del FSC como de la $TMCO_2$, con $D(a-y) O_2$ dentro de rango normal. A esta fase se la llamó de hipoperfusión.

La segunda fase, que aparece entre el primer y el tercer día post TCE, se caracteriza por presentar un aumento del FSC con

TMCO₂ todavía disminuida, y velocidades medias por Doppler aumentadas para la situación metabólica de los enfermos, se la denominó hiperemia.

La tercera fase aparece entre los días cuarto y decimocuarto, caracterizada por el regreso del FSC y TMCO₂ a valores normales, que se asume por recuperación de la autorregulación. A esta fase se le llamó de vasoespasmo, ya que presenta velocidades medias elevadas, con Índice de Lindegaard elevado.

Se ha observado que tanto la presencia de episodios de desaturación como valores elevados de SjO₂ se correlacionan con mal pronóstico y evolución⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾.

Por otro lado, Cruz y col. estudiaron la relación entre el valor de CEO en una etapa temprana (2-8 horas post TCE) y el resultado neurológico en 205 pacientes con TCE grave y edema cerebral difuso. Observaron que aquellos pacientes con CEO normal o elevado presentaban los mejores resultados neurológicos a largo plazo. El autor concluye que la capacidad del encéfalo de aumentar la extracción de oxígeno en una etapa temprana post TCE es un signo de viabilidad y de ARC conservadas⁽¹³⁹⁾.

Toda la información obtenida de la SjO₂ debe correlacionarse con el valor de otras medidas de neuromonitorización como serían Presión tisular de oxígeno cerebral (PtiO₂), PIC, PPC, etc., lo cual permitiría una mejor interpretación de los resultados obtenidos así como una mejor comprensión de la fisiopatología, con la finalidad de dirigir adecuadamente el tratamiento.

Conclusiones

La SjO₂ puede utilizarse en diferentes patologías. Su mayor utilidad es en el TCE. Tanto los episodios de desaturación como la presencia de hiperemia con HTIC se relacionan con un mal pronóstico, por lo tanto, es imprescindible conocer el valor de SjO₂ en cada paciente durante la evolución de la enfermedad. El tratamiento de los valores anormales podrían reflejarse en un mejor resultado neurológico a largo plazo.

A pesar de esto, y debido a que la mayoría de los estudios sobre SjO_2 fueron hechos en pocos pacientes, o presentan diferencias en la confección de los mismos, es recomendación Clase III utilizar el valor de SjO_2 de 50% como umbral de tratamiento en pacientes con TCE⁽⁵⁵⁾.

1.2.3.2. Monitorización de la Presión tisular de oxígeno cerebral

La cuantificación de la $PtiO_2$ en el cerebro se realiza a partir de la introducción en el parénquima encefálico de un catéter de pequeño calibre y sensible al oxígeno. A pesar de que en el tejido metabólicamente activo existen gradientes en la concentración de oxígeno entre los compartimentos vascular, extra e intracelular⁽¹⁴⁰⁾, se asume que los sensores de $PtiO_2$ proporcionan valores promedio de las concentraciones de oxígeno de todos estos compartimentos, y que su lectura final corresponde a la presión parcial de oxígeno al final del circuito capilar⁽³⁵⁾.

En el ámbito clínico, la monitorización multimodal aplicada a los pacientes neurocríticos ha objetivado que la $PtiO_2$ es un parámetro extremadamente sensible, cuya información precede a la que ofrecen otros sistemas de monitorización. Valores bajos de la $PtiO_2$ indican que existe una hipoxia tisular y pueden ayudar a individualizar las maniobras terapéuticas y a valorar su efectividad.

Son muchos los factores implicados en la disponibilidad real de oxígeno en el parénquima cerebral, así dependería de la PaO_2 , contenido hemático de hemoglobina y afinidad de esta por el oxígeno, número de membranas celulares y de las características del espacio extracelular⁽¹⁴¹⁾.

Características técnicas del sistema

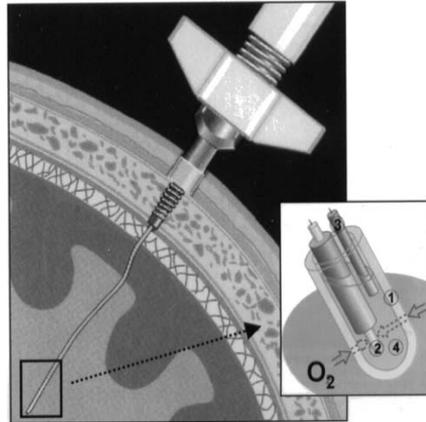
El sistema Licox® (GMS, Kiel-Milken-dorf, Alemania) utiliza una modificación de un electrodo polarográfico convencional de tipo Clark.

Los sensores Licox determinan la presión media de oxígeno tisular en un área de 14 mm², promediando los valores de las

presiones arteriolar, capilar, extracelular, intracelular y venosa. El sistema está especialmente diseñado para ser introducido en la sustancia blanca a través de un tornillo roscado (Figura 5). El catéter se introduce unos 25 mm por debajo de la duramadre y queda ubicado en la sustancia blanca subcortical.

El extremo intracraneal del catéter se encuentra recubierto de una membrana de polietileno que permite una difusión libre de oxígeno desde el tejido al catéter.

A unos 4-5 mm del extremo intracraneal del catéter se encuentra el "revoxodé", que es donde tienen lugar las reacciones de óxido-reducción que permiten realizar la medición de la P_{TiO_2} . En su interior se encuentran un cátodo de oro y un ánodo de plata, inmersos en una solución electrolítica (Figura 5). Las moléculas de oxígeno difunden hacia el interior del catéter, produciéndose una reacción reversible en el cátodo, en la que el oxígeno se combina con agua y se forman iones OH^- ($O_2 + 2H_2O + 4e^- \rightarrow 4OH^-$). A partir de estas reacciones se genera una corriente eléctrica que será detectada por un voltímetro. La señal eléctrica se digitaliza y aparece transformada en un valor numérico en el panel frontal del monitor⁽¹⁰⁸⁾.



Fuente: Poca MA y cols. *Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical patient: brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy.* *Neurocirugía* (108). 2005;16(5):385-410.

Figura 5. Esquema del sensor PtIO₂. Ampliación de "revoxode", 1: membrana permeable al oxígeno; 2: cátodo de oro; 3: ánodo de plata; 4: solución hidroelectrolítica.

Fisiología

La PtiO₂ es la presión parcial de oxígeno en el espacio extracelular cerebral. Es un parámetro de oxigenación cerebral que refleja el equilibrio entre la perfusión cerebral, la difusión del oxígeno en el tejido cerebral y el consumo celular de oxígeno. Puede presentar valores bajos o patológicos (hipoxia cerebral) en presencia de cifras de PIC y de PPC normales^(142, 143).

Sigaard-Andersen⁽¹⁴⁴⁾ describe el fundamento fisiopatológico de los diferentes tipos de hipoxia tisular, realizando una clasificación de los distintos tipos, validada en la práctica clínica:

1.- Hipoxia isquémica secundaria a disminución del gasto cardiaco o del flujo sanguíneo cerebral.

2.- Hipoxia por baja extractividad de oxígeno, cuyas causas pueden ser: *Hipoxia hipoxémica*, debida a una PaO₂ baja. *Hipoxia anémica*, secundaria a concentración efectiva de hemoglobina baja. *Hipoxia por alta afinidad*, en la cual una afinidad elevada de la hemoglobina por el oxígeno se refleja en un valor bajo de la p50 en la gasometría arterial (la p50 es la PaO₂ a la cual está saturada de oxígeno el 50% de la hemoglobina) y tiene lugar en aquellas

circunstancias en las que la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza hacia la izquierda.

3.- Hipoxia por shunt, la cual ocurre en las circunstancias de cortocircuito arteriovenoso.

4.- Hipoxia por disperfusión, por aumento en la distancia desde el eritrocito hasta la mitocondria (por swelling endotelial, por edema perivascular, intracelular o intersticial, por colapso de los capilares por presión u obstrucción por microembolia).

5.- Hipoxia citotóxica, la cual ocurre en los casos en que diversos agentes tóxicos inhiben la actividad enzimática de los citocromos, necesaria para la reducción del oxígeno en la mitocondria.

6.- Hipoxia por desacoplamiento, condición en la que determinados agentes, algunos terapéuticos, interfieren el acoplamiento entre la reducción del oxígeno en la mitocondria y la generación de Adenosín trifosfato (ATP).

7.- Hipoxia hipermetabólica, en aquellas situaciones en las que el incremento en la hidrólisis de ATP no se ve equilibrado por un incremento en la síntesis de ATP (entre las causas de un aumento en la hidrólisis de ATP se encuentran la hipertermia y aquellas circunstancias en las que se incrementa el requerimiento energético por actividad muscular).

Apoyándonos en esta exhaustiva descripción de hipoxia tisular es fácil inferir que existe una multitud de factores que podrían explicar un valor bajo de P_{tiO_2} . En la práctica clínica, la hipoxia isquémica por una elevada PIC o una PPC insuficiente es la más frecuente⁽¹⁴⁵⁾.

Neuromonitorización. Recomendaciones

Según las últimas guías de tratamiento del TCE grave elaboradas por la Brain Trauma Foundation, la PIC debería monitorizarse en todos los pacientes potencialmente recuperables, con TCE grave (puntuación menor de 9 en la GCS tras la resucitación) y con imágenes patológicas en la TC, entendiendo

estas como presencia de hematomas, contusiones, edema, herniación o compresión de las cisternas basales (nivel II)⁽⁵⁵⁾.

En estas mismas guías se recoge, con un nivel de recomendación III, la monitorización de la PIC en pacientes con TCE grave y TC normal si además se cumplen al menos 2 de las siguientes circunstancias: edad mayor de 40 años, respuesta motora patológica uni o bilateral y tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg.

También con nivel III se recoge la recomendación de monitorizar la SjO_2 o la $PtiO_2$, puesto que valores inferiores al 50% en la SjO_2 o inferiores a 15 mmHg en la $PtiO_2$ se consideran umbrales de tratamiento⁽⁵⁵⁾.

En el año 2008, la sección de Cuidados Neurointensivos y Medicina de Emergencia (NICEM) de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) promovió la elaboración de un documento de consenso sobre neuromonitorización en cuidados neurocríticos⁽⁸⁹⁾.

En este documento, se admite que la evidencia es «suficientemente buena» para recomendar la monitorización de la PIC en pacientes con traumatismos graves, en los que exista elevado riesgo de padecer hipertensión endocraneal. En concreto, su recomendación se centra en aquellos pacientes potencialmente salvables, con TCE grave y TC patológica.

En lo referente a la monitorización de la $PtiO_2$, el documento reconoce que existe una base fisiológica verosímil y suficientemente sólida para indicar que esta medida es una herramienta útil para el manejo de pacientes con TCE y hemorragia subaracnoidea, apoyándose en el hecho de que la monitorización de la $PtiO_2$ puede detectar cambios en la oxigenación cerebral que pueden pasar desapercibidos con el uso de sistemas de monitorización más globales como la SjO_2 o la diferencia arterioyugular de oxígeno⁽¹⁴⁶⁾.

Implante del catéter

A través de una pequeña craneostomía, se fija un tornillo roscado en la calota craneal. El tornillo sujeta el introductor del sensor, cuya misión es realizar un pre-trayecto en el parénquima encefálico, lo que facilita el paso del fino catéter de oximetría y permite mantenerlo en una posición correcta. En función del diámetro del tornillo (entre 3,0 y 5,3 mm) y del número de “luces” del introductor, a través de un único soporte pueden introducirse uno, dos o tres sensores. Esta maniobra permite una monitorización multimodal (PtiO₂, temperatura, PIC o microdiálisis) con un mínimo riesgo para el paciente.

La monitorización con sensores de PtiO₂ constituye una técnica segura, con un bajo índice de complicaciones derivadas del procedimiento de colocación. El daño local es poco relevante, así como el riesgo de infección. Pueden aparecer pequeñas colecciones hemáticas relacionadas con la punta del catéter, pero esto no ha tenido ningún tipo de repercusión sobre la patología de base⁽¹⁰⁹⁾.

Colocado el sensor, se introduce la tarjeta en la ranura del monitor y este solicita de forma automática que se establezca la conexión entre el cable del monitor y el sensor.

Localización del catéter

Dado que la monitorización con este tipo de dispositivo es local, existe controversia en la literatura sobre el lugar idóneo para que refleje de una forma lo más generalizada posible el estado de la oxigenación cerebral.

Sin haber evidencia, hay un alto grado de consenso: teniendo en cuenta que el objetivo principal es la detección precoz de la hipoxia tisular, en las lesiones difusas se recomienda colocar el catéter en territorios limítrofes de irrigación de las arterias cerebrales anterior y media a nivel del lóbulo frontal, habitualmente en el hemisferio derecho. En el caso de existir lesiones focales, el catéter debería ubicarse en la zona de penumbra de la lesión, es decir, en la región tisular que rodea al hematoma o contusión cerebral⁽¹⁰⁹⁾.

Valores “normales” de la PtiO₂

El rango de “normalidad” o de referencia para la PtiO₂ en el cerebro no está todavía plenamente establecido. En general, se considera que los valores normales de la PtiO₂ se sitúan entre los 15 y 30 mmHg, aunque algunos autores afirman que en los TCE el rango superior debería ser más elevado.

Valores de PtiO₂ por debajo de 15 mmHg indicarían la existencia de una hipoxia tisular que, según algunos autores, puede ser moderada (entre 15 y 10 mmHg)^(147, 148) o grave (por debajo de los 10 mmHg)⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾.

Presión tisular de oxígeno: utilidad como guía de tratamiento

Los valores normales de PIC o PPC no aseguran una adecuada oxigenación cerebral. Pero no existe consenso acerca del valor «normal» de la PPC. El más comúnmente utilizado y el recomendado por la Brain Trauma Foundation es de 60 mmHg⁽⁵⁵⁾; este objetivo puede ser correcto en algunos pacientes, pero para otros puede ser insuficiente y podrían necesitar PPCs en torno a 70 mmHg, o incluso más.

Existen trabajos en los que se registran valores de PtiO₂ en rango hipóxico con valores de PPC de 60-70 mmHg e incluso en algunos con PPC superiores a 70 mmHg. En algunos de ellos se han documentado cifras de PPC > 60 mmHg durante cerca del 50% del tiempo de hipoxia cerebral. La monitorización de la PtiO₂ podría facilitar la optimización de la PPC, buscando un objetivo individualizado para cada paciente. De hecho, algunos autores solo han encontrado una asociación de PPC baja con pronóstico desfavorable, si coexistía una PtiO₂ baja.

Elevar la PPC de 60 a 70 mmHg puede ser una estrategia para mejorar la oxigenación cerebral en casos de hipoxia tisular cerebral, una vez descartadas otras causas de hipoxia no isquémica, pero es necesario tener en cuenta que las medidas terapéuticas necesarias para elevar la PPC no están exentas de riesgos. El tratamiento intensivo mediante repleción de cristaloides o

el uso de fármacos vasoactivos se ha asociado a un incremento de las complicaciones respiratorias y cardiovasculares⁽¹⁵²⁻¹⁵⁷⁾, y podría contribuir también a un posible agravamiento del edema cerebral; de ahí el interés en que el abordaje terapéutico sea lo más individualizado posible.

Por otra parte, existen estudios que han demostrado que la información obtenida mediante la monitorización de la PtiO₂ precede en algunas horas a la ofrecida por otros métodos; en paralelo, otros trabajos han documentado cambios metabólicos indicativos de disfunción celular antes que aparezcan incrementos de la PIC. Así, se podría contar con una interesante ventana terapéutica, que nos permitiese adelantarse y evitar que llegaran a presentarse eventos potencialmente deletéreos.^(153, 154, 156, 158, 159)

1.2.4. Microdiálisis cerebral

Las técnicas de microdiálisis ofrecen información directa sobre diversos aspectos metabólicos del tejido estudiado: disponibilidad de sustratos como la glucosa y producción de diversos metabolitos y neurotransmisores.

La aplicación de estas técnicas al estudio del encéfalo se inició en la década de los sesenta, utilizándolas en animales de experimentación.

Posteriormente, en 1972 fue cuando se adaptó al encéfalo humano y se inició su uso⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾.

Actualmente, la microdiálisis se está extendiendo progresivamente como un sistema más de monitorización en los pacientes neurocríticos, ofreciendo información metabólica complementaria a la habitual neuromonitorización.

Fundamentos y objetivos

Desde un punto de vista conceptual, la microdiálisis es una técnica basada en el principio del intercambio de solutos a través de una membrana semipermeable, que emula el funcionamiento de un capilar y cuyos objetivos básicos son: 1) monitorizar la disponibilidad tisular de diferentes metabolitos, 2) monitorizar los elementos liberados por las células y 3) monitorizar las consecuencias celulares de la hipoxia-isquemia tisular.

La membrana semipermeable se encuentra en el extremo distal del catéter de microdiálisis y a su través se intercambian solutos entre una solución de composición conocida y el líquido contenido en el espacio extracelular. El análisis del microdializado obtenido permite cuantificar diversos metabolitos derivados de rutas metabólicas fisiológicas o productos que se producen como resultado de una lesión tisular.

Uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de los pacientes con un TCE grave es la prevención de lesiones cerebrales

secundarias, de aquí la importancia de poder realizar una detección precoz de la isquemia tisular cerebral.

En el encéfalo, la colocación de un catéter de microdiálisis permite el análisis y cuantificación de los cambios que se producen en diversos metabolitos “energéticos” como: lactato, piruvato, adenosina, inosina o hipoxantina. También permite estudiar la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores (glutamato, aspartato, taurina, GABA...) o la liberación de productos de degradación tisular (glicerol).

Además, la información obtenida por los catéteres cerebrales debe contrastarse con la información proporcionada por un catéter adicional colocado en el tejido subcutáneo. Este último aporta información sobre el metabolismo sistémico⁽¹⁶³⁾.

Aspectos metodológicos de la microdiálisis cerebral

Los catéteres de microdiálisis (CMA-70®, CMA Microdialysis, Estocolmo, Suecia) son elementos flexibles, de pequeño diámetro, que contienen una doble luz y en cuyo extremo se sitúa una membrana semipermeable. A través de esta membrana se produce el paso de pequeñas moléculas, que difunden libremente a favor de un gradiente osmótico. La luz interna del catéter contiene una solución libre de las moléculas a estudiar (solución Ringer sin lactato o suero salino isotónico). Cada uno de los catéteres necesarios (cerebral y sistémico) se acopla a una bomba de infusión continua (CMA-106®, CMA Microdialysis), que infunde la solución a una velocidad constante y predeterminada.

En el extremo distal del catéter, y a través de la membrana semipermeable, se produce un intercambio de solutos de un determinado peso molecular.

El microdializado obtenido contiene moléculas procedentes del espacio extracelular y fluye a través de la luz externa del catéter, recuperándose a través de microviales que se sustituyen periódicamente.

Un equipo analizador portátil (CMA-600®, CMA Microdialysis) analiza el microdializado mediante técnicas enzimáticas y fluorimétricas (urea) y cuantifica los cambios que se han producido en la composición inicial de la solución.

Los metabolitos disueltos en el fluido del espacio extracelular encefálico proceden de los capilares tisulares, de las neuronas y de las células gliales adyacentes. El paso de sustancias al catéter de microdiálisis depende de su peso molecular (la membrana semipermeable del catéter habitual sólo permite el paso de iones y moléculas de peso molecular inferior a 20.000 Daltons), de la velocidad de infusión del fluido de perfusión, de la longitud de la membrana y del coeficiente de difusión de cada sustancia en el tejido a estudiar⁽¹⁶⁴⁾.

La recuperación de un determinado metabolito se define como la concentración de dicho elemento que contiene el microvial dividida por la concentración real en el espacio intersticial, fracción que se expresa en tantos por cientos. La recuperación óptima de todo metabolito debería ser del 100%, es decir: la información proporcionada por el catéter de microdiálisis debería reflejar con exactitud la composición del espacio extracelular.

Metabolitos a determinar: iones, neurotransmisores, marcadores de isquemia y lesión tisular

A pesar de que los catéteres de microdiálisis cerebral permiten la obtención de un gran número de moléculas e iones, en la práctica clínica la monitorización neuroquímica se limita a la cuantificación secuencial de cuatro metabolitos, número máximo que permite el equipo analizador situado en la cabecera del paciente. Con el objetivo de monitorizar marcadores de isquemia cerebral y lesión tisular, la mayoría de los centros realizan microdiálisis seleccionando glucosa, lactato, piruvato y glicerol.

La **glucosa** es el metabolito determinado con mayor frecuencia en las técnicas de microdiálisis. La glucosa constituye el sustrato energético fundamental del encéfalo. Su concentración

extracelular depende de la concentración de glucosa en sangre periférica, del flujo capilar local y de la captación celular. Esta última puede variar cuando el metabolismo celular deriva de una vía aerobia a una vía anaerobia. La utilización simultánea de un catéter de microdiálisis situado en el tejido subcutáneo proporciona una información continua sobre la disponibilidad sistémica de glucosa, información básica para la correcta interpretación de los niveles de glucosa cerebral.

El **lactato** intersticial surge como un metabolito intermedio en la glucólisis aerobia y se genera en grandes cantidades en la glucólisis anaerobia, en un intento de incrementar la producción de ATP a través de una ruta metabólica menos rentable. Por ello, cuando se objetivan niveles elevados de lactato en el encéfalo, éste puede proceder de un incremento del metabolismo aerobio (situación de hipermetabolismo celular), o de una situación de hipoxia tisular, isquémica o no isquémica, en la que la glucólisis es fundamentalmente anaerobia. El diagnóstico diferencial entre estas situaciones, conceptualmente opuestas, puede realizarse con la determinación simultánea de piruvato y el cálculo del **índice lactato/piruvato**. Un incremento de lactato paralelo a un incremento de piruvato, con un índice lactato/piruvato normal, indican una situación de hipermetabolismo celular. En cambio, un incremento de lactato acompañado de un descenso en el piruvato y un aumento del índice lactato/piruvato son indicadores de isquemia tisular⁽¹⁶⁵⁾.

El **glicerol** es uno de los componentes estructurales de la bicapa lipídica de la membrana celular. Situado en la parte más externa de la membrana celular, el glicerol se desprende de esta estructura en situaciones de falta de energía celular, constituyendo un marcador bioquímico de lesión tisular⁽¹⁶⁶⁾. En situaciones de excitotoxicidad, mediadas por liberaciones masivas de glutamato en la hendidura sináptica, o en situación de falta de energía, se producen entradas incontroladas de calcio al interior de la célula. El calcio intracelular activa ciertas fosfolipasas y genera la formación de radicales libres de oxígeno, que son los responsables de los

fenómenos de peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica desestructura la membrana celular, con la consiguiente liberación de ácidos grasos y glicerol.

Sin embargo, y a pesar de los hallazgos anteriores, en el momento actual no está claramente establecido si el aumento de glicerol se asocia a una destrucción de la membrana celular, con muerte secundaria de la célula, o sí bien constituye un marcador de “sufrimiento” celular, con posibilidad de reversión del proceso, sin que se produzca la destrucción de la célula. Además de existir estudios en los que se cuestiona la validez del glicerol como marcador, debido al incremento objetivado en microdiálisis tras maniobras tan simples como la administración de enemas de glicerol⁽¹⁶⁷⁾.

El **glutamato** es la forma ionizada del ácido glutámico y es el neurotransmisor excitatorio fundamental del cerebro humano, además de un perfecto ejemplo de excitotoxina para el cerebro. En los TCE graves existe un incremento de la concentración de glutamato que permanece elevada durante días.

La elevación de glutamato está estrechamente relacionada con el daño cerebral secundario a isquemia global, isquemia focal por vasoespasma o hipoxia por mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los valores de glutamato tienden a normalizarse cuando el paciente mejora. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados al campo terapéutico mediante la administración de antagonista del glutamato no ha probado su eficacia en los trabajos clínicos⁽¹⁶⁸⁾.

Valores de referencia de los metabolitos cerebrales

Uno de los problemas fundamentales de la microdiálisis radica en establecer los valores de normalidad de los diferentes metabolitos. Dada la imposibilidad ética y metodológica de monitorizar a individuos normales, los valores de referencia deben obtenerse a partir de pacientes con patología intracraneal, con las limitaciones que esto supone, realizándose la monitorización, por lo

tanto, valorando los valores tendencia obtenidos.

Localización del catéter. Técnicas de implantación

Al igual que en otros sistemas de monitorización locales, en la microdiálisis cerebral surge el dilema de donde debe implantarse el catéter para obtener la información más útil para el manejo clínico del enfermo. La implantación de un catéter en el tejido “sano” ofrece la posibilidad de monitorizar el tejido con mayores posibilidades de recuperación. Por otro lado, la colocación de un catéter en las áreas de “penumbra”, considerando como tales las zonas adyacentes a las lesiones focales, permiten el seguimiento de regiones cerebrales potencialmente recuperables. Para resolver este conflicto, y de forma ideal, en las lesiones focales deberían implantarse dos catéteres de microdiálisis en el parénquima encefálico, uno en el tejido sano y el segundo en el área de penumbra. En cambio, en las lesiones difusas es suficiente la colocación de un único catéter cerebral.

Para la colocación en el cerebro de los catéteres de microdiálisis, inicialmente se utilizaron técnicas de estereotaxia. Sin embargo, estas técnicas, que pueden ser ideales en ciertos estudios experimentales, constituyen una importante limitación en el contexto clínico de los pacientes neurotraumáticos.

En el momento actual en la mayoría de centros el catéter cerebral se implanta en quirófano, a través de un orificio de trépano con apertura de la duramadre e introducción del catéter bajo visión directa. Con el objetivo de facilitar la colocación del o de los catéteres cerebrales, actualmente es más frecuentemente utilizada una técnica percutánea, muy similar a la que se realiza para la colocación de un sensor de PIC intraparenquimatoso.

Este sistema permite implantar los catéteres de microdiálisis en la propia Unidad de Medicina Intensiva, al igual que el resto de sistemas de monitorización que se implantan en el paciente neurocrítico. Posteriormente es preciso realizar control radiológico para localizar la punta del catéter, es decir la membrana dializante.

Limitaciones y complicaciones de la microdiálisis cerebral

Entre las limitaciones de la microdiálisis cerebral debe citarse el hecho ya conocido de que se trata de un sistema de monitorización local, que puede no detectar acontecimientos metabólicos que tengan lugar en puntos alejados de la localización del catéter.

Además, en función de la duración de la monitorización, se han descrito fenómenos de inflamación local que pueden dificultar el paso de moléculas desde el espacio intersticial al catéter de microdiálisis⁽¹⁶⁹⁾. No obstante, se ha confirmado que este fenómeno no tiene ninguna relevancia clínica durante la primera semana de monitorización⁽¹⁷⁰⁾.

Complicaciones

El índice de complicaciones atribuido a este sistema de monitorización en las diferentes series publicadas ha sido muy inferior al que se asocia a la colocación de un sensor de PIC. Los catéteres de microdiálisis cerebral son extremadamente finos (0,62 mm), lo que reduce al mínimo la posibilidad de lesión cerebral. No se han descrito complicaciones hemorrágicas significativas ni infecciones atribuibles a la microdiálisis cerebral^(171, 172).

La microdiálisis se puede considerar como una técnica muy sensible que puede aportar una información metabólica precoz de la lesión tisular tras el TCE, información que aporta muy superior a cualquier otro sistema de neuromonitorización.

A pesar de que ocupa actualmente un destacado lugar en la investigación de la fisiopatología del TCE, aún no se encuentra extendido su uso en la práctica clínica habitual.

1.2.5. Espectroscopía por infrarrojos

Una de las propiedades de la luz infrarroja (650-1100 nm de longitud de onda) es que es capaz de penetrar varios centímetros en los tejidos humanos. A su paso, esta luz es absorbida por moléculas “cromóforas” como la oxihemoglobina, la deoxihemoglobina y el citocromo-C oxidasa. A partir de una emisión inicial de fotones, un fotodetector analiza la señal luminosa reflejada y cuantifica la luz que ha sido reabsorbida, lo que permite determinar la concentración de determinados cromóforos que contiene un tejido o una muestra biológica.

En el ámbito clínico, esta técnica está ampliamente difundida en el uso de la pulsioximetría periférica. En 1977, Jobsis introdujo la aplicación de este sistema al estudio del encéfalo⁽¹⁷³⁾. No obstante, para poder cuantificar la concentración de oxihemoglobina cerebral, debía solucionarse el artefacto que suponía la absorción de luz infrarroja por parte del cuero cabelludo y de la calota craneal. Esto se consiguió con el uso simultáneo de 2 fotodetectores, situados a diferente distancia de la fuente de luz. El detector más cercano a la fuente luminosa detecta los fotones que provienen de los tejidos superficiales (cuero cabelludo y calota), mientras que el detector más alejado recibe la información global (parénquima encefálico, calota y cuero cabelludo)⁽¹⁷⁴⁾.

En cada unidad de volumen de tejido encefálico, el 70-80% del contenido hemático se localiza en el lecho venoso, por lo que las técnicas de oximetría por espectroscopía ofrecen información esencialmente del contenido del compartimento venoso del cerebro.

Las ventajas de la aplicación de este sistema transcutáneo en la monitorización de la hemodinámica cerebral son evidentes. Se trata de un sistema simple y no invasivo, que puede ofrecer información continua sobre la oximetría cerebral regional.

Sin embargo, a pesar de que la Food and Drug Administration aprobó el uso clínico de este tipo de monitores, en el momento actual todavía existen reticencias para utilizar este sistema de

monitorización de forma exclusiva en las estimaciones del FSC en los pacientes neurocríticos⁽¹⁷⁵⁾.

A parte de las limitaciones de la técnica respecto a otros sistemas de neuromonitorización, la espectroscopía ha presentado en distintos estudios datos preocupantes aplicado a la monitorización de la oximetría cerebral en pacientes en muerte cerebral, objetivando que el monitor ofrecía lecturas que podrían considerarse hasta normales, siendo muy llamativos los datos ofrecidos por el estudio de Schwarz y cols⁽¹⁷⁶⁾.

Estos resultados, que aparentemente invalidan totalmente este sistema de monitorización, han sido justificados por Nemoto y col. al afirmar que en situaciones de muerte cerebral y, por tanto, ausencia de metabolismo celular, existe un secuestro de contenido hemático en los capilares y en el lecho venoso que explicaría las lecturas positivas de las técnicas de espectroscopía por infrarrojos⁽¹⁷⁷⁾.

En contra posición, Robertson y col. realizaron diversos estudios en los que confirmaron que, en presencia de hematomas cerebrales unilaterales, existía una asimetría en la absorción de la luz de una longitud de onda de 760 nm entre ambos hemisferios cerebrales⁽¹⁷⁸⁾. Esta asimetría desaparecía después de la reabsorción espontánea del hematoma o después de su evacuación quirúrgica.

La última generación de estos sistemas de monitorización (NIRO® 500, Hamamatsu Photonics, Corp., Hamamatsu, Japón) utiliza cuatro señales ópticas de diferente longitud de onda (775, 825, 850 y 904 nm), con las que es capaz de distinguir las diferentes moléculas cromóforas y cuantificar el porcentaje de oxihemoglobina⁽¹⁷⁹⁾.

De continuar el desarrollo de estos sistemas, existen muchas posibilidades de que en un futuro próximo puedan sustituir la neuromonitorización invasiva en determinados pacientes.

1.3- Fundamentos fisiológicos

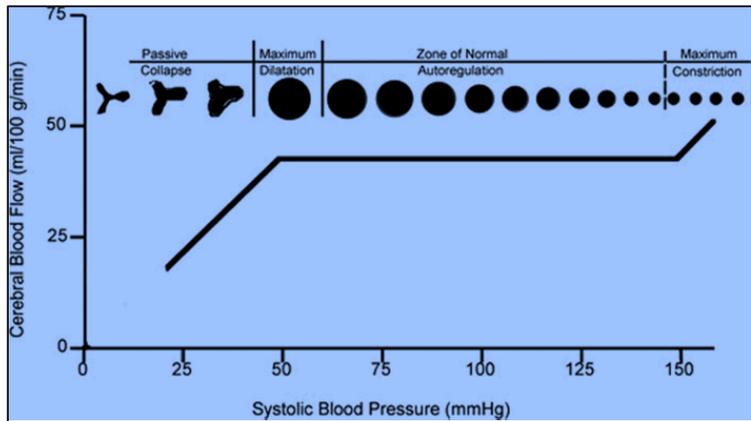
La PPC es la diferencia entre la PAM y la PIC. Por otro lado, el FSC se determina como el cociente de la PPC entre y la resistencia cerebrovascular (RCV).

La RCV (y por lo tanto FSC) se ven afectados por una serie de variables fisiológicas que incluyen desde la PaCO₂, que tiene una relación casi lineal con el FSC dentro del rango fisiológico (la producción de un 2% al 4% de aumento del FSC por cada mmHg de aumento de la PaCO₂), y la TmCO₂ o glucemia, que tienen una relación directa con FSC⁽¹⁸⁰⁾.

En circunstancias normales, el cerebro es capaz de mantener un FSC relativamente constante de aproximadamente 50 ml por 100 g/min. sobre una amplia gama de PPC (aproximadamente desde 60 a 150 mmHg). Este proceso denominado ARC es una premisa fundamental que controla la relación PPC/FSC.

1.3.1. Autorregulación cerebral.

La ARC se puede definir como la capacidad inherente de las arterias para realizar vasodilatación o vasoconstricción en respuesta a los cambios en la PPC, manteniendo así un relativamente estable FSC (Figura 6).



Fuente: Hayden W, Bala V. Cerebral Perfusion Pressure in Neurotrauma: A Review. Anesth Analg 2008;107:979-88.

Figura 6. Gráfica de autorregulación cerebral.

Mecanismos miogénicos, metabólicos y neurogénicos se han relacionado con la capacidad de ARC. Así mismo, la ARC puede llegar a ser alterada o abolida por una variedad de insultos cerebrales que incluyen el TCE, la hipoxemia, la hipercapnia o grandes dosis de gases anestésicos⁽¹⁸¹⁾.

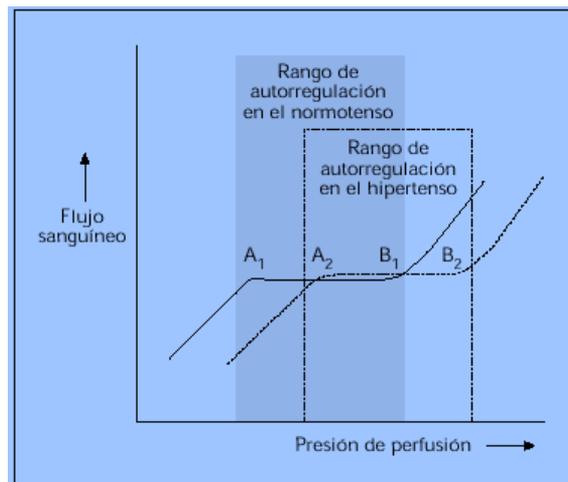
Este no es un fenómeno de todo o nada, es un espectro continuo de la respuesta adaptativa de la RCV a un cambio de la PPC y puede variar de una región a otra.

Por otro lado, dentro de las variantes de la curva, para algunos pacientes, principalmente hipertensos, los valores inferiores se desplazarán hacia la derecha, manteniendo la ARC intacta en límites superiores⁽¹⁸²⁾.

En el hipertenso el valor absoluto del FSC es el mismo que en el normotenso, pues la curva de ARC está desplazada hacia la derecha tanto en lo que respecta al límite inferior como al superior. De este modo, aunque se toleran cifras de presión más elevadas,

disminuye la tolerancia a la hipotensión, que es capaz de determinar hipoxia tisular por disminución de la PPC.

A pesar del fenómeno fisiológico de ARC el aumento sostenido de las cifras de PA, característico de la HTA establecida, comporta una vasoconstricción mantenida en las arteriolas y pequeñas arterias cerebrales que determinará la existencia de cambios estructurales en los vasos y favorecerá la aparición de diversos tipos de lesiones cerebrales. Estos cambios se caracterizan, fundamentalmente, por una hipertrofia de la pared vascular y por una disminución del diámetro interno y externo de los vasos, fenómeno que conocemos como “remodelado vascular”⁽¹⁸³⁾, que implicará una menor capacidad de relajación respecto a las arteriolas normales (Figura 7).



Fuente: Sierra C. *Complicaciones cerebrales en la hipertensión arterial.* *Hipertensión* 2003;20(5):212-25.

Figura 7. Gráfica de autorregulación cerebral en hipertensión arterial.

Todos estos condicionantes hacen de la ARC un mecanismo flexible y ampliamente modificable, con el objetivo de preservar el FSC.

Cuando la PPC disminuye, se dilatan las arteriolas y aumenta el VSC. Al llegar al límite de la ARC se agota la capacidad de

vasodilatación y el FSC decrece pasivamente al descenso de la PPC. Inicialmente se produce un ascenso de la extracción de oxígeno hasta un límite en el que el metabolismo cerebral inicia su descenso. La transmisión sináptica se altera. Más adelante aparece un fallo de la membrana neuronal que conducirá a la muerte celular y el consiguiente infarto cerebral. El desarrollo del infarto depende del grado y la duración de la reducción del flujo. Hasta un cierto nivel de FSC la función neuronal puede recuperarse independientemente del tiempo de duración de la reducción del mismo. A niveles inferiores de flujo, la recuperación es posible si la duración de la isquemia es limitada.

Han sido variados los estudios sobre la ARC que han conseguido un mayor conocimiento de la fisiopatología del TCE y que han apuntado hacia un tratamiento “personalizado” en el TCE.

En esta línea argumental, Czosnyka y colaboradores⁽¹⁸⁴⁾ ya en 1998 objetivaron una relación entre el mal pronóstico en el TCE y la pérdida de la capacidad de ARC. Al mismo tiempo, aportaron nuevos datos a la fisiopatología del TCE, observando como solía estar alterada la ARC en los dos primeros días tras el TCE, además de comprobar la gran variabilidad o asimetría entre los hemisferios cerebrales y la preservación de la ARC.

Steiner y colaboradores⁽¹⁸⁵⁾, siguiendo la misma línea de investigación iniciada cuatro años antes por Czosnyka, inciden con sus resultados en estrategias de tratamiento individualizadas, mediante el cálculo de la PPC óptima para cada individuo por el cálculo del índice de reactividad de presión (PRx), definido por el coeficiente de correlación de Pearson entre PIC y PAM.

En el año 2005, Howells y colaboradores⁽¹⁸⁶⁾ demostraron como la terapia individualizada en función de la preservación de la ARC o la ausencia de esta, y dirigiendo el tratamiento hacia un control de la PPC o un control de la PIC, respectivamente, ofrecía mejores resultados en cada grupo de pacientes con TCE. De este modo, se abría una nueva línea de tratamiento como era el

mantenimiento de una PPC óptima para cada paciente, en caso de mantener intacta la ARC.

En esta línea de investigación se inicia el tratamiento individualizado del TCE, aportando las bases para afirmar que no se tratan los traumatismos sino los distintos cerebros traumatizados.

1.3.2. Flujo sanguíneo cerebral

En condiciones normales, el FSC se mantiene constante tanto global como localmente, a pesar de los amplios cambios en diferentes variables fisiológicas. El FSC mantiene el consumo cerebral de oxígeno del tejido encefálico adaptado al nivel de actividad del organismo.

La vasorreactividad del encéfalo ante cambios en la PaCO₂ difiere del mecanismo anteriormente mencionado, ARC, ya que descensos importantes de la PaCO₂ llevan a una consecuente disminución del FSC, independientemente de la TmCO₂, pudiendo incluso llevar dicho flujo a valores por debajo del umbral de isquemia⁽¹⁸⁷⁾.

Tras una lesión neurológica aguda ocurren diversas alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, la ARC suele estar alterada, lo que predispone al encéfalo a sufrir isquemia secundaria. Por lo tanto, la monitorización del FSC es importante tanto para entender la fisiopatología de la lesión como para orientar la terapéutica.

Para poder interpretar adecuadamente los valores de FSC, es necesario entender la relación fisiológica entre el mismo y la TmCO₂.

El FSC es directamente proporcional a una constante (k), a la PPC y a la cuarta potencia del diámetro vascular (d⁴), y es indirectamente proporcional a la viscosidad sanguínea (n) y a la longitud vascular (l) por ocho (Figura 8).

$$FSC = \frac{k \times PPC \times d^4}{8 \times n \times l}$$

Figura 8. Ecuación de Poiseuille.

De la ecuación se desprende que el principal determinante del FSC es el diámetro vascular, sobre todo a nivel arteriolar. Los cambios en la PPC o en la viscosidad son contrarrestados por un cambio en el diámetro arteriolar, manteniendo el FSC constante (ARC).

Aún no se conoce con certeza cuál o cuáles serían los mecanismos mediadores involucrados en la ARC, aunque se sabe que el endotelio y factores sintetizados por este tendrían un rol preponderante.

La $TMCO_2$ se calcula como el producto entre el FSC y la diferencia entre el contenido arterial y la $D(a-y)O_2$ (Figura 9).

$$TMCO_2 = FSC \times D(a-y)O_2$$

Figura 9. Tasa de metabolismo cerebral de dióxido de carbono.

El valor normal del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) es de 14 mL/dL y el del contenido venoso de oxígeno (CvO_2) es de 7.7 mL/dL, por lo tanto, se considera normal un valor de $D(a-y)O_2$ de 6.3 mL/dL.

El valor normal de la $TMCO_2$ es de 3.2/100 gr. de tejido encefálico/min.

El FSC en un humano adulto despierto es de 50 ml/100 gr. de tejido a una $PaCO_2$ de 40 mmHg.

La $TMCO_2$ varía según la actividad del SNC, disminuye durante el coma o el sueño, y aumenta durante la vigilia, episodios comiciales, fiebre, etc. En condiciones normales, el FSC se adapta a estas variaciones por medio de la ARC, lo que mantiene la $D(a-y)O_2$ constante.

Durante el TCE, los mecanismos de ARC suelen estar afectados, llevando al desacople entre la $TMCO_2$ y el FSC, por lo que la $D(a-y)O_2$ deja de ser constante y se convierte en un marcador del FSC (siempre que la $TMCO_2$ se mantenga constante).

Valores inferiores a 6.3 mL/dL de $D(a-y)O_2$ indican generalmente un FSC que supera a la demanda metabólica (hiperemia o perfusión de lujo), mientras que valores altos de la misma indican FSC inadecuadamente bajo para la $TMCO_2$ (isquemia), lo que refleja el aumento en la extracción de oxígeno por parte del tejido encefálico como mecanismo compensador inicial.

Disminuciones de más del 50% del valor normal del FSC ya no pueden ser compensadas por este mecanismo, por lo que el TMCO_2 se vuelve dependiente del FSC. Este descenso provoca fallos a nivel de la membrana neuronal, disfunción de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, desintegración de las organelas intracelulares y la consecuente muerte celular.

El valor umbral por debajo del cual se desarrolla infarto es de 18 mL/100 gr de tejido/min y puede ser aumentado o disminuido por diferentes situaciones patológicas como terapéuticas.

Métodos de medición del FSC

Se han desarrollado diversos métodos a lo largo de los años para conocer de forma fidedigna el FSC.

El primero fue el método del óxido nítrico, desarrollado en 1945, y se basa en el principio de que la tasa de captación y depuración de un gas inerte difusible es proporcional al flujo sanguíneo.

Posteriormente, se utilizaron radioisótopos de gases inertes, que se administraban por vía inhalatoria, detectándose la radioactividad por sensores extracraneales, lo que permitió conocer más acerca del flujo sanguíneo cerebral regional.

En la actualidad es factible medir el FSC por medio de la TC usando Xenón como contraste. Este método produce un mapa de FSC tanto en áreas superficiales como profundas. Su desventaja es la necesidad de traslado al scanner y los potenciales efectos adversos de dosis importantes de contraste, entre ellos la depresión respiratoria.

Todos estos métodos permiten calcular el valor de FSC de forma intermitente. Existen otras formas de monitorizar el FSC de forma continua, entre ellas la espectroscopía por infrarrojos, aunque solo puede dar información acerca de tejido superficial^(188, 189), de forma invasiva sería mediante catéter de termodilución⁽¹⁹⁰⁾.

Sistemas reguladores del Flujo Sanguíneo Cerebral

El encéfalo dispone de sofisticados mecanismos de regulación para mantener un FSC adecuado, algunos de los cuales son todavía poco conocidos.

1. Regulación metabólica

La idea que la regulación de la circulación cerebral se halla mediada, al menos en parte, por los productos del metabolismo cerebral y que el FSC se ajusta al metabolismo cerebral local, tiene 125 años.

En 1890, Roy y Sherrington⁽¹⁹¹⁾ afirmaron que “los productos químicos del metabolismo cerebral contenidos en la linfa que baña las paredes de las arteriolas del cerebro pueden producir variaciones en el calibre de los vasos cerebrales; en respuesta, el cerebro posee un mecanismo intrínseco mediante el cual su suministro vascular puede variar localmente de acuerdo con variaciones locales de la actividad funcional”.

El mecanismo exacto por el cual se produce el acoplamiento entre el FSC y el metabolismo cerebral sigue ignorándose. Como intermediarios en el proceso se ha pensado en muchos productos metabólicos como la concentración de iones hidrógeno, la concentración extracelular de potasio y/o calcio, los productos del metabolismo de los fosfolípidos de las membranas (tromboxano y algunas prostaglandinas), el aumento de la PaCO₂ o de adenosina. Sin embargo, los datos que apoyan la participación de todos estos mediadores metabólicos son poco concluyentes.

El óxido nítrico también ha sido investigado como mediador del acoplamiento entre el FSC y el metabolismo durante la activación neuronal.

Otra línea de estudios demostraron que la activación del receptor N-metil-D-aspartato puede causar liberación local de óxido nítrico⁽¹⁹²⁾, sugiriendo que la vasodilatación cerebral observada en estos estudios era dependiente de la actividad neuronal mediada por el óxido nítrico.

2. Reactividad al dióxido de carbono

Se define como reactividad al dióxido de carbono, la respuesta del árbol cerebrovascular a los cambios de PaCO₂. El dióxido de carbono es posiblemente el vasodilatador conocido más potente de la circulación en el sistema nervioso central. Por cada 1 mmHg de variación de la PaCO₂, dentro de sus valores normales, el FSC cambia alrededor de 1-2 ml/100 g/min.

En condiciones normales, existe una relación lineal entre el FSC y la PaCO₂ cuando esta oscila entre 20 y 80 mmHg. Fuera de estos límites, el tono cerebrovascular responde menos a los cambios en la PaCO₂. Se piensa que este efecto es secundario a cambios en el pH del LCR y del tejido cerebral.

Debido a que los iones no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica, pero si el dióxido de carbono, los cambios agudos en la PaCO₂, pero no en el bicarbonato, afectan al FSC. Los cambios del FSC producidos como respuesta a una alteración de la PaCO₂ tienen lugar con rapidez, pero no se mantienen durante periodos prolongados de tiempo. Se conoce que el FSC se normaliza en el plazo de 6-8 horas, debido a que el pH del LCR recupera sus valores normales a consecuencia de la salida de bicarbonato. El conocimiento de este hecho es fundamental, puesto que la hiperventilación es frecuentemente utilizada para el tratamiento de la HTIC.

3. Autorregulación cerebral

Como se ha comentado anteriormente, la capacidad que tiene el encéfalo de mantener un FSC constante ante cambios de la PAM o de la PPC en pacientes con patología neurológica aguda se ha denominado ARC.

La ARC juega además un papel protector o baroestabilizador de la microcirculación, específicamente del circuito capilar.

El fenómeno de la ARC tiene como mecanismo responsable la variación de la resistencia vascular arterial y arteriolar del lecho cerebrovascular con la PAM o la PPC. Se han sugerido mecanismos tanto miógenos como metabólicos para explicarla. Los primeros

implican una respuesta intrínseca de las células musculares lisas de las arteriolas cerebrales a los cambios de la PAM o PPC. La teoría metabólica sostiene que las demandas metabólicas determinan el tono arteriolar. Así, cuando la demanda del tejido excede al flujo sanguíneo, la liberación de metabolitos de los tejidos causa vasodilatación e incrementa el flujo.

En individuos normales, el intervalo de la PAM en el que la respuesta reguladora es efectiva, se halla aproximadamente entre 60-140 mmHg (o PPC entre 50-130 mmHg). El proceso es extremadamente eficaz, ocurriendo en segundos⁽¹⁹³⁾. Cuando la PAM es inferior a 60 mmHg (o la PPC es menor de 50 mmHg), la dilatación vascular es máxima pero, incapaz de mantener un FSC constante. En este punto, el FSC desciende pasivamente siguiendo los valores de la PAM.

Durante incrementos agudos de la PAM por encima de los 160 mmHg, o de la PPC por encima de 130 mmHg, la vasoconstricción cede con la consiguiente distensión vascular pasiva; el flujo cerebral se incrementa hasta el punto de provocar disrupciones en la barrera hematoencefálica y formación de edema cerebral (Figura 6).

4. Variaciones en la presión parcial de oxígeno

El FSC es poco sensible a la mayoría de cambios en la PaO_2 a menos que exista hipoxia o hiperoxia (oxígeno hiperbárico). En condiciones de hipoxia el FSC no se afecta hasta que la PaO_2 cae por debajo de 50 mmHg. El FSC se duplica a valores de 30 mmHg, siendo el estímulo vasodilatador máximo cuando la PaO_2 es de aproximadamente 20 mmHg⁽¹⁹⁴⁾. El FSC se incrementa con el desarrollo de hipoxemia severa pero rápidamente revierte con la corrección de la PaO_2 .

Aunque los mecanismos productores de la vasodilatación cerebral durante la hipoxia no se conocen con exactitud, estos podrían incluir un control neural iniciado por quimiorreceptores periféricos y/o efectos hipóxicos vasculares directos mediados por la acidosis láctica⁽¹⁹⁴⁾.

5. Regulación neurogénica

Existen evidencias acerca de la extensa inervación de la vasculatura cerebral. La densidad de la inervación disminuye con el tamaño del vaso y, al parecer, el efecto nervioso máximo es el que se ejerce sobre las arterias cerebrales de mayor calibre. Es probable, por tanto, que el control nervioso tenga mayor importancia en la regulación del FSC en áreas cerebrales extensas que a nivel puramente local.

En dicha inervación participan varios sistemas nerviosos, tanto de origen extracraneal como intracraneal: el sistema colinérgico, el sistema adrenérgico (simpático y parasimpático), y el sistema serotoninérgico⁽¹⁹⁴⁾. Aunque las vías intracraneales son menos conocidas, en modelos experimentales existen bastantes pruebas sobre el origen de la inervación en varios núcleos (locus ceruleus y el núcleo dorsal del rafe).

La evidencia más clara de la importancia funcional de los efectos nerviosos procede de los estudios sobre la ARC del FSC. Así, el shock hemorrágico, en el que existe un estado de hipertensión simpático, provoca la aparición de un FSC menor (a una presión arterial determinada) que el observado al provocar hipotensión mediante fármacos simpaticolíticos. Esto se debe probablemente a que, durante el shock, existe un efecto vasoconstrictor mediado por el sistema simpático que desplaza la curva de ARC a la derecha⁽¹⁹⁴⁾.

6. Viscosidad sanguínea

El determinante más importante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito. En los individuos sanos, probablemente la variación del hematocrito dentro de los márgenes normales (del 33 al 45%) provoca probablemente alteraciones sin importancia del FSC. Sin embargo, sobrepasados estos límites, los cambios pueden resultar más evidentes. Así, en la policitemia vera, el aumento de la viscosidad sanguínea produce un aumento importante de la RCV que, a su vez, es capaz de reducir en un 50% los valores normales del FSC⁽¹⁹⁵⁾.

En la anemia, en cambio, hay una disminución de la RCV y el consiguiente aumento del FSC. Sin embargo, este puede tener su origen no solo en la reducción de la viscosidad, sino también en una respuesta a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El efecto de la reducción de la viscosidad sobre el FSC resulta más obvia en los casos de isquemia cerebral focal, donde probablemente es ya máxima la vasodilatación alcanzada en respuesta a la alteración del aporte de oxígeno. En esta situación, la reducción de la viscosidad conseguida por hemodilución provoca la aparición de aumentos del FSC en el territorio isquémico⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁹⁾.

1.3.3. Presión de perfusión cerebral óptima.

Reactividad de la presión cerebrovascular

Uno de los factores que determina la variabilidad en la respuesta terapéutica es la reactividad de la presión cerebrovascular (RPCV), definida como la respuesta del músculo liso vascular a cambios en la presión transmural, o autorregulación.

Como se ha mencionado anteriormente, y visto desde otro punto de vista, consistiría en el grado de variación de la PIC en relación a la variación de la PAM.

Cuando la RPCV está conservada, la elevación de la PAM desencadenará vasoconstricción con reducción del FSC y de la PIC en 5 a 15 segundos.

En base a este planteamiento, se define como presión pasiva a la variación de la PIC en relación directa con la PAM, (>PAM:>PIC) y presión activa en relación inversa (>PAM:<PIC).

La determinación de la RPCV se realiza mediante el cálculo de la PRx, comentado en anterior sección, coeficiente de correlación cuyos valores oscilan entre +1 y -1.

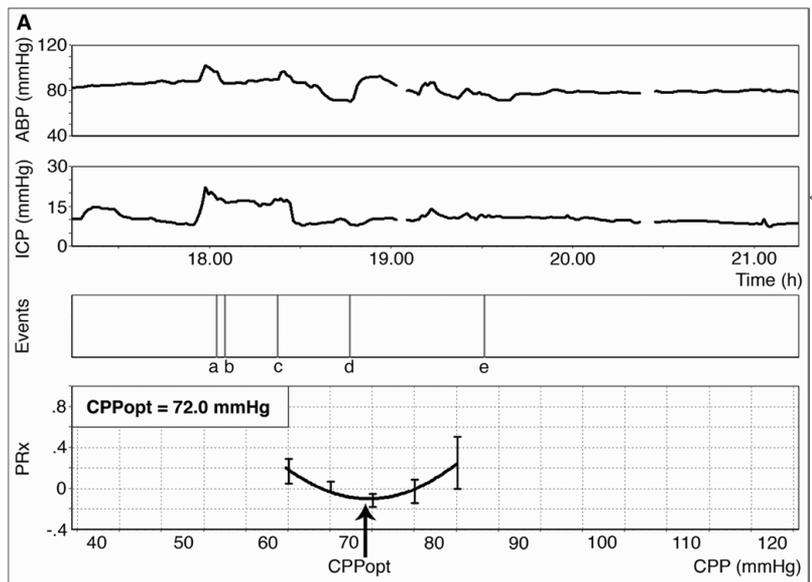
La presencia de valores < 0.2 es indicador de una RPCV conservada, mientras que valores > 0.2 , reflejan ausencia de RPCV y guarda correlación con la evolución clínica y pronóstico del TCE⁽²⁰⁰⁾.

Un estudio basado en un análisis retrospectivo de 114 pacientes evidenció de forma genérica que la RPCV muestra cambios dinámicos cuando la PPC se sitúa entre 60 y 85 mmHg. Los resultados de este estudio son más específicos al establecer que la PPC óptima para cada paciente es el rango de PPC en el que hay variación mínima del valor promedio del índice PRx y cuanto mayor sea la diferencia entre la PPC real y la PPC óptima, peor será el curso evolutivo⁽¹⁸⁵⁾.

Las directrices de la Brain Trauma Foundation 2007⁽⁵⁵⁾ aconsejan un rango determinado de PPC, entre 50 y 70 mmHg en el TCE.

En el año 2012 se realiza un estudio con el objetivo de desarrollar y validar un algoritmo para el cálculo y valoración continua de la PPC óptima, derivado de una ventana de tiempo clínicamente útil de 4 horas.

Durante dicho período se registra la PAM y la PIC (mmHg) y eventos clínicos que puedan interferir. Se realiza un trazado de los valores promedio del índice PRx frente a la PPC asociada, en intervalos de 5 mm Hg generándose la curva PPC óptima, la cual si presenta una curva parabólica, en las barras de error PRx y PPC, el punto más bajo de la curva ajustada corresponderá a la PPC óptima. En caso de no ser posible el trazado parabólico no se puede calcular la PPC óptima⁽²⁰¹⁾ (Figura 10).



Fuente: Weersink CS, Aries MJ, Dias C, Liu MX, Koliás AG, Donnelly J, et al. *Clinical and Physiological Events That Contribute to the Success Rate of Finding "Optimal" Cerebral Perfusion Pressure in Severe Brain Trauma Patients. Crit Care Med. 2015;43(9):1952-63.*

Figura 10. Cálculo de PPC óptima

INTRODUCCIÓN

En este estudio prospectivo de monitorización continua de la PRx para guiar el manejo de la PPC individualizado después del TCE, concluyó que los pacientes con una mediana de PPC cercana a la PPC óptima tenían más probabilidades de tener un resultado favorable que aquellos en los que la mediana de PPC era muy diferente de la PPC óptima. Las desviaciones de la PPC óptima individualizadas eran más predictivas de la medida de resultado de desviaciones respecto a una PPC fija común, como aconseja la Brain Trauma Foundation⁽²⁰²⁾.

JUSTIFICACIÓN



Sandy hook lighthouse. Derek McCrea

2. JUSTIFICACIÓN

2.1- Justificación

Han sido muchos los indicadores pronósticos analizados en el TCE grave, como se han descrito en la introducción, cada uno de ellos con sus ventajas y desventajas, pero sin llegar a ser ninguno de ellos un claro “gold standard” como indicador pronóstico.

El evitar tanto la hipoxia como la isquemia han sido durante años un objetivo común para todos los pacientes con TCE. Uno de los indicadores más validados ha sido el mantenimiento de una adecuada PPC⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾.

Con el conocimiento del papel de la RPCV y de la ARC⁽²⁰⁰⁾, y la relación como factor pronóstico, se objetivó que una “adecuada” PPC puede ser insuficiente con el consecuente daño secundario para determinados pacientes, y en concreto, en las circunstancias en las que esté alterada la RPCV. Además, tampoco existe consenso acerca del valor “normal” de la PPC. El más comúnmente utilizado, y el recomendado por la Brain Trauma Foundation es de 50-70 mmHg⁽⁵⁵⁾.

Con el objetivo de conocer el estado de la RPCV o ARC, de una forma continua y realizar la terapia dirigida para intentar preservar una adecuada PPC, Czosnyka y cols.⁽²⁰⁰⁾ en 1997, mediante el cálculo de correlaciones entre los valores de PIC y PAM, definen la variable PRx, la cual es validada como parámetro para medir el estado de la ARC⁽²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾.

La variable PRx, es un coeficiente de correlación cuyos valores oscilan entre +1 y -1, definiéndose la preservación de la ARC cuando los valores de PRx son inferiores a 0.2⁽²⁰⁹⁾.

En 2010 Jaeger y cols.⁽⁹⁰⁾, mediante el estudio de la ARC por el cálculo del índice de PRx, avanzan de forma importante hacia la individualización del paciente en el manejo de la PPC. En dicho

estudio definen la PPC óptima como la PPC presente en el más bajo índice de PRx.

Si con los estudios anteriores se ha llegado a concretar el manejo de la perfusión cerebral y de forma individualizada, aún se encuentra por “personalizar” el otro importante factor generador de lesión secundaria, como es la hipoxia.

No está todavía plenamente establecido el rango de “normalidad” o de referencia para la PtiO₂ en el TCE.

En general, se considera que los valores normales de la PtiO₂ se sitúan entre los 15 y 30 mmHg, aunque algunos autores afirman que en los TCE el rango superior debería ser más elevado. Valores de PtiO₂ por debajo de 15 mmHg, indicarían la existencia de una hipoxia tisular que, según algunos autores, puede ser moderada (entre 15 y 10 mmHg) o grave (por debajo de los 10 mmHg).

De acuerdo con estos hallazgos y los de otros autores, y en el contexto de los pacientes neurotraumatológicos, uno de los objetivos terapéuticos deberían ser, mantener cifras de PtiO₂ por encima de los 20 mmHg⁽¹⁶³⁾.

Con base en los estudios de Jaeger y cols.⁽²¹⁰⁾, donde afirman que el cerebro es capaz de compensar y controlar las concentraciones suprafisiológicas de oxígeno, principalmente a través de las RCV, siempre que la PRx esté conservada, se plantea la hipótesis que al existir una ARC preservada, en estas condiciones, la PPC óptima es definida como la PPC en el más bajo de los valores de PRx, como ya se ha mencionado.

Una vez descartado en cada paciente que exista una correlación entre los valores de PaO₂ y PtiO₂, y alcanzada la PPC óptima, la PtiO₂ determinada en ese momento se puede denominar como PtiO₂ óptima, ya que representaría las condiciones óptimas de oxigenación cuando los valores de la PPC se consideran óptimos. De esta forma se puede definir una nueva variable con un rango individualizado para cada paciente. Esto es especialmente relevante ya que los valores normales de PIC o PPC, según los aconsejados por las guías de la Brain Trauma Foundation, no aseguran una

adecuada oxigenación cerebral. De hecho, existen trabajos en los que se registran valores de P_{tiO_2} en rango hipóxico con valores de PPC de 60-70 mmHg, e incluso en algunos con PPC superiores a 70 mmHg, y en algunos de ellos se han documentado cifras de PPC superiores a 60 mmHg durante cerca del 50% del tiempo de hipoxia cerebral^(152, 211, 212).

La monitorización de la P_{tiO_2} facilita la optimización de la PPC, buscando un objetivo individualizado para cada paciente. Algunos autores solo han encontrado una asociación de PPC baja con pronóstico desfavorable, si coexistía una P_{tiO_2} baja. Elevar la PPC de 60 a 70 mmHg puede ser una estrategia para mejorar la oxigenación cerebral en casos de hipoxia tisular cerebral, una vez descartadas otras causas de hipoxia no isquémica, pero es preciso recordar que las medidas terapéuticas necesarias para elevar la PPC no están exentas de riesgos, pudiendo contribuir también al desarrollo de posibles complicaciones como el edema cerebral; de ahí el interés en que el abordaje terapéutico sea lo más individualizado posible; especialmente en un proceso tan frecuente, así como con un alto coste socio-sanitario, donde la evolución en el tratamiento ha ido dirigida a conocer su fisiopatología, y con este conocimiento dirigir la terapia en base a la evolución del TCE. Por estas razones se puede considerar obsoleto el planteamiento de un tratamiento cerrado sin adaptarse a la evolución de las lesiones.

Como se recoge en la introducción de este estudio, el cerebro adapta su consumo metabólico a los requerimientos de las diferentes circunstancias, además de cambiar sus condiciones fisiológicas (PPC, PIC, etc) dependiendo de la morbilidad asociada al paciente.

Por tanto la P_{tiO_2} , al ser un requerimiento metabólico más del cerebro, también cambiará en función de la patología basal del paciente, características del TCE y fase evolutiva de este. La determinación de la P_{tiO_2} , en condiciones de ARC conservada y PPC óptima, a la que se denomina " P_{tiO_2} óptima", puede representar las condiciones óptimas de la oxigenación cerebral.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO



Boulevard de Boudin. Peter Graham

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1- Objetivos

- Evaluar, tras el cálculo de la variable PPC óptima, si el mantenimiento del paciente en el rango más cercano a esta es un factor pronóstico predictivo, según la escala GOS (Glasgow Outcome Score)⁽²¹³⁾ a los 6 meses del alta.
- Evaluar, tras el cálculo de la variable PtiO₂ óptima, si el mantenimiento del paciente en el rango más cercano a esta es un factor pronóstico predictivo, según la escala GOS a los 6 meses del alta.
- Evaluar si la asociación de mantener al paciente en el rango de PPC óptima junto con PtiO₂ óptima sería un factor pronóstico predictivo más potente, según la escala GOS a los 6 meses del alta, que cada uno de ellos independientemente.
- Evaluar si en los pacientes de esta serie, que han sido tratados según las recomendaciones actuales de la Brain Trauma Foundation, mantener a los pacientes en el rango normal recomendado por la Brain Trauma Foundation para PtiO₂, frente al cálculo individualizado de una PtiO₂ óptima para cada paciente pudiera subestimar o sobreestimar los requerimientos de oxígeno cerebral.

3.2- Hipótesis de trabajo

- Las características de la población afecta de TCE incluida en este estudio es equiparable a la descrita en la literatura universal.
- El mantenimiento de la neuromonitorización del paciente, en rango de PPC óptima de forma predominante, es un factor pronóstico de buen resultado en la escala GOS a los 6 meses.
- Existe una PtiO₂ individualizada para cada paciente (PtiO₂ óptima) y el mantenimiento de la neuromonitorización del paciente, en rango de PtiO₂ óptima de forma predominante, es un factor pronóstico de buen resultado en la escala GOS a los 6 meses.
- El mantenimiento de la neuromonitorización del paciente, en rango de PPC óptima de forma predominante, asociado al mantenimiento en rango de PtiO₂ óptima predominantemente, es un factor pronóstico de buen resultado en la escala GOS a los 6 meses, mayor que cada uno de ellos individualmente.
- Existe una subestimación en los requerimientos de oxigenación cerebral, según las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation.

MATERIAL Y MÉTODOS



Girl in the greenery. August Macke

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1- Diseño del estudio

El estudio se basa en la colección retrospectiva de los datos de todos los pacientes que han ingresado en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife, que cumplían los criterios de inclusión, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014. En ningún caso los pacientes de los que se han recogido datos, tuvieron ningún tratamiento o manejo distinto del que el médico responsable consideró indicado, ya que en ese momento no se encontraba en marcha estudio alguno. Solo posteriormente se revisaron las historias clínicas para obtener los datos necesarios.

Se incluyen en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados con el diagnóstico inicial de TCE y que hayan sido monitorizados mediante catéter intraparenquimatoso cerebral para monitorización de PIC y PtiO₂, según indicaciones de monitorización e implante, de la Brain Trauma Foundation⁽⁵³⁾.

Todos los parámetros recogidos se han almacenado en una base de datos disociada, que no permite la identificación de los pacientes.

4.2- Variables estudiadas y su definición

Para el análisis se recuperaron de la historia clínica los datos demográficos, tales como edad y sexo y datos médicos preliminares: GCS a la recogida del paciente y valoración radiológica inicial, según escala de Marshall, así como el APACHE II (Anexo I) tras 24 horas de estancia en Medicina Intensiva.

De forma habitual, se monitoriza, en área sana, el hemisferio cerebral más lesionado en caso de lesión bihemisférica, y en lesiones unilaterales, el hemisferio lesionado. En lesiones difusas en lóbulo frontal derecho. Los pacientes son monitorizados con catéter introductor de doble luz para monitorización de PIC y PtiO₂, mediante catéter polarográfico tipo clark Camino® de Integra, de inserción intraparenquimatosa.

En estos pacientes, previamente a la recogida de datos se realiza un estudio de imagen, TC, para comprobar la correcta posición de los catéteres y el funcionamiento correcto de estos, según protocolos de la Unidad de Medicina Intensiva.

Durante el período de monitorización se registran, además de los anteriores, valores de PAM mediante catéter intraarterial implantado en arteria radial, y análisis de equilibrio ácido-base arterial en el analizador GEM® Premier 4000 (Izasa. Werfen Group. Instrumentation Laboratory), con una frecuencia mínima de 4 horas.

Por otra parte, se realiza un registro continuo de anhídrido carbónico exhalado, mediante capnógrafo (Capnostat®).

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson entre los valores de PAM y PIC, recogidos cada 10 minutos y realizando el cálculo de PRx cada hora, se valora la evolución de la ARC.

Realizando gráfica de evolución de los valores de PRx vs PPC, en la monitorización del paciente y en períodos de cada 4 horas, se realiza el cálculo de la PPC óptima, siempre y cuando la curva de monitorización sea representada en forma de U⁽²⁰²⁾, el punto más bajo de esta y que coincide con la menor PRx (dentro de rango de ARC conservada), corresponderá a la PPC óptima (Figura

11), la cual será promediada para la posterior explotación de los datos del estudio.

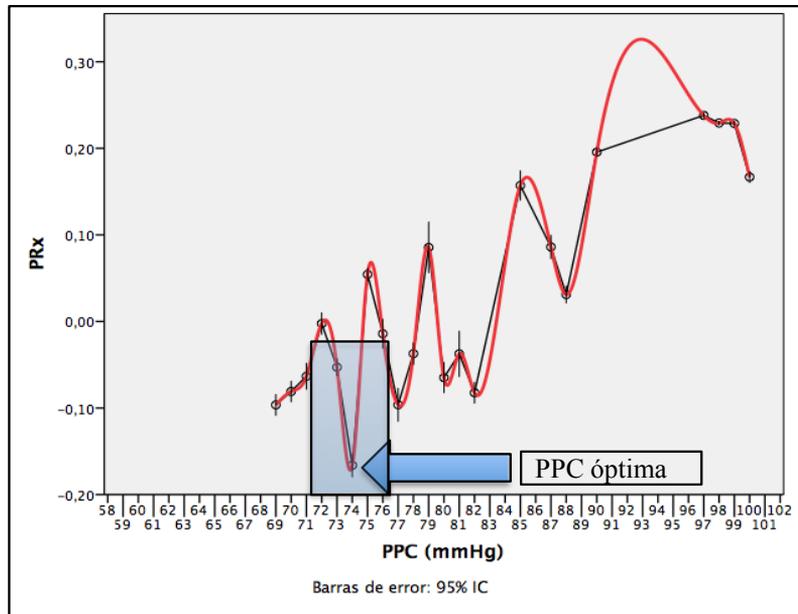


Figura 11. Cálculo de PPC óptima en paciente de la muestra

En la práctica habitual, una vez que el paciente se encuentre en condiciones de inestabilidad hemodinámica, requiera altas dosis de noradrenalina (>1 mcg/kg/min), los niveles de hemoglobina estén dentro de límites normales, y si no existe una correlación entre los niveles de PaO₂ (80-120 mmHg) y PtiO₂ y los niveles de PaCO₂ se encuentran dentro de niveles normales, se procede a estimar la PtiO₂ óptima.

La estimación de la hipotética PtiO₂ óptima, se calcula como aquel promedio de PtiO₂ que el paciente presenta durante el mantenimiento de la PPC óptima, durante toda la monitorización, siempre que el paciente mantenga la ARC intacta, es decir PRx < 0,2.

Dada la dispersión de los valores de PtiO₂ óptima y de PPC óptima, así como el elevado número de datos recogidos y con el objetivo de un adecuado manejo estadístico, se decidió agrupar los datos en intervalos iguales de 5 mmHg de amplitud, iniciándose estos en dichos valores óptimos como punto medio del intervalo central y creando los sucesivos intervalos sobre el valor óptimo.

Para cada paciente incluido en el estudio se valora y registra:

1- Resultado principal:

- GOS a los seis meses.

2- Estado de las variables hipotetizadas como asociadas al resultado principal:

- PtiO₂ óptima estimada para cada paciente.
- Cantidad de registros y porcentaje sobre el total de registros de lecturas de la PtiO₂ en los rangos:
 - (PtiO₂ óptima -17 mmHg, PtiO₂ óptima -13 mmHg),
 - (PtiO₂ óptima -12 mmHg, PtiO₂ óptima -8 mmHg),
 - (PtiO₂ óptima -7 mmHg, PtiO₂ óptima -3 mmHg),
 - (PtiO₂ óptima -2mmHg, PtiO₂ óptima + 2mmHg),
 - (PtiO₂ óptima +3 mmHg, PtiO₂ óptima +7 mmHg),
 - (PtiO₂ óptima +8 mmHg, PtiO₂ óptima +12 mmHg) y
 - (PtiO₂ óptima +13 mmHg, PtiO₂ óptima +17 mmHg).
- PPC óptima estimada para cada paciente.
- Cantidad de registros y porcentaje sobre el total de registros de lecturas de las estimaciones de PPC en los rangos:
 - (PPC óptima -17 mmHg, PPC óptima -13 mmHg),
 - (PPC óptima -12 mmHg, PPC óptima -8 mmHg),
 - (PPC óptima -7 mmHg, PPC óptima -3 mmHg),
 - (PPC óptima -2mmHg, PPC óptima + 2mmHg),
 - (PPC óptima +3 mmHg, PPC óptima +7 mmHg),
 - (PPC óptima +8 mmHg, PPC óptima +12 mmHg) y
 - (PPC óptima +13 mmHg, PPC óptima +17 mmHg)

3- Factores predictores del GOS a los 6 meses con supuesta independencia de las PtiO₂ y PPC óptimas mantenidas:

- Género.

- Edad.
- Puntuación de la escala Marshall en la TC al ingreso en el Servicio.
- Puntuación APACHE II a las 24 horas del ingreso.
- Puntuación GCS en la primera valoración del paciente, tras estabilización.
- Tiempo, en horas, de monitorización total de la PtiO₂ y la PIC.
- Número de registros monitorizados de PtiO₂ y la PIC, efectuados durante la estancia.
- Porcentaje del tiempo de monitorización en el cual se mantuvo la PIC superior a los 20 mmHg.
- Tiempo, en horas, y porcentaje del tiempo total de monitorización en el cual se mantuvo la PRx superior a 0,2.

Todos estos parámetros fueron incluidos en la base de datos, donde se recogen los parámetros de cada paciente de una forma completamente dissociada, sin que se pueda acceder a los datos personales de cada uno de los pacientes.

4.3- Datos y análisis estadístico

Las características de la muestra de pacientes del estudio y empleo de PtiO₂ y PPC se describen resumiendo las variables nominales con la frecuencia y frecuencia relativa de sus categorías componentes, las ordinales y de escala no-normales con mediana (rango) y las de escala normales con media (DT) o media \pm DT.

La verificación del seguimiento de distribuciones de probabilidades con patrones cercanos a las de tipo normal de Gauss esperadas para las variables de escala se realiza por exploración de sus histogramas de frecuencia y aplicación de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Dada la dispersión de los rangos de PtiO₂ óptima aplicados a cada paciente, se construye una variable que indica en qué rango de los siete considerados para la PtiO₂ se mantuvo al paciente la mayor parte del tiempo de monitorización (Rango predominante de PtiO₂ óptima). De igual forma se procede con la aplicación de la PPC (Rango predominante de PPC óptima).

También se construye la variable de rango predominante de PtiO₂ y correspondiente rango predominante de PPC (Rangos predominantes de PtiO₂-PPC), y su inversa: rango predominante de PPC y correspondiente rango predominante de PtiO₂ asociado a este (Rangos predominantes PPC-PtiO₂).

En esta etapa de descripción simple de los datos recabados en el estudio se incluye una comparación.

Dada las condiciones de asistencia en la práctica real a los pacientes durante su estancia en la que se desarrolla este estudio, se explora la posibilidad de un sesgo de mayor seguimiento de los pacientes en peor estado de gravedad, que se reflejaría en una secuencia de registros más frecuentes frente a los de menor gravedad, con un posible mejor control de sus PtiO₂ y PPC óptimas y mejor resultado GOS a los seis meses (de ser verdadera tal asociación).

Esta verificación se realiza calculando la velocidad de los registros de todos los participantes y su asociación con la gravedad estimada con el APACHE II a las 24 horas del ingreso y el GCS, mediante la estimación del coeficiente de correlación ρ de Spearman entre ellas y la cadencia temporal de registro.

Dado el reducido tamaño de muestra disponible en el estudio, para las comparaciones se agrupa la clasificación GOS a los seis meses, de su escala original (1-muerte, 2-estado vegetativo, 3-discapacidad severa, 4-discapacidad moderada y 5-buena recuperación), en las categorías “Mal resultado” (clasificaciones 1-3 originales) y “Buen resultado” (clasificaciones 4-5 originales). Esta variable principal de resultado así transformada en una dicotómica se denomina “GOS-2”.

La primera comparación realizada ha sido la de todos los factores pronóstico sobre el GOS a seis meses entre los dos grupos de pacientes conformados por el GOS-2, para valorar si se producen asociaciones a ser controladas en las comparaciones principales entre regímenes de PtiO₂ y PPC empleados y GOS-2 resultantes.

En el caso de que la medida de estado del factor pronóstico se conforme como una variable nominal se empleará en la comparación la prueba χ^2 de Pearson, o su análoga Exacta de Fisher cuando la variable sea dicotómica. Cuando el factor se conforme como una variable ordinal o una de escala no-normal se empleará para esta comparación la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. De ser la variable de escala normal se empleará la prueba de la t de Student.

Descartada la asociación de otros factores pronóstico con el GOS-2 se procede a las comparaciones principales del estudio.

Como primera comparación principal de corte global sobre los datos originales para identificar el mejor predictor de buen desenlace entre los rangos empleados de PtiO₂ y PPC alrededor de sus valores óptimos estimados para cada paciente se enfrentan las duraciones relativas de aplicación de cada uno de estos rangos respecto al GOS-2 obtenido a los 6 meses.

La comparación emplea la técnica de curvas de operación de recepción del tipo II (COR II) con el GOS-2 posicionado en su categoría “Buen resultado” como valor de referencia y como variables a contrastar, la frecuencia relativa respecto al tiempo total de monitorización del paciente en cada rango de PtiO₂ y PPC alrededor de sus valores óptimos, para estimar el estadístico C, área bajo la curva de cada variable de contraste, cuyo mayor valor indica el rango óptimo para un resultado favorable del GOS a 6 meses.

A continuación se comparan los valores de las frecuencias relativas de tiempos de aplicación de PtiO₂ y PPC alrededor de sus valores óptimos respecto al total de tiempo de monitorización del paciente entre buenos y malos resultados de su GOS-2.

Comprobada la normalidad de estas variables se obtienen sus diagramas de medias y sus intervalos de confianza al 95% según el GOS-2 y se comparan empleando la prueba de diferencias de medias para muestras independientes t de Student.

Empleando la síntesis de los datos disponibles, se obtiene la distribución de frecuencias relativas de estado del paciente a los seis meses tras su alta según los resultados de la valoración GOS-2 respecto a los rangos predominantes de PtiO₂ y PPC, y sus combinaciones de predominio PtiO₂-PPC y PPC-PtiO₂. Y su inversa: la distribución de frecuencias relativas de rangos predominantes de PtiO₂, de PPC, y de sus combinaciones de predominio PtiO₂-PPC y PPC-PtiO₂ respecto al de estado del paciente a los seis meses según los resultados de la valoración GOS-2. Los dos primeros resultados se ofrecen en forma de gráficos de barras, los dos segundos no, debido a lo abigarrado de la figura que se obtendría.

Se ha empleado la prueba χ^2 de Pearson para valorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias relativas, de poder ser aplicada.

Con un grado mayor de síntesis de las frecuencias relativas de rangos de presiones tisulares aplicados, se obtiene la distribución de frecuencias relativas de GOS a los 6 meses, en su reducción GOS 2 respecto a:

- 1) rango predominante (PtiO₂ óptimo -2 mmHg, PtiO₂ óptimo +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de la PtiO₂ aplicados al paciente durante su monitorización,
- 2) rango predominante (PPC óptimo -2 mmHg, PPC óptimo + 2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de PPC aplicados al paciente durante su monitorización,
- 3) rango predominante (PtiO₂ óptimo -2 mmHg, PtiO₂ óptimo +2 mmHg) combinado con el rango predominante de PPC frente al resto de rangos predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados al paciente durante su monitorización,
- 4) rango predominante (PPC óptimo -2 mmHg, PPC óptimo + 2 mmHg) combinado con el rango predominante de PtiO₂ frente al resto de rangos predominantes de PPC y PtiO₂ aplicados al paciente durante su monitorización, y
- 5) rango predominante (PtiO₂ óptimo -2 mmHg, PtiO₂ óptimo +2 mmHg) o rango predominante (PPC óptimo -2 mmHg, PPC óptimo + 2 mmHg) frente al resto de combinaciones de rangos predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados al paciente durante su monitorización.

Se ofrece una visión completa de estas relaciones con la obtención de las distribuciones de frecuencias relativas inversas, es decir, la de rangos predominantes en solitario, apartados anteriores 1 y 2, o sus combinaciones predominantes, apartados anteriores del 3 al 5, respecto al estado de los pacientes a los seis meses tras su alta de la Unidad de Medicina Intensiva y valorada con la escala de resultados de GOS en su forma dicotómica GOS-2.

Los resultados de estos últimos cinco análisis se ofrecen con un visionado del resultado en forma de gráfico de barras y empleando la prueba Exacta de Fisher para comprobar la significación estadística en las diferencias de frecuencias.

Todas las pruebas de contraste de hipótesis a emplear en los análisis son bilaterales (2 colas) y utilizan una significación estadística de tipo alfa (error II) $p \leq 0,05$. Los cálculos se realizan con ayuda del paquete estadístico para entorno Windows XP SPSS 21.0 de IBM Co.

4.4- Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes

El presente estudio no generó ningún riesgo al paciente, ya que su diseño observacional y retrospectivo no implica intervención alguna en la práctica clínica habitual del médico ni por tanto obliga a la prescripción de ningún fármaco determinado, ni a realizar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico. Se limita a una recogida de datos procedente de la historia clínica.

Se realizó una recogida de datos procedentes del pasado que en ningún caso podría alterar la práctica clínica habitual del investigador.

El beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico que está formando parte del presente estudio.

Los datos de los pacientes recogidos en este estudio se registraron de forma anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente) de manera que únicamente el investigador podría asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes.

Finalmente, el estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria con fecha del 26 de mayo de 2015. (Anexo II)

RESULTADOS



Conversation between women. Mary Cassatt

5. RESULTADOS

5.1- Descripción de la serie

Esta serie, constituida por todos los pacientes diagnosticados de TCE grave, neuromonitorizados con catéteres de PIC y PtiO₂, ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva durante el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2014.

La muestra del estudio quedó constituida por 39 pacientes, 34 de ellos hombres (87%), con una media de edad de 40±13 (18-68) años.

El 54% de los pacientes presentó una clasificación en la escala de Marshall al ingreso de lesión difusa tipo II.

El APACHE II a las 24 horas de ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva fue de 13±4 (4-22) puntos, el GCS de 7 (3-15) puntos, si bien el valor más frecuente a la recogida del paciente, fue 3 (23%), un 36% de los pacientes presentaron un GCS inicial mayor de 8 y posterior deterioro de este.

El tiempo de monitorización de la PIC y PtiO₂ durante su ingreso fue de 151 (28-346) horas durante las cuales se realizaron en promedio 259 (49-692) lecturas y registros de estas presiones, que alcanzó las 460 en el 70% de casos.

No se halló ninguna asociación entre la frecuencia de registros y la gravedad del paciente, según indica su incorrelación con el APACHE II a las 24 horas (p=0,060; p=0,715) y el GCS basal (p=0,021; p=0,896).

El 18% de los casos no presentaron en ningún momento PIC > 20 mmHg, y solo el 5% de los pacientes tuvo niveles de HTIC durante un máximo del 37% del tiempo de monitorización.

El 5% de los casos mantuvo en todo momento, una PRx menor de 0,2 , mientras que el resto de los pacientes presentaron porcentajes de PRx mayores de 0,2 en un rango de tiempo de monitorización desde el 6 al 80%.

RESULTADOS

Las $PtiO_2$ óptimas estimadas para estos pacientes oscilaron entre los 11 y los 63 mmHg, no coincidiendo en ningún caso. A pesar de ello, esta variable sigue una distribución normal de probabilidades con media 25 mmHg y desviación típica de 10 mmHg (Figura 12).

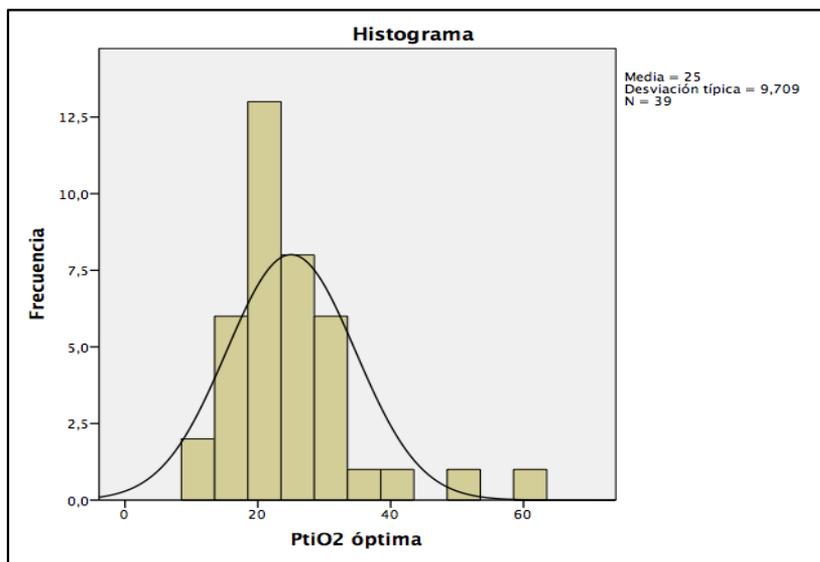


Figura 12. Distribución normal de los valores de $PtiO_2$ óptima de la serie

En la Tabla 4 se presentan los resultados de los pacientes valorada a los 6 meses empleando la escala de resultados de GOS.

Valoración	n(%)*
Recuperación suficiente	6(15)
Incapacidad moderada	21(54)
Incapacidad grave	0(0)
Estado vegetativo	5(13)
Éxito	7(18)

*% redondeados al entero más próximo.

Tabla 4. Resultados de la serie según escala GOS a los 6 meses

Estas valoraciones se reducen a 27 (69%) con Buen Resultado y 12 (31%) con Mal Resultado, tras dicotomizar la variable, para los análisis que siguen, según la variable GOS-2.

En primer lugar en el estudio multivariable de la serie, se analiza la posibilidad de asociación entre el resultado del GOS a seis meses y factores que se conocen que condicionan los resultados de esta valoración. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 5.

Característica/condición del paciente	GOS a los 6 meses		P
	Mal resultado	Buen resultado	
Género (V/M) ¹	11(32)/1(20)	23(68)/4(80)	0,999
Edad en años ²	46(5)	37(2)	0,141
APACHE II a las 24 horas ²	14(1)	12(1)	0,162
Estado basal según escala GCS ²	6(1)	7(1)	0,384
Horas de monitorización ²	120(24)	142(18)	0,052
Porcentaje de tiempo con PIC>20 mmHg ²	8(2)	10(3)	0,178
Porcentaje de tiempo con PRx>0,2 ²	62(11)	49(6)	0,329
Marshall TAC al ingreso ³	3(2-3)	2(1-3)	0,483

1 Frecuencia (%). 2 Media (DT). 3 Mediana (rango).

Tabla 5. Comparación de factores con influencia independiente de las PtiO₂ y PPC registradas durante la monitorización, sobre la valoración GOS a los 6 meses

Por tanto no se aprecia una diferencia, ni significativa, ni sustancial, de los factores con influencia conocida sobre la variable resultado del estudio, el estado del paciente a los seis meses valorada según la escala GOS en su forma dicotómica.

5.2- Distribución de los resultados

Se ha realizado una comparación a nivel básico de los datos para determinar cual de las frecuencias relativas de aplicación de rangos de PtiO₂ en las cercanías de sus valores óptimos para cada paciente predice, de manera más sensible y específica, el resultado clínico (medido por la variable GOS-2) a los seis meses.

En la Figura 13 se muestran las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) de las duraciones relativas de mantenimiento de los diferentes rangos de PtiO₂ respecto a sus valores óptimos para los pacientes durante el tiempo total de su monitorización en Medicina Intensiva, y en la Tabla 6 las estimaciones de sus estadísticos C o áreas bajo las respectivas curvas.

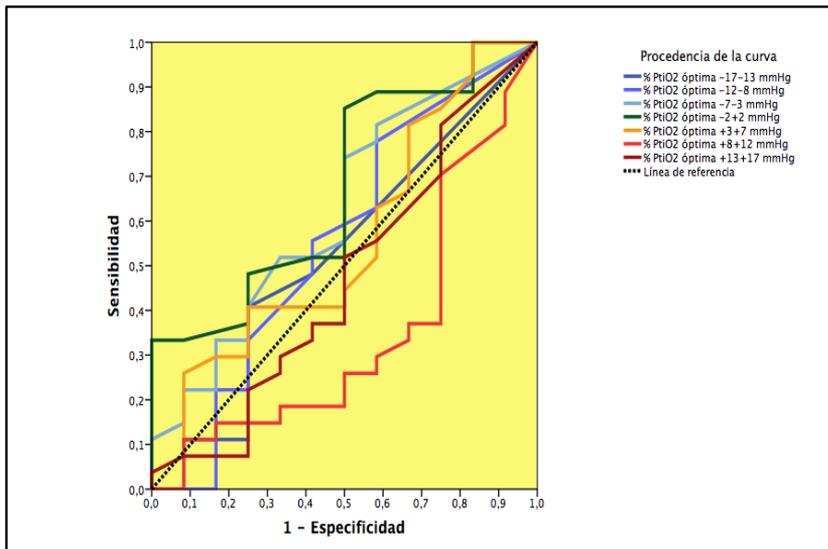


Figura 13. Curvas características de operación de recepción de las fracciones de tiempo sobre la duración total de monitorización, en las que se emplea la aplicación de cada régimen de PtiO₂ en las proximidades de su PtiO₂ óptima

Rango de PtiO ₂	C -Área-	P
(PtiO ₂ óptima -17 mmHg, PtiO ₂ óptima -13 mmHg)	0,525	0,808
(PtiO ₂ óptima -12 mmHg, PtiO ₂ óptima -8 mmHg)	0,556	0,584
(PtiO ₂ óptima -7 mmHg, PtiO ₂ óptima -3 mmHg)	0,625	0,218
(PtiO ₂ óptima -2 mmHg, PtiO ₂ óptima +2 mmHg)	0,674	0,086
(PtiO ₂ óptima +3 mmHg, PtiO ₂ óptima +7 mmHg)	0,554	0,594
(PtiO ₂ óptima +8 mmHg, PtiO ₂ óptima +12 mmHg)	0,349	0,136
(PtiO ₂ óptima +13 mmHg, PtiO ₂ óptima +17 mmHg)	0,471	0,773

Tabla 6. Estimaciones del estadístico C o áreas bajo las curvas trazadas por las diferentes fracciones de tiempo respecto a la duración de la monitorización, en que se emplean los rangos de la PtiO₂ alrededor de su PtiO₂ óptima

El objetivo de este análisis es obtener una comparación de las áreas de pronóstico (sensibilidad-especificidad) de los diferentes regímenes de aplicación de la PtiO₂ en rangos de cercanía-alejamiento a los valores óptimos en que deberían mantenerse para cada paciente. A pesar de que ninguna de las áreas bajo las curvas de sensibilidad-especificidad que trazan las fracciones de tiempo empleadas en mantener un rango determinado de PtiO₂ respecto a la duración de la estancia del paciente en monitorización alcanza significación estadística ni estimaciones sustanciales, se observa como la mejor estimación la obtiene la curva característica para el rango (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) con un 67% del área total, apuntando a que tal tipo de presión y régimen resultan los más favorables para la obtención de un GOS de Buen Resultado para el paciente.

Se ha valorado las divergencias observadas entre un buen y un mal resultado del GOS a los seis meses para cada una de las duraciones relativas de los diferentes regímenes de PtiO₂ en sus rangos de aplicación respecto a sus valores óptimos estimados para cada paciente.

En la Figura 14 se muestran los valores medios y recorridos de cada variable de duración relativa de los rangos PtiO₂ según el resultado del GOS a los seis meses y en la Tabla 7 sus valores numéricos y significación de diferencias.

RESULTADOS

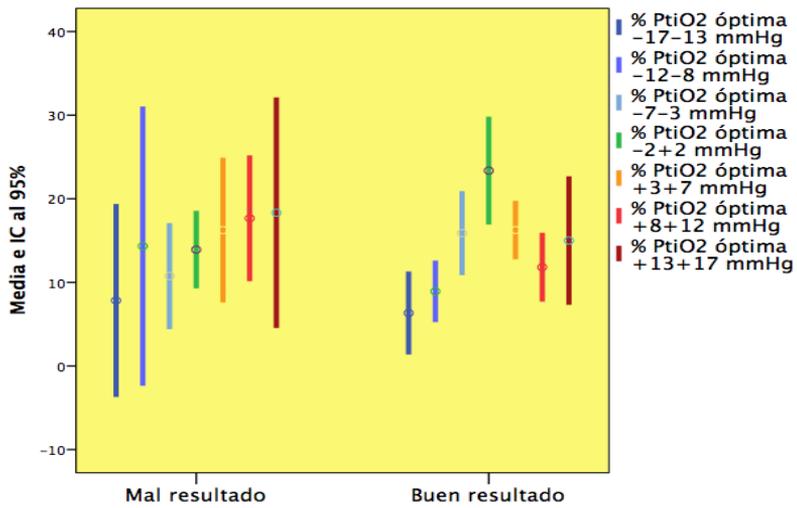


Figura 14. Medias y recorridos en intervalos de confianza al 95% de los valores de duración relativa de los diferentes regímenes de PtiO₂ aplicados a los pacientes en las proximidades de su PtiO₂ óptima en relación al estado del paciente a los seis meses, valorado con la escala de resultados de GOS

Rango de PtiO ₂ utilizado	Valoración GOS a seis meses tras alta		p
	Mal resultado	Buen Resultado	
PtiO ₂ óptima -17 mmHg, PtiO ₂ óptima -13 mmHg	8(5)	6(2)	0,798
PtiO ₂ óptima -12 mmHg, PtiO ₂ óptima -8 mmHg	14(8)	9(2)	0,501
PtiO ₂ óptima -7 mmHg, PtiO ₂ óptima -3 mmHg	11(3)	16(2)	0,223
PtiO ₂ óptima -2 mmHg, PtiO ₂ óptima +2 mmHg	14(2)	23(3)	0,053
PtiO ₂ óptima +3 mmHg, PtiO ₂ óptima +7 mmHg	16(4)	16(3)	0,998
PtiO ₂ óptima +8 mmHg, PtiO ₂ óptima +12 mmHg	18(3)	12(2)	0,156
PtiO ₂ óptima +13 mmHg, PtiO ₂ óptima +17 mmHg	18(6)	15(4)	0,653

Tabla 7. Diferencias de los valores de duración relativa de los diferentes regímenes de PtiO₂ aplicados a los pacientes en las proximidades de su PtiO₂ óptima en relación al estado del paciente a los seis meses valorado con la escala de resultados de GOS

Según se aprecia en estos resultados, la diferencia en la aplicación del régimen de presión PtiO₂ en el rango (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) alcanza un 9% más en el grupo de Buen Resultado según GOS-2 a seis meses tras alta, diferencia que, a pesar del escaso tamaño de muestra, sobretodo en el grupo de Mal Resultado, alcanza la significación estadística. En el resto de tiempos relativos de aplicación de los diferentes regímenes en rangos próximos a las PtiO₂ óptimas no se alcanzan diferencias significativas ni notables, siendo la mayor de un 6% para el rango (PtiO₂ óptima +8 mmHg, PtiO₂ óptima +12 mmHg).

5.3- Distribución de rangos predominantes

El siguiente paso en el análisis emplea un nivel más alto de síntesis de los datos, con la introducción del constructo “rango predominante de aplicación de la PtiO₂ y la PPC al paciente durante su monitorización”, como rango empleado de manera más frecuente o con mayor extensión durante el tiempo total de monitorización del paciente.

Todos los análisis que se realizan a partir de ahora se refieren o bien a la distribución de frecuencias relativas (%) de los resultados del GOS-2 respecto a los diferentes rangos predominantes de PtiO₂ o PPC, o sus combinaciones, o bien a la distribución de las frecuencias relativas de estos rangos respecto a los resultados del GOS-2, por lo que en el texto que sigue se simplifican estas denominaciones por las más abreviadas de “diferencias de resultados entre rangos” o de “rangos entre resultados”, manteniendo en encabezados de tablas y figuras estos detalles.

En la Figura 15 se muestra como se distribuyen los rangos predominantes de la PtiO₂ entre los resultados del GOS-2.

En este tipo de gráfico y todos los similares que le siguen, los porcentajes que aparecen en las barras toman como total el número de rangos predominantes a que se refieren, el cual es repartido entre malos y buenos resultados.

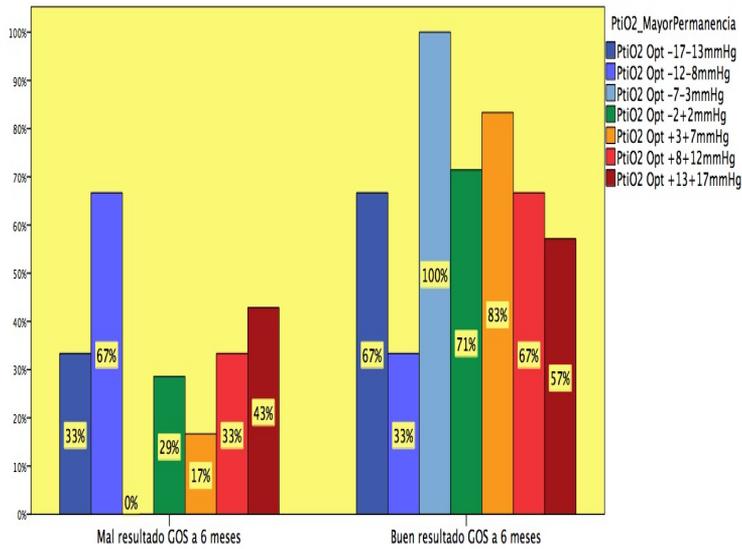


Figura 15. Distribución de las frecuencias relativas de los rangos predominantes de PtiO₂ aplicados durante la monitorización entre su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

En la Figura 16 se presenta la distribución inversa: los resultados del GOS-2 entre los rangos predominantes de la PtiO₂. En este segundo tipo de gráfico y todos los similares que le seguirán, los porcentajes que aparecen en las barras toman como total la cantidad de resultados malos, por una parte, y la cantidad de resultados buenos, por la otra, según la clasificación GOS-2, y a cada rango predominante se le asigna la fracción (%) que le corresponde de esos totales.

Así, por ejemplo, en este gráfico, al rango predominante (PtiO₂ óptimo -17 mmHg, PtiO₂ óptimo -13 mmHg) le corresponde un 8% de los malos resultados obtenidos con el GOS-2 y un 7% de los buenos, y así sucesivamente para cada rango predominante de PtiO₂.

RESULTADOS

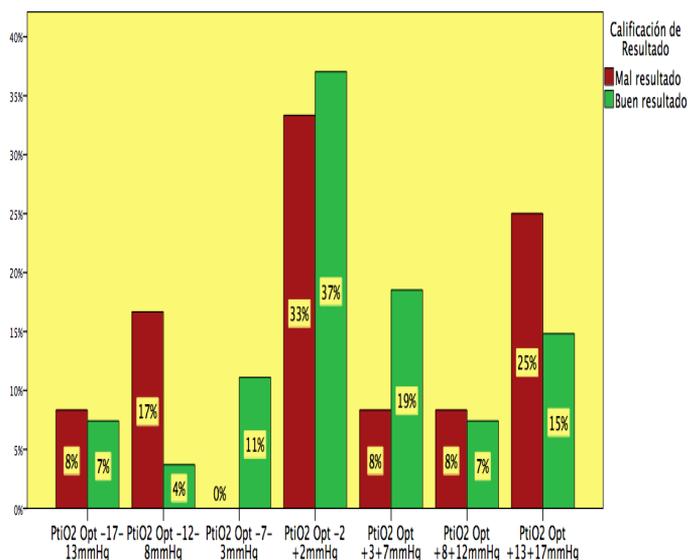


Figura 16. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta, valorado con la escala de GOS entre los rangos predominantes de PtiO₂ aplicados durante la monitorización

Debido a la alta dispersión de rangos predominantes de PtiO₂ alrededor de su valor óptimo para el reducido tamaño de la muestra disponible, no es posible emplear la prueba estadística requerida para valorar la significación de las diferencias observadas de los resultados entre rangos (Figura 15) o de rangos entre resultados (Figura 16), ya que la prueba χ^2 de Pearson exige frecuencias esperadas por casilla de las tablas de contingencias, tablas en las que se basan los gráficos de barra, no menores a 5. Condición que no se cumple en este caso, por lo que los resultados se limitan a una descripción de las diferencias sin probar su significación.

Los resultados mostrados en las Figuras 15 y 16, en el contexto de la muestra de pacientes del estudio, apuntan a que la mayoría de los buenos resultados se obtienen con la aplicación del rango predominante de PtiO₂ (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg), para el que se produce un 71% de buenos resultados entre los pacientes tratados con este régimen (Figura 15) y al que corresponde el 37% de buenos resultados globales en la muestra (Figura 16).

En las Figuras 17 y 18 se presentan los resultados del mismo análisis aplicado ahora a la PPC.

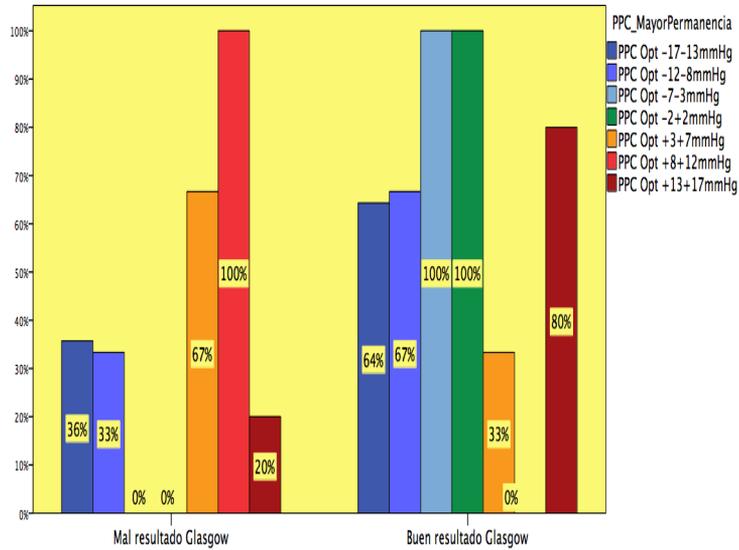


Figura 17. Distribución de frecuencias relativas de rangos predominantes de PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización entre su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

RESULTADOS

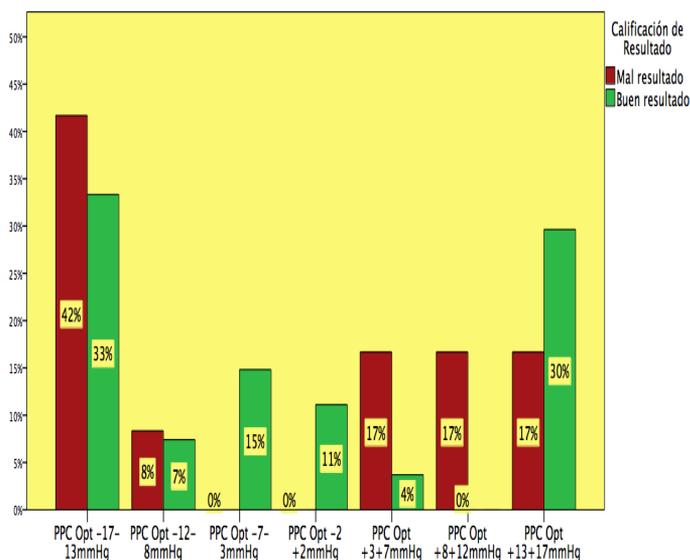


Figura 18. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS entre los rangos predominantes de PPC que les fueron aplicados durante su monitorización

Como se aprecia en la Figura 17, no aparecen malos resultados asociados a los rangos predominantes (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) ni (PPC óptima -7 mmHg, PPC óptima -3 mmHg), pero todos son malos para (PPC óptima +8 mmHg, PPC óptima +12 mmHg).

En la Figura 18 se aprecia que la mayoría de malos resultados se asocian a rangos predominantes extremos de PPC, por debajo (PPC óptima -17 mmHg, PPC óptima -13 mmHg) con un 42%, y por encima (PPC óptima +13 mmHg, PPC óptima +17 mmHg) con un 17% compartido por los rangos predominantes (PPC óptima +3 mmHg, PPC óptima +7 mmHg) y (PPC óptima +8 mmHg, PPC óptima +12 mmHg).

Es decir, el 93% de malos resultados se hallan en los valores más alejados del rango predominante central hacia abajo o en sus vecindades hacia arriba.

El siguiente paso es la aplicación del mismo análisis, ahora a las combinaciones de rangos de PtiO₂ y PPC predominantes.

Primero para el par (rango PtiO₂ predominante, rango PPC predominante), en el que se ordenan las combinaciones de forma ascendente por rango predominante de PtiO₂ y dentro de esta por orden ascendente de rango predominante de PPC aplicado a los pacientes.

A continuación se hace lo mismo para el par, al revés, (rango PPC predominante, rango PtiO₂ predominante).

Debido a lo abigarrado que resultaría la representación gráfica de la distribución de rangos entre resultados en este caso, en lugar de esta figura se presenta la Tabla 8 con las frecuencias relativas de resultados para cada combinación de rangos predominantes PtiO₂-PPC.

RESULTADOS

Rango predominante de PtiO ₂ / Rango predominante de PPC para esa PtiO ₂	Valoración GOS n(%)	
	Mal resultado	Buen resultado
(PtiO ₂ opt -17 mmHg, PtiO ₂ opt -13 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	1(50)	1(50)
(PtiO ₂ opt -17 mmHg, PtiO ₂ opt -13 mmHg)/(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt -12 mmHg, PtiO ₂ opt -8 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	1(100)	0(0)
(PtiO ₂ opt -12 mmHg, PtiO ₂ opt -8 mmHg)/(PPC opt -12 mmHg, PPC opt -8 mmHg)	1(50)	1(50)
(PtiO ₂ opt -7 mmHg, PtiO ₂ opt -3 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	0(0)	2(100)
(PtiO ₂ opt -7 mmHg, PtiO ₂ opt -3 mmHg)/(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	1(25)	3(75)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt -12 mmHg, PPC opt -8 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt -7 mmHg, PPC opt -3 mmHg)	0(0)	2(100)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt +3 mmHg, PPC opt +7 mmHg)	1(100)	0(0)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt +8 mmHg, PPC opt +12 mmHg)	2(100)	0(0)
(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)/(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)	0(0)	4(100)
(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)/(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)/(PPC opt +3 mmHg, PPC opt +7 mmHg)	1(50)	1(50)
(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)/(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt +8 mmHg, PtiO ₂ opt +12 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	0(0)	2(100)
(PtiO ₂ opt +8 mmHg, PtiO ₂ opt +12 mmHg)/(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)	1(100)	0(0)
(PtiO ₂ opt +13 mmHg, PtiO ₂ opt +17 mmHg)/(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)	2(40)	3(60)
(PtiO ₂ opt +13 mmHg, PtiO ₂ opt +17 mmHg)/(PPC opt -7 mmHg, PPC opt -3 mmHg)	0(0)	1(100)
(PtiO ₂ opt +13 mmHg, PtiO ₂ opt +17 mmHg)/(PPC opt +13mmHg, PPC opt +17mmHg)	1(100)	0(0)

*Clasificados en orden ascendente de rangos predominantes de PtiO₂ y dentro de estos por orden ascendente de rangos predominantes de la PPC. opt=óptimo.

*Tabla 8. Distribución de las frecuencias relativas de resultados de valoración de estado del paciente a los seis meses según la escala de resultados GOS para cada una de las combinaciones de rangos predominantes de PtiO₂ y PPC en los que se mantuvieron a los pacientes durante su monitorización **

Como en el caso anterior, resulta imposible, dada la dispersión de combinaciones de rangos predominantes PtiO₂-PPC para una muestra con escasos resultados negativos, aplicar la prueba χ^2 de Pearson, que exige frecuencias esperadas por celda mayores que 5 en las Tablas de contingencia.

No obstante, en la muestra de pacientes del estudio los resultados expuestos en la Tabla 8 permiten apreciar una mayor concentración de buenos resultados en el entorno de la región (P_{tiO_2} óptima -2 mmHg, P_{tiO_2} óptima +2 mmHg), con independencia del rango predominante de PPC, que acumula el 41% de buenos resultados frente a un 33% de malos.

Debido a la dispersión como en el caso anterior, la figura de distribución de rangos entre resultados se sustituye por la Tabla 9 con la distribución de resultados dentro de cada rango predominante PPC- P_{tiO_2} .

RESULTADOS

Rango predominante de PPC / Rango predominante de PtiO ₂ para esa PPC	Valoración GOS n(%)	
	Mal resultado	Buen resultado
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt -17 mmHg, PtiO ₂ opt -13 mmHg)	1(50)	1(50)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt -12 mmHg, PtiO ₂ opt -8 mmHg)	1(100)	0(0)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt -7 mmHg, PtiO ₂ opt -3 mmHg)	0(0)	2(100)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	1(25)	3(75)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt +8 mmHg, PtiO ₂ opt +12 mmHg)	0(0)	2(100)
(PPC opt -17 mmHg, PPC opt -13 mmHg)/(PtiO ₂ opt +13 mmHg, PtiO ₂ opt +17 mmHg)	2(40)	3(60)
(PPC opt -12 mmHg, PPC opt +8 mmHg)/(PtiO ₂ opt -12 mmHg, PtiO ₂ opt -8 mmHg)	1(50)	1(50)
(PPC opt -12 mmHg, PPC opt -8 mmHg)/(PtiO ₂ opt -12 mmHg, PtiO ₂ opt -8 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt -7 mmHg, PPC opt -3 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	0(0)	2(100)
(PPC opt -7 mmHg, PPC opt -3 mmHg)/(PtiO ₂ opt +13 mmHg, PtiO ₂ opt +17 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)/(PtiO ₂ opt -17 mmHg, PtiO ₂ opt -13 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt -2 mmHg, PPC opt +2 mmHg)/(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt +3 mmHg, PPC opt +7 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	1(100)	0(0)
(PPC opt +3 mmHg, PPC opt +7 mmHg)/(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)	1(50)	1(50)
(PPC opt +8 mmHg, PPC opt +12 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	2(100)	0(0)
(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)/(PtiO ₂ opt -7 mmHg, PtiO ₂ opt -3 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)/(PtiO ₂ opt -2 mmHg, PtiO ₂ opt +2 mmHg)	0(0)	4(100)
(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)/(PtiO ₂ opt +3 mmHg, PtiO ₂ opt +7 mmHg)	0(0)	1(100)
(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)/(PtiO ₂ opt +8 mmHg, PtiO ₂ opt +12 mmHg)	1(100)	0(0)
(PPC opt +13 mmHg, PPC opt +17 mmHg)/(PtiO ₂ opt +13mmHg, PtiO ₂ opt +17mmHg)	1(100)	0(0)

*Clasificados en orden ascendente de rangos predominantes de PPC y dentro de estos en orden ascendente de rangos predominantes de PtiO₂. opt=óptimo.

*Tabla 9. Distribución de las frecuencias relativas de resultados de valoración de estado del paciente a los seis meses según la escala de resultados GOS para cada combinación de rangos predominantes de PPC y PtiO₂ aplicados a los pacientes durante su monitorización**

A pesar de la imposibilidad de aplicación de pruebas estadísticas para dirimir la generalización de estos resultados, para la muestra de pacientes estudiados se puede afirmar que se aprecia un agrupamiento de buenos resultados GOS-2 en la zona central de rangos predominantes de la PPC que se extiende desde (PPC óptima -12 mmHg, PPC óptima -8 mmHg) hasta (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg), es decir, desde la centralidad hacia las disminuciones del óptimo PPC, con rangos predominantes de la PtiO₂ asociados a ellos en combinaciones que abarcan todo su recorrido, desde (PtiO₂ óptima -17 mmHg, PtiO₂ óptima -13 mmHg) hasta (PtiO₂ óptima +13 mmHg, PtiO₂ óptima +17 mmHg), donde se acumula el 27% de buenos resultados.

Subiendo el nivel de concentración de las frecuencias relativas de empleo de PtiO₂ durante el tiempo de monitorización, en la Figura 19 se presenta la distribución del rango predominante de la PtiO₂ (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) frente a la del resto de rangos predominantes de la PtiO₂ entre los resultados, mientras en la Figura 20 se hace para el resultado entre estos regímenes de PtiO₂.

RESULTADOS

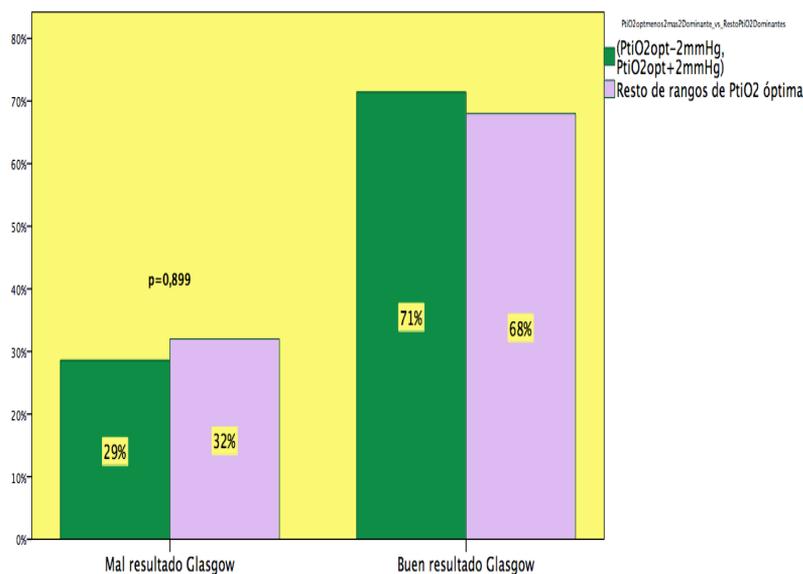


Figura 19. Distribución de frecuencias relativas del rango predominante de PtiO₂ (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de PtiO₂ aplicados a los pacientes durante monitorización en relación con su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

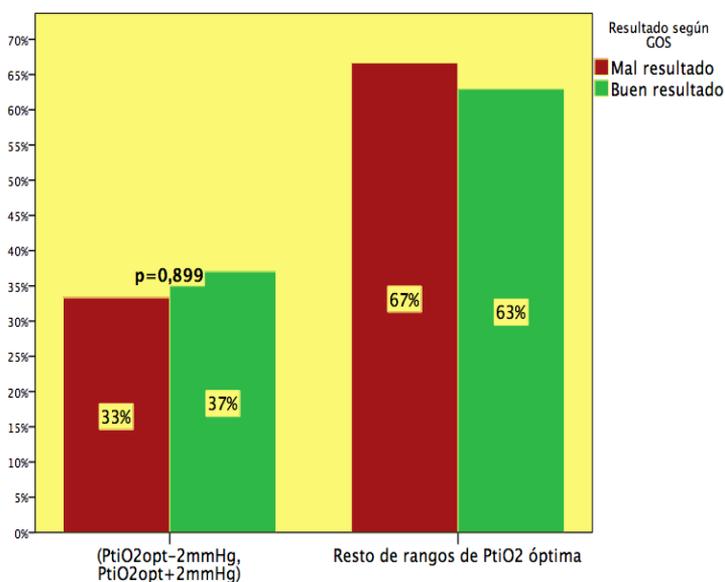


Figura 20. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS entre el rango predominante de PtiO₂ (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de PtiO₂ que les fueron aplicados durante su monitorización

Las diferencias observadas en la distribución de rangos entre resultados y resultados entre rangos no alcanza la significación estadística ($p=0,899$). No obstante en la muestra se observa una ligera ventaja del 3% para el total de buenos resultados y de un 4% más de buenos resultados para los tratados con una $PtiO_2$ en el rango predominante ($PtiO_2$ óptima -2 mmHg, $PtiO_2$ óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de la $PtiO_2$.

El mismo análisis, ahora aplicado al nivel de agregación para PPC de rango predominante (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de la PPC con los que se trató a los pacientes durante su estancia en la UVI se presenta en la Figura 21 (rangos entre resultados) y Figura 22 (resultados entre rangos).

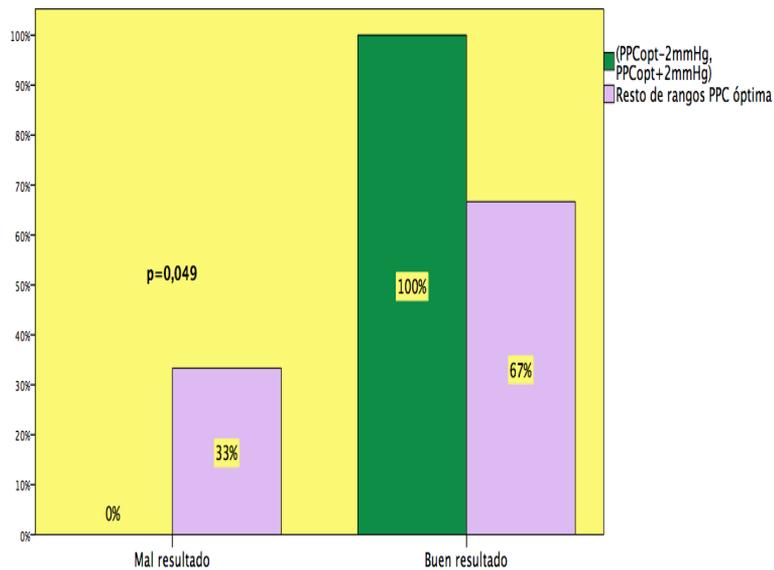


Figura 21. Distribución de frecuencias relativas del rango predominante (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de rangos predominantes de la PPC con los que se trató a los pacientes durante su monitorización, con relación a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

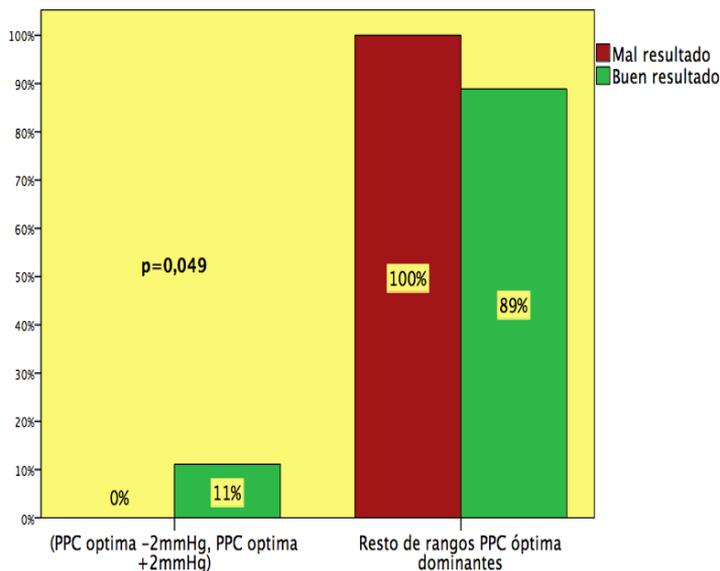


Figura 22. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS, entre el rango predominante (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) y el resto de rangos predominantes de la PPC con los que se trató a los pacientes durante su monitorización

En este caso las diferencias observadas en la muestra en cuanto a repartición de rangos entre resultados y resultados entre rangos alcanza la significación estadística ($p=0,049$). Como se observa, el rango predominante para la PPC (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) se asocia a un 100% de buenos resultados.

Para intentar dirimir la cuestión de si tal efecto se debe solo a este régimen predominante de PPC o al de PtiO₂ predominante que le acompaña, para este mismo nivel de agregación de datos se calcula la distribución de rangos predominantes combinados (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) con cualquier rango predominante de PPC, frente al resto de rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC (Figuras 23 y 24) y la distribución de rangos predominantes combinados (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) con cualquier rango predominante de PtiO₂ frente al resto de rangos predominantes combinados de PPC-PtiO₂ (Figuras 25 y 26).

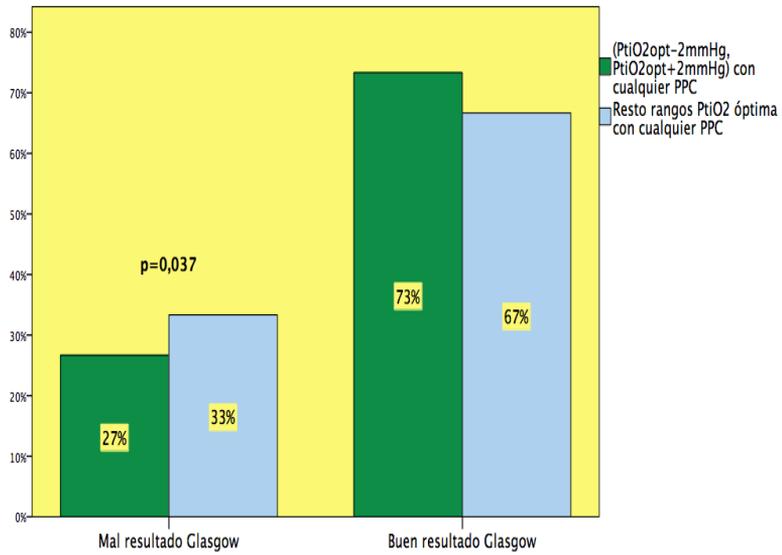


Figura 23. Distribución de frecuencias relativas de la combinación (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de PPC frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC aplicados durante la monitorización del paciente, respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

RESULTADOS

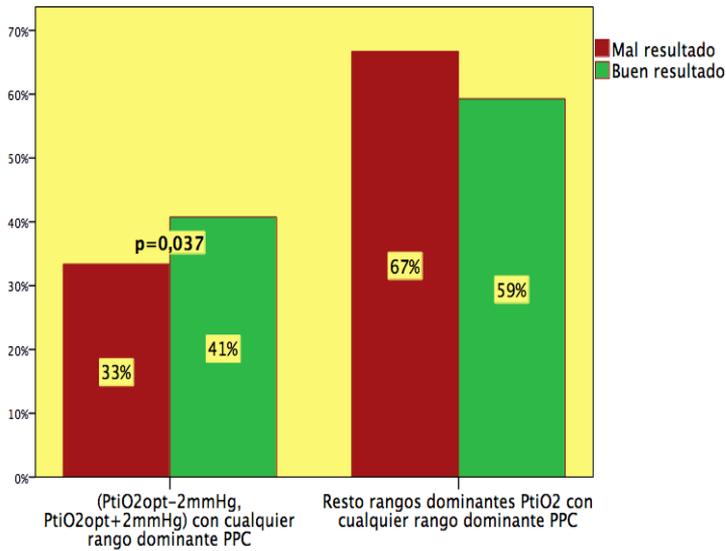


Figura 24. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación rango predominante (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) con cualquier rango predominante de PPC frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC aplicados al paciente durante su monitorización

El predominio de buenos resultados asociados a la combinación (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de PPC frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC es del 73% vs 67%, si nos atenemos a la distribución de resultados del GOS-2 dentro de cada combinación de rangos predominantes, o del 67% vs 59%, si lo hacemos respecto a la clasificación de toda la muestra según GOS-2, alcanza la significación estadística ($p=0,037$) apuntando a que parece ser el régimen de rango predominante (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) el que marca la asociación con los buenos resultados obtenidos.

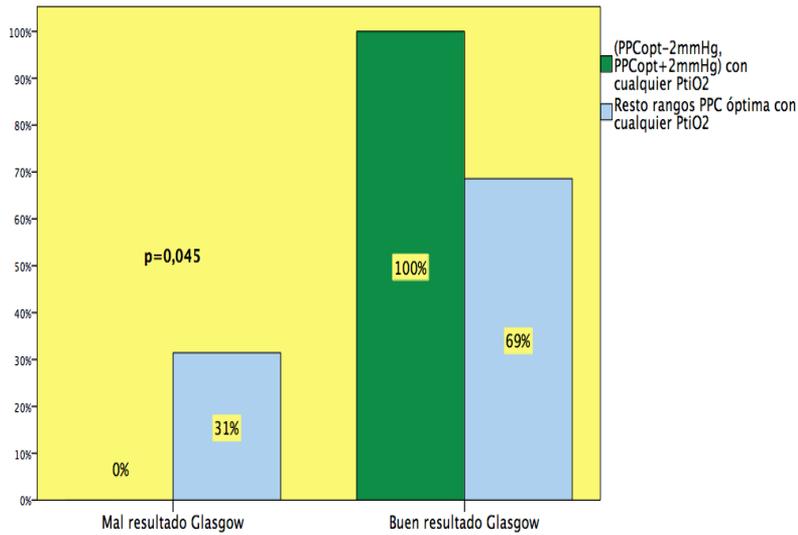


Figura 25. Distribución de frecuencias relativas de la combinación (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de la PtiO₂ frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PPC y PtiO₂ aplicados al paciente durante su monitorización respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

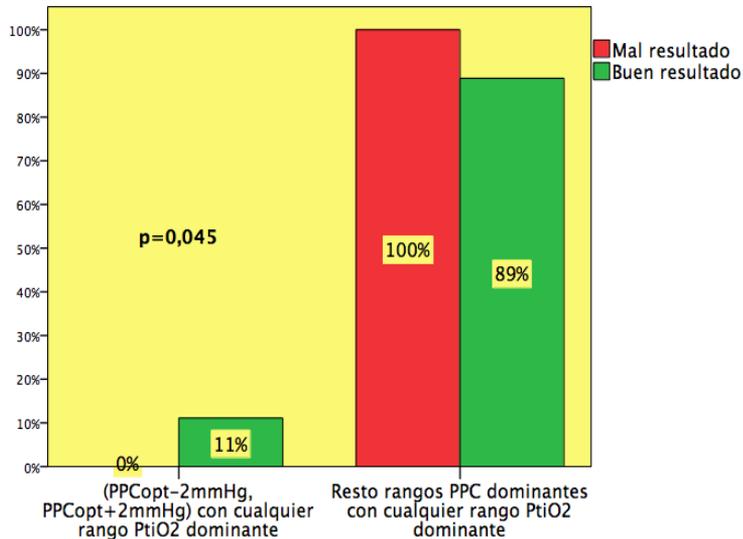


Figura 26. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) como rango predominante con cualquier rango predominante de la PtiO₂ frente a cualesquiera otros rangos predominantes combinados de PPC y PtiO₂ aplicados al paciente durante su monitorización

RESULTADOS

La asociación de buenos resultados con (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) con cualquier rango predominante de PtiO₂ frente al resto de rangos predominantes combinados de PPC-PtiO₂ alcanza el 100% vs el 69%, si lo miramos respecto a la clasificación GOS-2 dentro de cada combinación de rangos, o del 100% vs el 89%, si lo observamos respecto a la global, en buenos y malos para toda la muestra, además que alcanza la significación estadística ($p=0,045$).

Teniendo en consideración el resultado anterior respecto al rango predominante (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) parece estar indicando que no es ninguno de los mejores regímenes de PtiO₂ o PPC, los más cercanos a sus valores óptimos individuales para cada paciente, los que marcan un buen pronóstico, sino la combinación mantenida el mayor tiempo posible durante la monitorización del paciente de ambos lo más próximos a sus óptimos.

Para poder confirmar este extremo no se cuenta en la muestra más que con un solo caso para el que se ha podido mantener como rangos predominantes de PtiO₂ y PPC valores de estas presiones con el mejor margen de variación de 2 mmHg alrededor de sus PtiO₂ y PPC óptimas, paciente que obtiene, dicho sea de paso, un resultado de Buen Pronóstico GOS a los seis meses posteriores al alta, pero que como muestra resulta insuficiente para las comparaciones requeridas a tal finalidad.

Como un intento de acercarnos a este paciente ideal formaremos un grupo de comparación en el que se haya logrado mantener la PtiO₂ en el rango (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o la PPC en el rango (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) como predominantes. Este grupo está compuesto por 17 (44%) de los 39 pacientes de la muestra.

Replicando para esta nueva agrupación de la muestra los mismos análisis que venimos realizando obtenemos las Figuras 27 y 28.

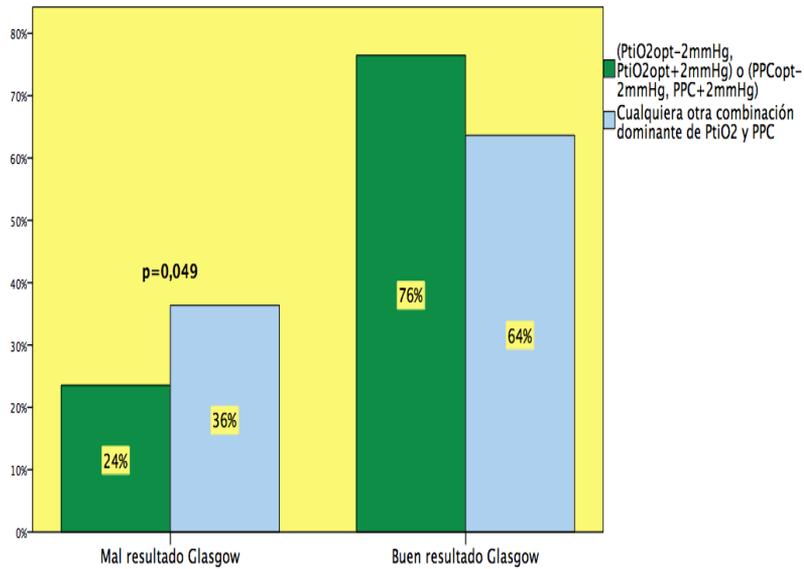


Figura 27. Distribución de frecuencias relativas de la combinación de rangos predominantes (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de combinaciones predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización respecto a su estado a los seis meses valorado con la escala de GOS

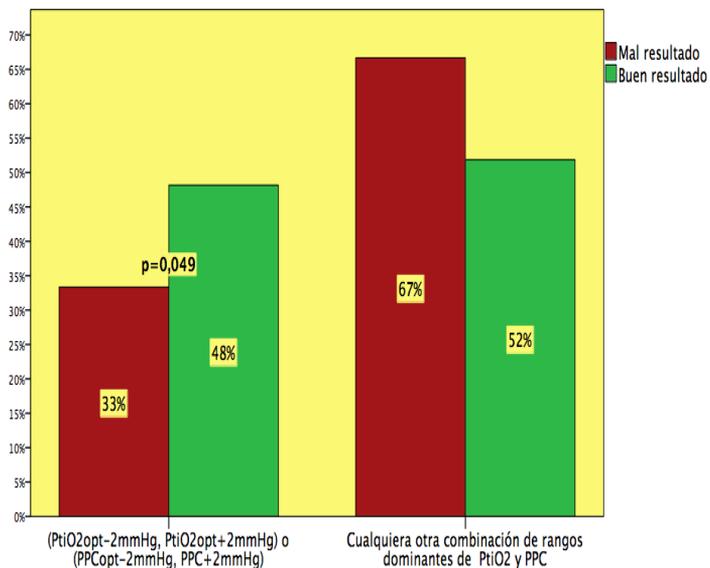


Figura 28. Distribución de las frecuencias relativas del estado de los pacientes a los seis meses tras el alta valorado con la escala de GOS respecto a la combinación de rangos predominantes (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al resto de combinaciones predominantes de PtiO₂ y PPC aplicados a los pacientes durante su monitorización

RESULTADOS

La diferencia del 76% de buenos resultados con (PtiO₂ óptima -2 mmHg, PtiO₂ óptima +2 mmHg) o (PPC óptima -2 mmHg, PPC óptima +2 mmHg) frente al 64% de regímenes de PtiO₂ y PPC que no contienen esos rangos como predominantes al considerar el porcentaje de buenos resultados dentro de cada régimen de presiones empleado, o el 67% frente al 52% que les corresponden respectivamente al considerar la clasificación global de la muestra en buenos y malos resultados con el GOS-2 (p=0,049) parece apuntalar la sospecha de que el mantenimiento como predominante tanto del rango de la PtiO₂ como de la PPC lo más cercano posible a sus valores óptimos, y la mayor parte del tiempo de monitorización del paciente que sea posible, podría ser una de las claves de obtención de un buen resultado GOS a los seis meses tras el alta.

La confirmación o descarte de esta sospecha requiere disponer de una muestra lo suficientemente grande en un estudio como el presente.

DISCUSIÓN Y LIMITACIONES



El balandrito. Sorolla

6. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

6.1- Discusión

La elección de escalas genéricas frente a escalas específicas de la enfermedad a tratar es común en muchos campos de la medicina. Sin embargo, en el área del TCE, los modelos de pronóstico de enfermedades específicas y sistemas de calificación específicos de la enfermedad son de gran utilidad en las Unidades de Medicina Intensiva. El seguimiento pronóstico proporciona una visión precisa y muy atractiva para el rendimiento futuro de la terapéutica aplicada^(214, 215).

Los factores pronósticos en el TCE han sido ampliamente estudiados, se encuentran íntimamente relacionados con los resultados observados a los 6 meses según la escala de GOS, y dentro de estos factores se encuentran los analizados en esta serie⁽¹²⁾.

La serie de pacientes con diagnóstico de TCE, neuromonitorizados según las indicaciones de monitorización de la Brain Trauma Foundation⁽⁵³⁾ en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2014, en la que se basa este trabajo está constituida por un número total de 39 pacientes. La mayoría de ellos (87%) son varones, una distribución similar a otros datos publicados⁽⁶⁻⁸⁾.

La muestra de pacientes presenta una edad media de 40 ± 13 (18-68 años), coincidiendo con el pico de incidencia de adultos jóvenes, y en esta serie los accidentes de tráfico son la principal causa del TCE, al igual que ocurre en otras series que analizan la incidencia de TCE en los Estados Unidos de América⁽³⁾.

Hukkelhoven y cols., en 2003, en un amplio estudio que incluía 5.600 pacientes, concluyeron que las proporciones de mortalidad y resultado desfavorable aumentaron con la edad. La asociación entre la edad y la mortalidad y resultado desfavorable fue

continua y podría ser descrita adecuadamente por una relación lineal. Las probabilidades de un mal resultado aumentan entre un 40 y un 50% por cada 10 años de edad⁽²¹⁶⁾.

En los pacientes estudiados, los que presentaron mal resultado a los 6 meses según la escala GOS presentaban de edad media 46 años, presentando 37 años de media los que presentaron buen resultado ($p = 0,141$), datos que se correlacionan con amplias series de pacientes, que analizaron esta relación.

Más de la mitad de los pacientes de esta serie (54%) presentó en el TC inicial de ingreso en Medicina Intensiva cisternas presentes y línea media centrada o desviada igual o menos de 5 mm; si hay lesiones hiperdensas o mixtas son menores de 25 cc; puede haber cuerpos extraños o fragmentos óseos, definida como lesión difusa tipo II, según la escala neurorradiológica de Marshall (Tabla 2).

Deepika y cols., en recientes estudios objetivan que el sistema de clasificación Marshall y de Rotterdam son buenos para predecir la mortalidad temprana después de un TCE moderado y grave⁽²¹⁷⁾. En la serie, con las limitaciones del número de pacientes, se objetiva como los pacientes que obtienen mal resultado a los 6 meses según la escala GOS, presentan más frecuentemente una lesión difusa tipo III, frente a los que presentan a los 6 meses buen resultado, que mayoritariamente presentaban una lesión difusa tipo II.

El APACHE II como factor pronóstico más genérico, respecto al TCE, valora la comorbilidad asociada al TCE. En la serie, los pacientes con mal resultado presentaron un APACHE II (a las 24 horas de estancia en la Unidad) mayor que el grupo de buen resultado (14 vs 12; $p 0,162$). Encontramos entre ambos grupos una ligera diferencia en cuanto a la gravedad de los pacientes, dos puntos, que a pesar de ser una serie limitada detecta una mayor gravedad en los pacientes con mal resultado, pero sin ser concluyente los resultados frente al pronóstico GOS a los 6 meses.

El APACHE II junto con el IMPACT score (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI)⁽²¹⁸⁾ donde

se evalúan factores específicos del TCE junto con otros factores más genéricos como podrían ser los niveles de hemoglobina, glucosa o la existencia de hipotensión arterial, se presentan relacionados con el pronóstico según la escala GOS.

Según Maas y cols., el desarrollo del score APACHE II-IMPACT se muestra como una herramienta más sensible como factor pronóstico, respecto a la aplicación del score APACHE II, aunque en la práctica médica habitual continua siendo este último el habitualmente utilizado.

Además de los anteriores factores descritos, en esta serie se objetiva como el porcentaje de tiempo con monitorización de la PRx con valores superiores a 0,2, es decir, pérdida de la capacidad de realizar ARC, se relaciona con mal resultado, 62% versus el 49% relacionados con buen resultado ($p = 0,329$), resultados no significativos, pero coincidentes con otras muestras⁽²⁰⁰⁾.

Steiner y cols⁽¹⁸⁵⁾, en relación principalmente con el cálculo de la PRx y manejo de la PPC óptima, como principal utilidad de la primera, concluyeron que está relacionado el mantenimiento de la PPC óptima con buen factor pronóstico.

En esta serie de pacientes, un dato relevante, es la distribución normal de las PtiO₂ óptimas calculadas, las cuales presentan una media de 25 mmHg, con un rango desde 11 mmHg hasta 63 mmHg, desviación típica de 9,709 mmHg (Figura 12).

Bajo las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation (2007), el objetivo terapéutico para la PtiO₂ se situaría para la franja entre 15 y 30 mmHg, como así se han marcado en la serie de pacientes.

Con esta recomendación de niveles de oxigenación cerebral “estandarizados” para todos los pacientes, quedarían sin tratamiento adecuado, basándonos en niveles de oxigenación cerebral “individualizados” (PtiO₂ óptima), un 30,76% de los pacientes de la muestra.

La hipoxia cerebral es uno de los factores más estudiados y claramente relacionado con el pronóstico a los 6 meses según

escala GOS. Resultados de diferentes estudios indican que la hipoxia cerebral (<10 mm Hg) se asocia con un peor resultado tras un TCE grave^(142, 219).

En esta serie este grupo de pacientes, que según las PtiO₂ óptimas fueron tratados en rango de hipoxia, presentan valores que se encuentran con una media de PtiO₂ óptima de 40 mmHg (31-63 mmHg) correspondería a un 17,94% de los pacientes.

Por otro lado, siendo menos estudiado que la hipoxia en el TCE grave, encontramos en la serie un 12,82% de pacientes que fueron tratados en condiciones de hiperoxia, según las PtiO₂ óptimas, presentando una media de 13,8 mmHg (11-15 mmHg).

Jaeger y cols.⁽²¹⁰⁾ estudiaron la relación entre la respuesta de la oxigenación cerebral a maniobras de hiperoxigenación durante 15 minutos (índice TOR-Tissue Oxygen Response)⁽²²⁰⁾ y la PRx, tras TCE. Se objetivó una correlación significativa entre el índice TOR y PRx, apoyando la hipótesis inicial de Jaeger, que ambos sistemas que regulan el FSC son afectados del mismo modo tras el TCE, sugiriendo además que el elemento común de ambos mecanismos son las RCV, afectándose estas igualmente en su capacidad para controlar el FSC en respuesta a las fluctuaciones de la PA y a los cambios en la PaO₂.

Los valores altos de TOR indican deterioro en la regulación del oxígeno cerebral y los valores bajos indicarían que la regulación del oxígeno cerebral está conservada.

En este mismo estudio, se concluye que los niveles basales de PtiO₂ no tenían ninguna influencia en el índice TOR, con lo que PtiO₂ inferiores, no se ha traducido en mayor o menor índice TOR en la población estudiada.

Apoyando esta última afirmación parte de la hipótesis planteada en esta tesis sobre la PtiO₂ óptima. Ya que se descarta la correlación, en nuestro estudio entre cifras de PaO₂ y PtiO₂, antes de realizar el cálculo de los valores de PtiO₂ óptima.

A parte de la limitación en el tamaño muestral (n=11), Jaeger plantea el problema asociado a que el índice TOR proporcionaría

una medida local, dando la posibilidad de la existencia de distintos índices TOR, dependiendo del cálculo de este en área sana o lesionada.

Rockswold y cols.⁽²²¹⁾ en ensayo clínico en fase II, comparando la atención estándar según la Brain Trauma Foundation (2007)⁽⁵⁵⁾ frente a tratar a los pacientes con hiperoxigenación (hiperbárica y normobárica), obtienen resultados significativos en los marcadores de metabolismo oxidativo en el cerebro relativamente ileso así como en el tejido pericontusional, reducción de la hipertensión intracraneal, y demuestran una mejoría en los marcadores de toxicidad cerebral. Hubo una reducción significativa de la mortalidad y resultados más favorables, según la escala GOS a los 6 meses.

Hallazgos estos que coinciden con los resultados de este estudio en el grupo de pacientes que fueron tratados en condiciones de hiperoxia respecto a los niveles de PtiO₂ óptima, los cuales se encontraban en valores inferiores a los aconsejados por la Brain Trauma Foundation⁽⁵⁵⁾.

Sin ser esta observación objetivo de esta tesis, pero apoyando el posterior desarrollo de esta, observamos, sin poder concluir la relación, cómo este grupo de pacientes (12,82% del total de la muestra) presentó un 100% de buenos resultados según la escala GOS a los 6 meses.

En el análisis de los resultados referentes al estudio exclusivamente de la PPC óptima de la serie de pacientes, se puede concluir que no aparecen malos resultados en los pacientes que presentan la mayor parte de su monitorización en el rango que incluye la PPC óptima, apareciendo la mayoría de estos resultados en los pacientes que mantienen la monitorización en los rangos más extremos a la óptima, 93% de malos resultados.

Así como, los pacientes que mayormente han sido monitorizados en el rango de PPC óptima e inmediatamente superior, en esta serie han presentado un 100% de buenos resultados.

Otros estudios en la literatura médica, arrojan resultados similares a los de la serie, como los descritos por Aries y cols.⁽²⁰²⁾, que en un amplio estudio de 327 pacientes concluyen que aquellos pacientes con PPC cercana a los niveles de PPC óptima tienen mejores resultados que los que presentaron monitorizaciones alejadas de esta.

Por otro lado, White y Venkatesh⁽²²²⁾ apoyan en su estudio las conclusiones de esta tesis, afirmando que en los valores extremos o más alejados a la PPC óptima se obtienen peores resultados.

Apoyando los resultados de este estudio comentados anteriormente, así como los resultados de los estudios de Aries y cols.⁽²⁰²⁾ y White y Venkatesh⁽²²²⁾, y agrupando los resultados de ambos estudios sobre la PPC óptima, se puede concluir que en esta serie el 100% de los pacientes que permanecen en rango de PPC óptima de forma predominante presentó buen resultado, respecto a los pacientes que permanecen de forma predominante en cualquier otro rango distinto al de la PPC óptima. Estos últimos presentan un 67% de buenos resultados y un 33% de malos resultados ($p = 0,049$) (Figura 21).

Respecto a los resultados del análisis de la PtiO₂ óptima, como se ha comentado anteriormente, existen evidencias que el mantenimiento de los pacientes en rango inferior a 10 mmHg se relaciona con mal resultado GOS a los 6 meses, aconsejándose el mantenimiento de los niveles entre 15-30 mmHg, según las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation⁽⁵⁵⁾.

En contra de la idea anterior de los niveles fijos de oxigenación cerebral recomendados y apoyando la idea de que estos serían distintos, se han realizado varios estudios^(163, 223, 224), como sería el de Mulvey y cols.⁽¹⁵⁴⁾, donde han objetivado que pacientes con TCE que han presentado una evolución neurológica adecuada, han presentado cifras medias de PtiO₂ de 39 (± 4) mmHg, mientras que los que han tenido mal pronóstico se sitúan alrededor de los 19 (± 8) mmHg.

En esta serie, los resultados se basan en los rangos obtenidos tras el cálculo de la $PtiO_2$ óptima, no existiendo en la literatura médica estudios para comparar con nuestros resultados, ya que dicha variable óptima es parte de la hipótesis de esta tesis.

Al realizar curvas de estimación del estadístico C o áreas bajo las curvas de los diferentes rangos de monitorización de la $PtiO_2$ y basándonos siempre, al crear los rangos en la $PtiO_2$ óptima. Observamos como la mejor estimación de pronóstico (sensibilidad-especificidad) la ofrece el rango de $PtiO_2$ óptima ($C = 0,674$) ($p = 0,086$).

Estos datos del estudio, evidencian cómo en ese determinado rango de presión, existe una mejor estimación pronóstica para la obtención de un GOS de buen resultado para el paciente a los 6 meses (Figura 13) (Tabla 6).

Ampliando el estudio de la $PtiO_2$, en sus diferentes rangos, siempre sobre el rango central de la $PtiO_2$ óptima, y comparando los resultados obtenidos según el rango predominante de monitorización, destacamos cómo en el rango óptimo se alcanza un 9% más de buenos resultados frente a los malos resultados obtenidos en ese rango ($p = 0,053$) (Tabla 7).

La importancia de la oxigenación cerebral en el pronóstico del TCE ha ido en aumento, especialmente en los últimos años. Al mismo tiempo, la piedra angular de la atención del paciente neurocrítico está pasando de ser una terapia dirigida por el control de la PIC a una terapia dirigida a la optimización y mantenimiento del FSC y consecuentemente adecuada oxigenación, optimizando las medidas terapéuticas con este objetivo.

Las estrategias para mejorar las $PtiO_2$ cerebrales se han centrado principalmente en aumentar el suministro de oxígeno, ya sea mediante el aumento del FSC o aumentando el CaO_2 . Con esta premisa se realizan estudios para determinar resultados con terapia dirigida a mantenimiento de PPC frente a terapias con objetivos de mantener adecuada $PtiO_2$, con resultados variados.

Van den Brink y cols.⁽²²⁵⁾, en el año 2000, en un estudio de 101 pacientes de TCE grave, obtienen resultados favorables en pacientes con terapia dirigida a mantener niveles de PtiO₂, aconsejando la realización de estudios multicéntricos.

En el año 2009, Narotam y cols.⁽²²⁶⁾, en un estudio de 139 pacientes de TCE grave, donde se crearon dos grupos de tratamiento uno de terapia orientada a control de PPC-PIC y otro dirigido a mantener oxigenación en valores superiores a 20 mmHg, objetivaron que, la prevención y el tratamiento agresivo de la hipoxia cerebral y el control de la PIC con un protocolo dirigido a control de PtiO₂ reduce la tasa de mortalidad después del TCE, pero, más importante aún, obtuvieron mejores resultados a los 6 meses según la escala GOS.

Definitivamente, para dar más validez al tratamiento dirigido por la PtiO₂, recientemente, en agosto de 2015, Lin y cols.⁽²²⁷⁾, han publicado un estudio prospectivo randomizado de 50 pacientes en 6 hospitales, con el propósito de comparar el efecto de la terapia guiada por PtiO₂ respecto a la tradicional de la PIC. La tasa de supervivencia en el grupo guiado por PtiO₂ fue significativamente mayor a los 6 meses después de la lesión. Este hallazgo demuestra que la terapia dirigida por monitorización de la PtiO₂ es válida para el tratamiento de pacientes con TCE moderado y grave.

Ante esta dicotomía planteada, orientar el tratamiento del TCE con el objetivo de mantener una determinada PtiO₂ o PPC, en nuestro estudio y tras valorar resultados con un objetivo de PPC óptima y posteriormente de PtiO₂ óptima, nos encontramos con la misma orientación que el artículo de De Georgia⁽²²⁸⁾, como es comparar los pacientes monitorizados en rango de PtiO₂ óptima junto con los pacientes monitorizados en rangos de PPC óptima.

Tras la creación de rangos predominantes (donde permanece el mayor tiempo de monitorización) de las dos variables anteriores y manteniendo el rango óptimo en aquel en el que se encuentra la variable óptima.

Al analizar los resultados de los pacientes que se han monitorizado predominantemente en el rango de PtiO₂ óptima y al mismo tiempo cualquier rango de PPC, frente a cualesquiera de otros rangos predominantes combinados de PtiO₂ y PPC, obtenemos unos resultados favorables del 67% frente al 59% ($p = 0,037$), respectivamente, apuntando a que el régimen de PtiO₂ óptima fuera el que marcaría la asociación con los buenos resultados obtenidos (Figura 24).

Al realizar el mismo análisis pero siendo el rango de la PPC óptima junto con cualquier otro rango de PtiO₂, frente a cualesquiera de otros rangos de PtiO₂ y PPC, obtenemos unos resultados favorables del 100% frente al 89% ($p = 0,045$) (Figura 26), respectivamente.

Es decir, en este caso nos ofrece un resultado complementario al anterior, orientándonos hacia que sería la combinación de ambos parámetros en rango óptimo, los que marcarían un buen pronóstico.

Como análisis definitivo de la muestra, objetivamos que los pacientes presentan un 76% de buenos resultados con monitorización en rango de PtiO₂ óptima o PPC óptima frente al 64% ($p = 0,049$) de regímenes que no contienen esos rangos como predominantes.

La literatura médica⁽²²⁵⁾ apunta a que los pacientes en rangos de PPC y PtiO₂ apropiados según la Brain Trauma Foundation presentarán mejores resultados según la escala GOS a los 6 meses, conclusiones similares a nuestro estudio, con la particularidad de que presentamos resultados similares pero basados en condiciones óptimas de PPC y PtiO₂, individualizadas para el paciente.

La revisión de los estudios publicados junto con los resultados obtenidos parece apuntalar la sospecha de que el mantenimiento como predominante del rango de PtiO₂ óptima, como de la PPC óptima, podría ser una de las claves de obtención de un buen resultado GOS a los 6 meses tras el alta.

DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

Es novedosa la aportación de una nueva variable, como sería la P_{tiO_2} óptima, que en el mismo sentido que la PPC óptima, ya validada, precisaría de nuevos estudios con mayor número de pacientes y de diseño prospectivo.

6.2- Limitaciones

La principal limitación del estudio se encuentra en el número de pacientes seleccionados, ya que solo se han podido incluir 39 pacientes, en los 7 años de recogida de datos.

Como limitación asociada, en el procesamiento de datos para el estudio estadístico, dada la dispersión de datos y el elevado número de registros, se ha tenido que recurrir a la creación de intervalos, previo al análisis.

Añádase también las limitaciones inherentes a cualquier diseño observacional retrospectivo.

CONCLUSIONES



La Lectura. Jean-Jacques Henner

7. CONCLUSIONES

7.1- Conclusiones

- 1.- La P_{tiO_2} óptima es un valor individualizado para cada paciente, que permite un manejo personalizado de la oxigenación cerebral en el TCE.
- 2.- Los pacientes que son mantenidos predominantemente dentro del rango de P_{tiO_2} óptima presentan mejores resultados según la escala GOS a los 6 meses.
- 3.- La distribución de la P_{tiO_2} óptima en los pacientes, que se corresponde con la PPC óptima en pacientes con ARC intacta, tiene una distribución normal.
- 4.- Las guías de manejo del TCE (Brain Trauma Foundation 2007), las cuales aconsejan un nivel fijo de oxigenación cerebral, pueden subestimar o sobrestimar los requerimientos de oxigenación cerebral.
- 5.- Los pacientes que son mantenidos predominantemente fuera del rango de la PPC óptima presentan peores resultados según la escala de GOS a los 6 meses.
- 6.- El mantenimiento de los pacientes en rangos predominantes de P_{tiO_2} óptima y PPC óptima se asocia a mejores resultados según la escala de GOS a los 6 meses, que cada una de ellas independiente.
- 7.- Si se asocia la determinación de la monitorización en los valores de rango de P_{tiO_2} óptima y PPC óptima, se puede reconocer el pronóstico positivo de los pacientes con mayor precisión.
- 8.- El diseño de un estudio prospectivo y con amplio número de pacientes puede servir de ayuda en el pronóstico y plan de tratamiento en el TCE.

BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS



Tuchbazar. Hans-Jürgen Gaudeck

8. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

8.1- Bibliografía

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics, Clinical Assessment Working Group of the I, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40.
2. Peña Quiñones G. Historia del Trauma Craneoencefálico 2010. 341-61 p.
3. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(6):544-8.
4. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255-68; discussion 68.
5. Hillier SL, Hiller JE, Metzger J. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. *Brain Inj.* 1997;11(9):649-59.
6. Langlois JA, Keyl PM, Guralnik JM, Foley DJ, Marottoli RA, Wallace RB. Characteristics of older pedestrians who have difficulty crossing the street. *Am J Public Health.* 1997;87(3):393-7.
7. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurol Clin.* 1996;14(2):435-50.
8. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):53-64.
9. Langlois JA R-BW, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.

10. Jennett B FR. The epidemiology of head injury. In: Braakman R (Ed) E, editor. Handbook of Clinical Neurology. 13. New York1990. p. 1.
11. Bernabeu M RT. La rehabilitación del traumatismo craneoencefálico: un enfoque rehabilitador. Barcelona. Fundació Institut Guttmann1999.
12. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. PLoS Med. 2008;5(8):e165; discussion e.
13. Menon D, Harrison D. Prognostic modelling in traumatic brain injury. BMJ. 2008;336(7641):397-8.
14. Collaborators MCT, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. BMJ. 2008;336(7641):425-9.
15. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;2(7872):81-4.
16. Graham D, Adams, JH, Gennarelli, TA. Pathology of brain damage. In: Cooper P, Williams and Wilkins, editor. Head Injury. Baltimore1993. p. 91-113.
17. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. J Head Trauma Rehabil. 1999;14(6):602-15.
18. Zaloshnja E, Miller T, Langlois JA, Selassie AW. Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States, 2005. J Head Trauma Rehabil. 2008;23(6):394-400.
19. Balestreri M CM, Chatfield DA, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:161.

20. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, et al. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma*. 2004;21(9):1131-40.
21. Marshall LF GR, Klauber MR, et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg*. 1991;75(S):528.
22. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173-82; discussion -82.
23. Malec JF, Basford JS. Postacute brain injury rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(2):198-207.
24. Korterling J, Kaptein, NA. Neuropsychological driving fitness tests for brain-damaged subjects. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:138-46.
25. Alexandre A CF, Nertempi P, Benedetti A. Cognitive outcome and early indices of head injury severity. *J Neurosurg*. 1983;59:751-61.
26. Symonds C, Russell, WR. Accidental head injuries: prognosis in service patients. *Lancet Neurol*. 1943;1:7-10.
27. Levin HS BA, Muizelaar JP. Catastrophic brain injury. Press OU, editor. New York1995.
28. Goldstein F LH. Post-traumatic and anterograde amnesia following closed head injury. In: Baddeley AD WB, Watss FN, editor. *Handbook of memory disorders*. Wiley1995. p. 187-208.
29. Van Zomeren A, Van den Burg, W. Residual complaints of patients two years after severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:21-8.
30. Wilson J, Wiper, D. Neuroimaging and neuropsychological functioning following closed head injury: CT, MRI and SPECT. *J Head Trauma Rehabil*. 1992;7:29-39.

31. Bishara SN PF, Godfrey H, Knight RG. Post-traumatic amnesia and Glasgow Coma Scale related to outcome in survivors in a consecutive series of patients with severe closed head injury. *Brain Inj.* 1992;6:373-80.
32. Wilson JT, Teasdale GM, Hadley DM, Wiedmann KD, Lang D. Post-traumatic amnesia: still a valuable yardstick. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(2):198-201.
33. Servadei F. Prognostic factors in severely head injured adult patients with acute subdural haematoma's. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139(4):279-85.
34. Yablon S. Posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:983-1001.
35. Kett-White R, Hutchinson, P.J., Czosnyka, M., Boniface, S., Pickard, J.D., Kirkpatrick, P.J. Multimodal monitoring of acute brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2002;27:87-134.
36. Arroategui JI SR, Mendelow D. Medición de la presión intracraneal como factor pronóstico en la evolución de los traumatismos craneoencefálicos graves. *Rev Neurol* 1997;25:1022-4.
37. Alberico AM WJ, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Outcome after severe head injury: relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg.* 1987(67):648-56.
38. Newberg A, Alavi, A. Neuroimaging in patients with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 1996;11:65-79.
39. Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, et al. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(8):1583-9.
40. Johnson R. How do people get back to work after severe head injury? A 10 year follow-up study. *Neuropsychol Rehabil.* 1998;8:61-79.

41. Muñoz JM RM, Ruano A, Moreno F. Déficit cognitivo e integración laboral de las personas con daño cerebral traumático. *Polibea*. 1999;48:38-45.
42. Morton MV, Wehman P. Psychosocial and emotional sequelae of individuals with traumatic brain injury: a literature review and recommendations. *Brain Inj*. 1995;9(1):81-92.
43. Jaffe KM, Polissar N, Fay GC, Liao S. Recovery trends over three years following pediatric traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76(1):17-26.
44. Fantie B KB. The problem of prognosis. In: Dywan J KR, Pirozzolo FJ. Springer-Verlag, editor. *Neuropsychology and the Law*. New York 1991. p. 187-237.
45. Groswasser Z CM, Keren O. Female TBI patients recover better than males. *Brain Inj*. 1998;12:805-8.
46. Kertesz A. Recovery and treatment. In: Heilman KM VE, editor. *Clinical Neuropsychology*. 3 ed. New York 1993. p. 647-74.
47. Roof R, Hal, ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma*. 2000;17:367-88.
48. Skolnick BE, Maas AI, Narayan RK, van der Hoop RG, MacAllister T, Ward JD, et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2467-76.
49. Burgess PW, Shallice T. Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*. 1996;32(2):241-59.
50. Silver JM HR, Yudofsky SC. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury. Yudofsky SC HR, eds. *Sinopsis of Neuropsychiatry*, editor. Washington DC 1994.
51. Symonds C. Mental disorder following head injury. *Proc Royal Soc Med*. 1937;30:1081-94.
52. Leach LR, Frank RG, Bouman DE, Farmer J. Family functioning, social support and depression after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1994;8(7):599-606.

53. Wehman P, Kregel J, Sherron P, Nguyen S, Kreutzer J, Fry R, et al. Critical factors associated with the successful supported employment placement of patients with severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1993;7(1):31-44.
54. Tepas JJ, 3rd, Pracht EE, Orban BL, Flint LM. High-volume trauma centers have better outcomes treating traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):143-7; discussion 7-8.
55. Brain Trauma Foundation AANS, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Introduction. *J Neurotrauma.* 2007;24(Suppl 1):S1.
56. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):287-93.
57. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34(2):216-22.
58. Bernard SA, NV, Cameron P, et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2010;252:959.
59. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, Fortlage D, Holbrook T, Marshall LK, et al. The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2003;54(3):444-53.
60. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(13):1455-64.
61. Connon FF, Namdarian B, Ee JL, Drummond KJ, Miller JA. Do routinely repeated computed tomography scans in traumatic brain injury influence management? A prospective observational study in a level 1 trauma center. *Ann Surg.* 2011;254(6):1028-31.

62. Bullock MR CR, Ghajar J, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58:S7.
63. Bullock MR CR, Ghajar J, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58:S16.
64. Bullock MR CR, Ghajar J, et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery*. 2006;58:S25.
65. Bullock MR CR, Ghajar J, et al. Surgical management of posterior fossa mass lesions. *Neurosurgery*. 2006;58:S47.
66. Bullock MR CR, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006;58:S56.
67. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):728-41.
68. Ho KM, Honeybul S, Lind CR, Gillett GR, Litton E. Cost-effectiveness of decompressive craniectomy as a lifesaving rescue procedure for patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;71(6):1637-44; discussion 44.
69. Citerio G, Andrews PJ. Refractory elevated intracranial pressure: intensivist's role in solving the dilemma of decompressive craniectomy. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):45-8.
70. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Jr., Rue LW, 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma*. 2009;66(5):1436-40.
71. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Grahm TW, et al. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg*. 2002;137(6):696-701; discussion -2.
72. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury: The Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I) study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6):1434-41.

73. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD001530.
74. Badri S CJ, Barber J, et al. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2012;38:1800.
75. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, Citerio G, Beretta L, Ghisoni L, et al. Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):461-7.
76. Lubillo S, Blanco J, Lopez P, Molina I, Dominguez J, Carreira L, et al. [Role of decompressive craniectomy in brain injury patient]. *Med Intensiva*. 2009;33(2):74-83.
77. Hinson HE, Stein D, Sheth KN. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med*. 2013;28(1):3-11.
78. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med*. 2012;367(8):746-52.
79. Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, Unterberg AW, Kiening KL. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients. *J Trauma*. 2007;62(2):292-8.
80. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito DJ, Manley GT. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery*. 2005;57(4):727-36; discussion -36.
81. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1683-7.

82. Battison C AP, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33:196.
83. Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e736.
84. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest.* 2005;127(5):1812-27.
85. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E, et al. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2000;92(1):7-13.
86. Rossaint J, Rossaint R, Weis J, Fries M, Rex S, Coburn M. Propofol: neuroprotection in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit Care.* 2009;13(2):R61.
87. Gu JW, Yang T, Kuang YQ, Huang HD, Kong B, Shu HF, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(2):287-90.
88. Roberts I, Sydenham, E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
89. Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P, et al. NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1362-70.
90. Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1343-7.
91. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 10:11-7.

92. Ronne-Engstrom E, Winkler T. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(1):47-53.
93. Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD000173.
94. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91(5):750-60.
95. Bohman LE, Levine JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):182-8.
96. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* 2001;344(8):556-63.
97. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD001048.
98. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):357-67.
99. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg.* 2009;75(1):25-9.
100. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemetic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3233-8.

101. Genet GF, Johansson PI, Meyer MA, Solbeck S, Sorensen AM, Larsen CF, et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(4):301-6.
102. Wei J, Xiao GM. The neuroprotective effects of progesterone on traumatic brain injury: current status and future prospects. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(12):1485-90.
103. Peng W, Xing Z, Yang J, Wang Y, Wang W, Huang W. The efficacy of erythropoietin in treating experimental traumatic brain injury: a systematic review of controlled trials in animal models. *J Neurosurg*. 2014;121(3):653-64.
104. McConeghy KW, Hatton J, Hughes L, Cook AM. A review of neuroprotection pharmacology and therapies in patients with acute traumatic brain injury. *CNS Drugs*. 2012;26(7):613-36.
105. Wang GH, Zhang XG, Jiang ZL, Li X, Peng LL, Li YC, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment on traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma*. 2010;27(9):1733-43.
106. Yokobori S, Mazzeo AT, Gajavelli S, Bullock MR. Mitochondrial neuroprotection in traumatic brain injury: rationale and therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(4):606-19.
107. Pu B, Xue Y, Wang Q, Hua C, Li X. Dextromethorphan provides neuroprotection via anti-inflammatory and anti-excitotoxicity effects in the cortex following traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2015.
108. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. [Recent advances in regional cerebral monitoring in the neurocritical patient: brain tissue oxygen pressure monitoring, cerebral microdialysis and near-infrared spectroscopy]. *Neurocirugia (Astur)*. 2005;16(5):385-410.
109. Rubiano A. *Neurotrauma y Neurointensivismo*. Primera ed. editorial D, editor. Bogotá 2008.

110. Monro A. Observations in the structure and functions of the nervous system. Edinburgh 1783.
111. Kellie G. An account of the appearance observed in the dissection of two of the individuals presumed to have perished in the storm of the third, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 24th, November 1821; with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Soc (Edinburgh)*.1(84):1821-32.
112. Quinke H. Lumbar puncture. Appleton, editor. New York.1911.
113. Guillaume J, Janny P. Manométrie intracrânienne continue intérêt de la méthode et premiers résultants. *Rev Neurol (Paris)*. 1951;84:131-42.
114. Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg*. 1977;47(4):503-16.
115. Kaye A. Brain Tumors: An Encyclopedic Approach. 2nd ed. New York 2001.
116. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960;36(149):1-193.
117. Rosner MJ, Becker DP. Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg*. 1984;60(2):312-24.
118. Marmarou A. Progress in the analysis of intracranial pressure dynamics. In: verlag S, editor. Intracranial pressure IV. Berlin 1986. p. 81-788.
119. North B. Intracranial pressure monitoring. In: Bullock PRaR, editor. Head injury 1997. p. 209-16.
120. Lang JM, Beck J, Zimmermann M, Seifert V, Raabe A. Clinical evaluation of intraparenchymal Spiegelberg pressure sensor. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1455-9; discussion 9.
121. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med*. 1984;310(9):553-9.

122. Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg.* 1996;85(3):419-24.
123. Ghajar J. Intracranial pressure monitoring techniques. *New Horiz.* 1995;3(3):395-9.
124. Ostrup RC, Luerssen TG, Marshall LF, Zornow MH. Continuous monitoring of intracranial pressure with a miniaturized fiberoptic device. *J Neurosurg.* 1987;67(2):206-9.
125. Bochicchio M, Latronico N, Zappa S, Beindorf A, Candiani A. Bedside burr hole for intracranial pressure monitoring performed by intensive care physicians. A 5-year experience. *Intensive Care Med.* 1996;22(10):1070-4.
126. Gambardella G, d'Avella D, Tomasello F. Monitoring of brain tissue pressure with a fiberoptic device. *Neurosurgery.* 1992;31(5):918-21; discussion 21-2.
127. Poca MA, Sahuquillo J, Arribas M, Baguena M, Amoros S, Rubio E. Fiberoptic intraparenchymal brain pressure monitoring with the Camino V420 monitor: reflections on our experience in 163 severely head-injured patients. *J Neurotrauma.* 2002;19(4):439-48.
128. Piper I, Barnes A, Smith D, Dunn L. The Camino intracranial pressure sensor: is it optimal technology? An internal audit with a review of current intracranial pressure monitoring technologies. *Neurosurgery.* 2001;49(5):1158-64; discussion 64-5.
129. Miller JD, Bobo H, Kapp JP. Inaccurate pressure readings for subarachnoid bolts. *Neurosurgery.* 1986;19(2):253-5.
130. Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1993;341(8838):157-8.
131. Dhawan V, de Georgia M. Neurointensive care biophysiological monitoring. *J Neurointerv Surg.* 2012;4:407-13.

132. Cruz J JJ, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: An alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption. *Crit Care Med* 1993;21(12):1188-1224).
133. Stocchetti N, Paparella A, Bridelli F, Bacchi M, Piazza P, Zuccoli P. Cerebral venous oxygen saturation studied with bilateral samples in the internal jugular veins. *Neurosurgery*. 1994;34(1):38-43; discussion 44-45.
134. Coplin WM, O'Keefe GE, Grady MS, Grant GA, March KS, Winn HR, et al. Thrombotic, infectious, and procedural complications of the jugular bulb catheter in the intensive care unit. *Neurosurgery*. 1997;41(1):101-7; discussion 7-9.
135. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Feldman Z, Narayan RK, et al. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(6):717-23.
136. Macmillan CS, Andrews PJ, Easton VJ. Increased jugular bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):101-4.
137. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS. Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg*. 1999;90(1):9-15.
138. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA, Nguyen T, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg*. 1996;85(5):762-71.
139. Cruz J. Relationship between early patterns of cerebral extraction of oxygen and outcome from severe acute traumatic brain swelling: cerebral ischemia or cerebral viability? *Crit Care Med*. 1996;24:953-6.
140. Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev*. 2003;83(3):933-63.
141. Siggaard-Andersen M, Siggaard-Andersen O. Oxygen status algorithm, version 3, with some applications. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995;107:13-20.

142. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, Hoffman K, Bloom S, Yang W, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2057-63.
143. Marin-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Dominguez-Roldan JM, Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Munoz-Sanchez MA. [Monitoring of tissue oxygen pressure (PtiO₂) in cerebral hypoxia: diagnostic and therapeutic approach]. *Med Intensiva*. 2008;32(2):81-90.
144. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gothgen IH, Larsen VH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1284-93.
145. Rose JC, Neill TA, Hemphill JC, 3rd. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(2):97-102.
146. Dominguez-Berrot AM, Gonzalez-Vaquero M, Diaz-Dominguez FJ, Robla-Costales J. [Multimodal neuromonitoring in traumatic brain injury: contribution of PtiO₂]. *Med Intensiva*. 2014;38(8):513-21.
147. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR. Brain tissue pO₂-monitoring in comatose patients: implications for therapy. *Neurol Res*. 1997;19(3):233-40.
148. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 1998;26(9):1576-81.
149. Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg*. 2002;96(6):1013-9.
150. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg*. 1996;85(5):751-7.

151. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Schneider GH, Unterberg AW, Lanksch WR. Cerebral oxygenation in contused vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of PtiO₂ with Licox and Paratrend. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:186-9.
152. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, Frangos S, Feihl F, Kasner SE, et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery.* 2011;69:1037-45.
153. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth.* 2006;97(1):95-106.
154. Mulvey JM, Dorsch NW, Mudaliar Y, Lang EW. Multimodality monitoring in severe traumatic brain injury: the role of brain tissue oxygenation monitoring. *Neurocrit Care.* 2004;1(3):391-402.
155. Adamides AA, Cooper DJ, Rosenfeldt FL, Bailey MJ, Pratt N, Tippett N, et al. Focal cerebral oxygenation and neurological outcome with or without brain tissue oxygen-guided therapy in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151:1399-409.
156. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):189-95; discussion 255-7.
157. Marin-Caballeros AJ, Murillo Cabezas F, Cayuela-Domínguez A, Domínguez-Roldán JM, Rincón-Ferrari MD, Valencia-Anguaita J, et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: A prospective observational study. *Critical Care.* 2005;9:670-6.
158. Nangunoori R, Maloney-Wilensky E, Stiefel M, Park S, Andrew Kofke W, Levine JM, et al. Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):131-8.
159. Stevens W. Multimodal monitoring: Head injury management using SjvO₂ and LICOX. *J Neurosci Nurs.* 2004;36:332-9.

160. Bito L, Davson H, Levin E, Murray M, Snider N. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem.* 1966;13(11):1057-67.
161. Gaddum JH. Push-pull cannulae. *J Physiol.* 1961;155:1-2.
162. Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med.* 1991;230(4):365-73.
163. Poca MA, Sahuquillo J MM, Vilalta A, Riveiro J. Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopía por infrarrojos. *Neurocirugía.* 2005;16:385-410.
164. Hutchinson PJ, O'Connell MT, al-Rawi PG, Kett-White R, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, et al. Clinical cerebral microdialysis--determining the true extracellular concentration. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:359-62.
165. Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des.* 2004;10(18):2145-52.
166. Peerdeman SM, Girbes AR, Polderman KH, Vandertop WP. Changes in cerebral interstitial glycerol concentration in head-injured patients; correlation with secondary events. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1825-8.
167. Gliemroth J, Klaus S, Bahlmann L, Klohn A, Duysen K, Reith A, et al. Interstitial glycerol increase in microdialysis after glycerol enema. *J Clin Neurosci.* 2004;11(1):53-6.
168. Revuelto Rey J EGJ, Muñoz Sánchez MA. La microdiálisis cerebral en el ámbito clínico actual. *Med Intensiva.* 2012;36(3):213-9.
169. Benveniste H, Diemer NH. Cellular reactions to implantation of a microdialysis tube in the rat hippocampus. *Acta Neuropathol.* 1987;74(3):234-8.
170. Whittle IR, Glasby M, Lammie A, Bell H, Ungerstedt U. Neuropathological findings after intracerebral implantation of microdialysis catheters. *Neuroreport.* 1998;9(12):2821-5.

171. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Callsen TA, Unterberg AW. Metabolic changes during impending and manifest cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Br J Neurosurg.* 2003;17(4):340-6.
172. Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(1):8-15.
173. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-7.
174. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med.* 1991;19(1):89-97.
175. Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit. *J Postgrad Med.* 2002;48(3):218-25.
176. Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R. Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996;8(3):189-93.
177. Nemoto EM, Yonas H, Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1052-4.
178. Robertson CS, Gopinath SP, Chance B. A new application for near-infrared spectroscopy: detection of delayed intracranial hematomas after head injury. *J Neurotrauma.* 1995;12(4):591-600.
179. Cho H, Nemoto EM, Sanders M, Fernandez K, Yonas H. Comparison of two commercially available near-infrared spectroscopy instruments for cerebral oximetry. Technical note. *J Neurosurg.* 2000;93(2):351-4.
180. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiol Clin North America.* 2002;20(2):247-64, v.

181. McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1205-9.
182. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg*. 1995;83(6):949-62.
183. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2(6 Pt 1):486-92.
184. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Piechnik S, Laing R, Pickard JD. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure-reactivity in head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:74-7.
185. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2002;30(4):733-8.
186. Howells T, Elf K, Jones PA, Ronne-Engstrom E, Piper I, Nilsson P, et al. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg*. 2005;102(2):311-7.
187. Verweij BH, Amelink GJ, Muizelaar JP. Current concepts of cerebral oxygen transport and energy metabolism after severe traumatic brain injury. *Prog Brain Res*. 2007;161:111-24.
188. Scalise LG CL. Evidencias en la utilidad de la saturación yugular de oxígeno como método de neuromonitoreo y guía de tratamiento. *REV ARGENT NEUROCI*. 2014;28(1):1-8.
189. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow in severe clinical head injury. *New Horiz*. 1995;3(3):384-94.
190. Carter LP. Thermal diffusion flowmetry. *Neurosurg Clin N Am*. 1996;7(4):749-54.
191. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890;11(1-2):85-158 17.

192. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*. 1988;336(6197):385-8.
193. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45-52.
194. Sahuquillo J RgA, Reina F, Poca MA, Ferrer A, Báguena M. Alteraciones en la reactividad al CO₂ y la autorregulación en los traumatismos craneoencefálicos. Implicaciones terapéuticas. In: Ibérica SV, editor. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona 1996. p. 155-80.
195. Reivich M. Regulation of the cerebral circulation. *Clin Neurosurg*. 1969;16:378-418.
196. Cole DJ, Drummond JC, Shapiro HM, Hertzog RE, Brauer FS. The effect of hypervolemic hemodilution with and without hypertension on cerebral blood flow following middle cerebral artery occlusion in rats anesthetized with isoflurane. *Anesthesiology*. 1989;71(4):580-5.
197. Heros RC, Korosue K. Hemodilution for cerebral ischemia. *Stroke*. 1989;20(3):423-7.
198. Korosue K, Ishida K, Matsuoka H, Nagao T, Tamaki N, Matsumoto S. Clinical, hemodynamic, and hemorheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infarction. *Neurosurgery*. 1988;23(2):148-53.
199. Munar F. Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la hemodinámica cerebral y sistémica en pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal elevada. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
200. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*. 1997;41(1):11-7; discussion 7-9.

201. Weersink CS, Aries MJ, Dias C, Liu MX, Kolias AG, Donnelly J, et al. Clinical and Physiological Events That Contribute to the Success Rate of Finding "Optimal" Cerebral Perfusion Pressure in Severe Brain Trauma Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1952-63.
202. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, Steiner LA, Lavinio A, Kolias AG, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2456-63.
203. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. Determination of threshold levels of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in severe head injury by using receiver-operating characteristic curves: an observational study in 291 patients. *J Neurosurg.* 2001;94(3):412-6.
204. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD, Garretson HD, Arpin EJ, Shields CB. Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Coma Scale to outcome. *J Trauma.* 1987;27(9):1007-13.
205. Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *J Neurosurg.* 2000;92(1):1-6.
206. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH. Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. *Stroke.* 2008;39(9):2531-7.
207. Zweifel C, Lavinio A, Steiner LA, Radolovich D, Smielewski P, Timofeev I, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus.* 2008;25(4):E2.
208. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1783-8.

209. Lang EW, Lagopoulos J, Griffith J, Yip K, Yam A, Mudaliar Y, et al. Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1053-9.
210. Jaeger M, Lang EW. Cerebrovascular pressure reactivity and cerebral oxygen regulation after severe head injury. *Neurocrit Care*. 2013;19(1):69-73.
211. Chang JJ, Youn TS, Benson D, Mattick H, Andrade N, Harper CR, et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37(1):283-90.
212. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, Gracias VH, Goldberg A, Maloney-Wilensky E, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2006;105(4):568-75.
213. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-4.
214. Maas AI, Steyerberg EW. Monitoring prognosis in severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2014;18(3):150.
215. Nemunaitis G, Roach MJ, Claridge J, Mejia M. Early Predictors of Functional Outcome After Trauma. *PM R*. 2015.
216. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg*. 2003;99(4):666-73.
217. Deepika A, Prabhuraj AR, Saikia A, Shukla D. Comparison of predictability of Marshall and Rotterdam CT scan scoring system in determining early mortality after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(11):2033-8.
218. Maas AI, Steyerberg EW, Marmarou A, McHugh GS, Lingsma HF, Butcher I, et al. IMPACT recommendations for improving the design and analysis of clinical trials in moderate to severe traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):127-34.

219. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113(3):571-80.
220. van Santbrink H, vd Brink WA, Steyerberg EW, Carmona Suazo JA, Avezaat CJ, Maas AI. Brain tissue oxygen response in severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(6):429-38; discussion 38.
221. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Liu J. A prospective, randomized Phase II clinical trial to evaluate the effect of combined hyperbaric and normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, oxygen toxicity, and clinical outcome in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1317-28.
222. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesth Analg.* 2008;107(3):979-88.
223. Gupta AK, Hutchinson PJ, Al-Rawi P, Gupta S, Swart M, Kirkpatrick PJ, et al. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 1999;88(3):549-53.
224. Meixensberger J, Jaeger M, Vath A, Dings J, Kunze E, Roosen K. Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(6):760-4.
225. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46(4):868-76; discussion 76-8.
226. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg.* 2009;111(4):672-82.

227. Lin CM, Lin MC, Huang SJ, Chang CK, Chao DP, Lui TN, et al. A Prospective Randomized Study of Brain Tissue Oxygen Pressure-Guided Management in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury Patients. *Biomed Res Int*. 2015;2015:529580.
228. de Georgia M. Brain ischemia, obscenity, and the elusive cerebral perfusion pressure. *Crit Care*. 2005;33(1):255-7.

8.2- Anexos

ANEXO I

Clasificación de severidad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49	25-34		12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:					< 200				
Si FiO2 ≥ 0,5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349						
Si FiO2 ≤ 0,5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.
Anexo I. Clasificación de severidad de APACHE II.

ANEXO II

Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria con fecha del 26 de mayo de 2015.

 <p>Servicio Canario de la Salud HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA</p>	<p>Informe Dictamen Protocolo Favorable PI Biomédica C.P. MO - C.I. PI-26/15</p>
	<p>26 de mayo de 2015</p>
<p>CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria</p>	
<p>Inmaculada Plasencia García Secretaria del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria</p>	
<p>CERTIFICA</p>	
<p>1º. Que el CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en su reunión del día 26/05/2015, acta 05/15 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:</p>	
<p>Título: "Determinación de la presión articular tisular de oxígeno cerebral óptima como nuevo objetivo terapéutico en el traumatismo craneoencefálico grave"</p>	
<p>Código Promotor: Código Interno: PI-26/15 Investigador principal: ISMAEL MOLINA DIAZ</p>	
<p>2º. Considera que:</p>	
<ul style="list-style-type: none">- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.- Se cumple la legislación aplicable.	
<p>3º. Por lo que este CEIC emite un Aprobado</p>	
<p>Lo que firmo en Santa Cruz de Tenerife, a 26 de mayo de 2015</p>	
<p>Fdo:</p>	
<p>Secretaria del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria</p>	
	
<p>Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria - Ofrta Crta. Del Rosario, 145 3ª planta Santa Cruz de Tenerife 38010 Tenerife, S.C. España Tel. 922 60 2188 Fax. 922 60 2188 Correo electrónico ceichunsc.scs@gobiernodecanarias.org</p>	

Lo importante es no dejar de hacerse
preguntas.

Albert Einstein (1879-1955)