

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**“Monitorización invasiva y no invasiva de la oxigenación cerebral en el
traumatismo craneoencefálico grave”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vicente Padilla Morales

Bajo la dirección de los doctores

Santiago Ramón Leal-Noval

Jesús Loscertales Abril

A mi madre por tanto que no tengo palabras.

A mi padre por ser mi gran ejemplo en la vida.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a todas las personas que han contribuido en la realización de esta Tesis, en especial a:

Al Dr. Santiago Ramón Leal-Noval, médico adjunto del Servicio de Medicina Intensiva de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, por ser la figura imprescindible en la realización de esta tesis.

Al Prof. Dr. Jesús Loscertales Abril, Jefe del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen Macarena, por su valiosa orientación y apreciados consejos.

A todo el equipo integrante del Servicio de Medicina Intensiva de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, especialmente a los doctores Francisco Murillo-Cabezas y José María Domínguez Roldán, cuyo buen hacer diario ha permitido la elaboración de este trabajo.

A los miembros de la unidad de Bioestadística de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, en especial a Aurelio Cayuela, por su asesoramiento estadístico.

No puedo terminar sin agradecerle a mi familia su apoyo y comprensión en los momentos difíciles. A María que me lo da todo sin pedir nada a cambio.

ABREVIATURAS

ATLS: advanced trauma life support

BHE: barrera hemato encefálica

CMRO₂: consumo metabólico cerebral de oxígeno

DTC: doppler transcraneal

Ec: energía cinética

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno

FSC: flujo sanguíneo cerebral

Hb: hemoglobina

HIC: hipertensión intracraneal

LAD: lesión axonal difusa

LCR: líquido cefalorraquídeo

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PET: tomografía por emisión de positrones

PIC: presión intracraneal

PPC: presión de perfusión cerebral

PtiO₂: presión tisular cerebral de oxígeno

RMN: resonancia magnética nuclear

rSO₂: saturación de oxígeno transcraneal regional

SjO₂: saturación de oxígeno del bulbo venoso yugular

SNC: sistema nervioso central

TAC: tomografía axial computadorizada

TCDB: trauma coma data bank

TCE: traumatismo cráneo encefálico

TAM: tensión arterial media

SINTESIS

El objetivo de esta tesis doctoral, es comparar la medición de la oxigenación cerebral regional mediante un método invasivo, como es la presión tisular cerebral de oxígeno (PtiO₂), con la medición de la oxigenación cerebral con un método novedoso, no invasivo como es la saturación de oxígeno transcraneal regional (rSO₂) en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) grave. Se ha realizado la comparación en veintidós pacientes estables con traumatismo craneoencefálico grave durante un período de 16 meses. El estudio se ha llevado a cabo de forma prospectiva, observacional, en una unidad de cuidados neurocríticos de un hospital docente de primer nivel. Se han analizado y comparado un total de 41.809 datos pareados de variables de neuromonitorización obtenidos de ambos procedimientos de medición de oxigenación cerebral. Resultados: Se ha encontrado una correlación directa e independiente entre rSO₂ y PtiO₂ mediante un análisis de regresión ajustada (coeficiente B (intervalo de confianza 95%= 0.36 [0.35-0.37]) y logístico (PtiO₂ > 15 mmHg como variable dependiente, AOR y [95% CI]=1.11 [1.10-1.12]). Una curva ROC (Receiving Operating Curve) demuestra una baja exactitud para detectar hipoxia cerebral moderada (PtiO₂<15 mmHg) (Área bajo la curva 0.62), con un ratio de probabilidad para test positivo de 1.2 con un corte óptimo de rSO₂>70%. En contra, el análisis ROC mostró que rSO₂ era moderadamente discriminante para detectar hipoxemia cerebral grave (PtiO₂>12 mmHg) (Área bajo la curva =0.82; LR+=5.3) con un corte óptimo de rSO₂ <60%.

Conclusiones: En pacientes con TCE grave, la PtiO₂ y el rSO₂ estuvieron directa y significativamente correlacionados. La hipoxia intracerebral grave es detectada mejor por rSO₂ que la hipoxia moderada. Sin embargo, la capacidad discriminante de la rSO₂

esta limitada, y esta medida no debería considerarse un sustituto para la monitorización rutinaria invasiva de P_{tiO_2} , en pacientes con TCE grave.

INDICE

I- Introducción.....	10
A- Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico.....	10
A.1- Definición de TCE.....	11
A.2- Clasificación del TCE.....	17
A.3- Lesión primaria.....	22
A.4- Lesión secundaria.....	30
A.5- Evaluación y tratamiento inicial del TCE.....	40
B- Monitorización de la oxigenación cerebral.....	42
B.1- Introducción.....	42
B.2- Tipos de monitorización de lesión cerebral secundaria.....	43
B.3- PtiO₂.....	45
B.4- NIRS.....	54
II- Hipótesis.....	68
III- Objetivo.....	71
IV- Material y Método.....	73
V- Resultados.....	79
VI- Discusión.....	83
VII- Conclusiones.....	90
VIII- Bibliografía.....	92

I- INTRODUCCION

A- FISIOPATOLOGIA DEL TCE.

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es la principal causa de incapacidad, muerte y coste económico de nuestra sociedad. Uno de los principales conceptos que se han adquirido tras las últimas investigaciones en el campo del TCE es que el daño neurológico principal en el TCE no aparece en el momento del impacto, sino que lo hacen en las siguientes horas o días. A este daño tardío se le conoce como lesión secundaria. Se ha visto que estas lesiones aparecen más tardíamente y se producen fundamentalmente a consecuencia de un descenso en la presión de perfusión cerebral (PPC) del tejido cerebral dañado lo cual provoca hipoperfusión cerebral e hipoxemia. Siguiendo en esta línea, se ha evidenciado que se consiguen mejores resultados cuando esas lesiones secundarias, se previenen o responden al tratamiento. Este esfuerzo dirigido al conocimiento fisiopatológicos del TCE y su tratamiento, se ha reflejado en un progresivo y significativo descenso en la mortalidad del TCE pasando del 50% a menos del 25% en los últimos 30 años. Esta tendencia en la reducción de la mortalidad y mejoría de los resultados del TCE se ha conseguido gracias al uso de protocolos basados en la evidencia que enfatizan la monitorización y el mantenimiento de una adecuada PPC (1).

A.1-Definición de traumatismo craneoencefálico

El impacto mecánico sobre las estructuras encefálicas provoca lesiones a corto, medio y largo plazo del tejido nervioso que conllevan una serie de cambios en la arquitectura y función del sistema nervioso central (SNC).

En el TCE se producen lesiones estructurales mediante dos mecanismos básicos, complejos y estrechamente interrelacionados denominados lesión o daño cerebral primario y secundario. La lesión primaria se define como aquella patología irreversible causada directamente por el impacto del traumatismo. La lesión secundaria es la consecuencia de la progresión del daño cerebral que sigue tras el traumatismo y la lesión primaria. Por definición se considera que la lesión primaria es irreversible y que el manejo del TCE ha de ser dirigido a prevenir o tratar la lesión secundaria. Sin embargo no queda del todo claro que algunos de los eventos bioquímicos asociados a la lesión secundaria sean reversibles inclusive instaurando un tratamiento de forma precoz.

Los procesos patológicos que envuelve al TCE son el traumatismo directo, la contusión cerebral, el cizallamiento intracerebral, el edema cerebral, la hemorragia intracerebral, la hidrocefalia y la concusión.

1- Traumatismo directo: según siga la energía aplicada un modelo estático o dinámico se producirá un daño u otro a nivel cerebral. Este punto se desarrolla mas adelante en el punto A.3.

2- Contusión cerebral: Consiste en la laceración hemorrágica del cerebro. Ocurre más frecuentemente en la zona cerebral en donde incide directamente el impacto, aunque suele ser más grave la lesión por contragolpe. La lesión por contragolpe aparece en la zona opuesta al cerebro que recibe el impacto y es consecuencia de la movilidad cerebral dentro de la cavidad craneana favorecido por el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las súbitas fuerzas de aceleración-desaceleración que hacen que el cerebro golpee contra el cráneo. Un súbito movimiento de la cabeza hacia atrás causará que los lóbulos occipitales se deslicen sobre el suelo de la fosa craneal media y los lóbulos frontales a través del suelo de la fosa craneal anterior, causando contusión en la superficie basal de dichos lóbulos y que los polos de los lóbulos frontal y temporal del cerebro se golpeen contra el hueso frontal y el esfenoides respectivamente (Imagen 1).

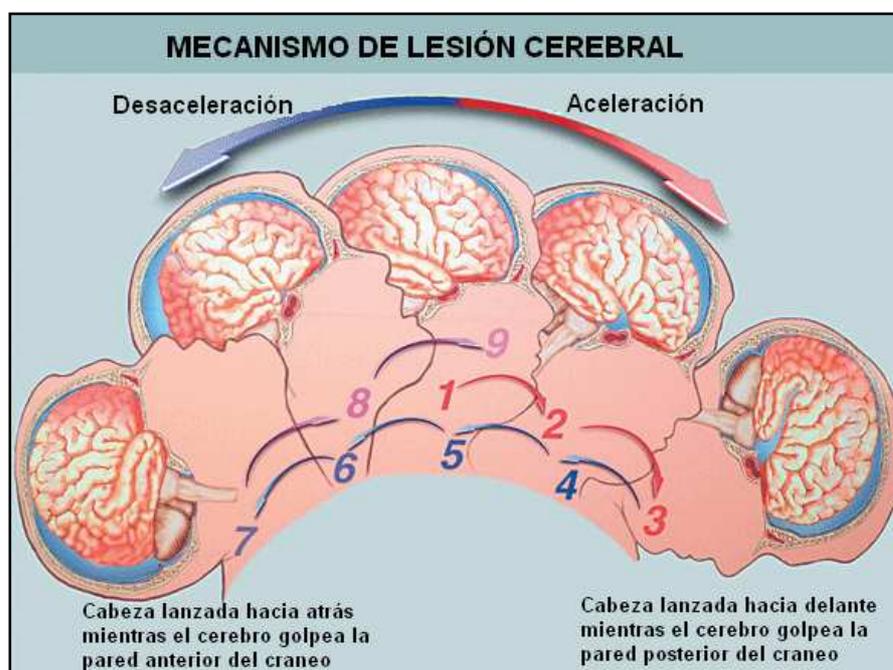


Imagen 1: Lesión por contragolpe

3- Fuerzas de cizallamiento: Ocurren como resultado de los diferentes movimientos del cerebro tras el traumatismo, sumándose frecuentemente una lesión de contragolpe. La aceleración rotacional tras el TCE causará fuerzas de tensión o cizallamiento que provocan hemorragias petequiales (particularmente en el mesencéfalo, cerebro y cuerpo calloso) y tensión en los axones y vainas de mielina. Los cambios patológicos tempranos, a consecuencia de estas lesiones, consisten en bolas de retracción o cicatrices de la microglia. Si el paciente sobrevive unos meses, posteriormente aparecerá en la zona lesionada una degeneración generalizada de la mielina.

4- Edema cerebral: Aparece tras el TCE y puede seguir un patrón focal alrededor de un hematoma intracerebral o un patrón difuso de todo el cerebro y/o cerebelo. Este tema se trata más extensamente mas adelante en el punto A.4.5.

5- Hemorragia intracraneal: Puede ser intracerebral, subdural o extradural. La complicación más importante que provocan es la herniación cerebral por aumento de la PIC. Hay varios tipos (Imagen 2):

- a) Hernia subfalcina: Se produce cuando el parénquima cerebral frontal protruye bajo la hoz del cerebro.
- b) Hernia uncal: Aparece al deslizarse el uncus del lóbulo temporal hacia la zona medial

- c) Hernia transtentorial: Es la herniación del parénquima cerebral por la escotadura de la tienda del cerebelo, comprimiéndose de forma progresiva diencefalo, mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo.
- d) Hernia cerebelosa descendente: En este caso el cerebelo se hernia a través del foramen magnum.
- e) Hernia cerebelosa ascendente: El cerebelo se hernia de forma ascendente a través de la tienda del tentorio. Es infrecuente y se observa principalmente en tumores de fosa posterior e infartos cerebelosos con efecto de masa.

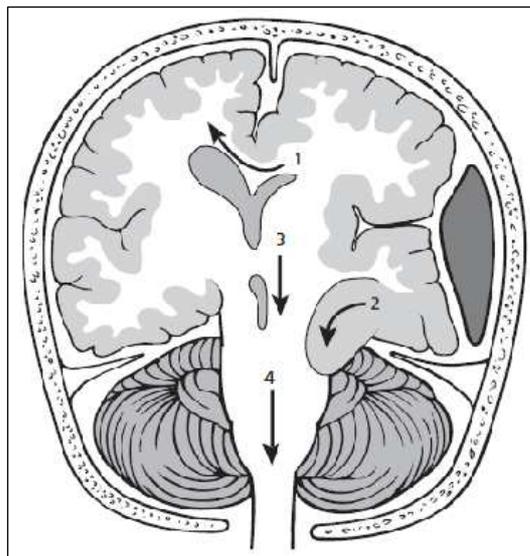


Imagen 2: Tipos mas frecuentes de herniación cerebral; 1- subfalcina; 2- uncal; 3- transtentorial; 4- cerebelosa descendente.

Otras de las complicaciones asociadas a la hemorragia intracraneal, fundamentalmente la hemorragia subaracnoidea, es el vasoespasm.

6- Hidrocefalia: Ocurre infrecuentemente en los estadios iniciales tras el daño cerebral. Hay dos tipos: la hidrocefalia no comunicante consiste en la obstrucción del cuarto ventrículo por sangre o por la compresión extrínseca secundaria a una edema en la fosa posterior. El segundo tipo es la hidrocefalia comunicante que aparece como resultado de una hemorragia subaracnoidea traumática que origina obstrucción en la reabsorción del LCR. Estos tipos tardíos de hidrocefalia son importantes causas de deterioro neurológico en fases avanzadas, apareciendo desde semanas hasta varios años tras el TCE.

7- Concusión: Consiste en una instantánea pérdida de conciencia como resultado del TCE. El término procede de la palabra latina “concutere” que significa sacudir. Se produce a consecuencia de la movilidad parcial del cerebro en el interior del cráneo, que genera fuerzas de aceleración-desaceleración que dan como resultado, en función de la intensidad del TCE, diferentes lesiones como son el cizallamiento, daño por contragolpe, hemorragias petequiales en el sistema nervioso central y daño neuronal. El término concusión no se define en función de la intensidad o gravedad del TCE. El criterio fundamental que lo define es que el paciente haya tenido un período de amnesia en relación al TCE. Esta amnesia puede ser retrograda o anterograda. En la mayoría de las concusiones la amnesia retrograda es de corta duración, abarcando las 24 horas precedentes al TCE. La amnesia anterograda es el tipo de amnesia más específica para establecer la gravedad del traumatismo y a diferencia de la retrógrada, se puede extender por un período bastante más largo tiempo. Si la amnesia tras el TCE dura más de 24 horas entonces se cataloga a la concusión como grave (2).

A.2- Clasificación del traumatismo craneoencefálico

A efectos de la toma de decisiones clínicas, el TCE se clasifica clínicamente según la alteración del nivel de conciencia. Habitualmente se estima el grado de nivel de conciencia a partir de la “Glasgow Coma Scale” (GCS) (Tabla 1) (3).

En función de la puntuación obtenida al aplicar al paciente la GCS, se clasifica el TCE en leve, moderado o grave. Consideraremos grave todo TCE con una puntuación igual o inferior a 8 puntos según la GCS, si bien deben tenerse presente dos condiciones previas: primero haber descartado y corregido aquellas situaciones que incrementan el deterioro del nivel de conciencia como son el alcohol, drogas, shock, hipoxemia grave, etc. y en segundo lugar que a pesar del control adecuado de los factores anteriormente expuestos, el paciente haya permanecido en tal estado neurológico al menos seis horas tras el traumatismo. En algunos centros se catalogan también como TCE grave a todos aquellos pacientes con TCE que hayan tenido que ser intervenidos de una lesión ocupante de espacio intra o extraaxial cerebral, independientemente de su nivel de conciencia, ya que en la práctica clínica precisan en la fase aguda de los mismos cuidados que los TCE graves.

Los TCE con puntuaciones de la GCS entre 13 y 9 se clasifican como moderados. La tendencia actual, desde los trabajos de Stein y Ross (4) es la de incluir en este grupo a los pacientes con GCS igual a 13 puntos, dado el alto porcentaje de lesiones intracraneales que estos últimos muestran (27%-32%), y la elevada necesidad de intervención neuroquirúrgica (7,5%) (5).

Finalmente se consideran TCE leves aquellos con un GCS de 14 y 15 puntos. A pesar de denominarse leves, debemos contemplar a este grupo de pacientes como TCE potencialmente graves ya que entre el 1% y el 3% presentan complicaciones neurológicas graves (6) (Tabla 2).

Esta clasificación aquí expuesta es útil para decidir el centro hospitalario más adecuado para la atención del TCE, que no siempre es el más próximo al accidente. Así mientras los TCE graves y moderados deben ser tratados desde el primer momento en centros con equipo de neurocirugía disponible las 24 horas, los TCE leves pueden ser observados en aquellos hospitales generales que dispongan de tomografía axial computadorizada (TAC).

APERTURA OCULAR	RESPUESTA VERBAL	RESPUESTA MOTORA
Espontánea.....4	Orientada.....5	Obedece órdenes.....6
A la voz.....3	Confusa.....4	Localiza el dolor.....5
Al dolor.....2	Inapropiada.....3	Retirada al dolor.....4
Nunca.....1	Sonidos Comprensibles.....2	Flexión anormal (decorticación).....3
	Ninguna.....1	Pronoextensión (descerebración).....2
		Ninguna.....1

Tabla 1: Glasgow Coma Scale.

TCE	PUNTOS
Leve	14-15
Moderado	9-13
Severo	8 o menos

Tabla 2: Gradación del TCE según la GCS.

Tras una valoración y clasificación clínica inicial del paciente aplicando la GCS, hemos de realizar un estudio de imagen mediante tomografía axial computadorizada (TAC), que nos va a permitir una segunda clasificación en función de los resultados. En la literatura se pueden encontrar varias clasificaciones, pero de todas ellas, la más empleada es la clasificación de la National Traumatic Coma Data Bank (TCDB). Esta clasificación está basada en el TAC y tiene un importante valor pronóstico y funcional. (Tabla 3). El porcentaje de hipertensión intracraneal (HIC) y de malos resultados (muerte y secuelas invalidantes) es más elevado conforme aumenta el grado de lesión difusa. La clasificación TCDB igualmente indica la significación que tiene la HIC en función del grado de lesión. En los grados III y IV de lesión difusa, el más poderoso predictor de la evolución es la cifra de presión intracraneal (PIC), mientras que en los restantes grupos son la edad, el GCS y la reactividad pupilar las que predicen mejor el pronóstico que la PIC. De ello se deriva la necesidad de monitorizar la PIC y tratar agresivamente los episodios de HIC en las lesiones difusas grado III y IV para mejorar los resultados (7 y 8).

Se considera lesión focal a aquellas lesiones que presentan Hiperdensidad o Densidad mixta.

Por lo tanto según la clasificación TCDB tenemos los siguientes grupos:

- Lesiones focales (hematomas, contusiones cerebrales y laceraciones): Incluimos en este grupo todas aquellas lesiones focales que han sido evacuadas y a las no evacuadas con un volumen superior a 25 cm^3 .

- Lesiones difusas: Se subdividen en 4 subgrupos:

* Lesiones difusas tipo I: Ausencia de patología intracraneal visible en TAC cerebral, es decir TAC normal.

* Lesión difusa tipo II: En este grupo las cisternas perimesencefálicas han de estar presentes y sin alteraciones. En caso de haber desplazamiento de la línea media, ha de ser inferior a 0.5 mm y en caso de existir lesiones focales deben tener un volumen menor a 25 cm^3 . También es aceptable encontrar fragmentos óseos o cuerpos extraños. En este grupo podemos encontrar contusiones corticales o de tronco del encéfalo junto a imágenes de lesión axonal difusa (LAD).

* Lesiones difusas tipo III ("swelling" o edema cerebral): Grupo con las mismas características que el anterior pero con la gran diferencia que las cisternas perimesencefálicas están comprimidas o ausentes.

* Lesiones difusas de tipo IV ("shift" o desplazamiento"): En esta categoría se incluyen a todo paciente con una desviación de la línea media superior a 5 mm, pero sin presentar lesiones focales superiores a los 25 cm^3

GRADO	I	II	III	IV		
TIPO DE LESION	Lesión Difusa I	Lesión Difusa II	Lesión Difusa III (Swelling)	Lesión Difusa IV (Shift)	Lesión focal evacuada	Lesión focal no evacuada
TAC: CISTERNAS	0	0	Comprimidas -ausentes	Comprimidas -ausentes	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente	Lesión evacuada densidad alta o mixta > 25 cm ³ no evacuada quirúrgicamente
LINEA MEDIA DESPLAZADA	0	<0.5 cm	<0.5 cm	>0.5 cm		
HEMATOMA	0	< 25 cm ³	< 25 cm ³	< 25 cm ³		
OTROS		Pueden existir fragmentos oseos y cuerpos extraños				

Tabla 3: Clasificación de la Trauma Coma Data Bank.

A.3- Lesión primaria

La lesión primaria es responsable de todas las lesiones nerviosas y vasculares que aparecen inmediatamente después de la agresión mecánica. Carece en la actualidad de tratamiento específico y sólo la prevención puede disminuir su frecuencia. El modelo de impacto de la lesión primaria puede ser de dos tipos, según sea la situación del paciente, estática o dinámica

A.3.1- Modelo de impacto estático:

La importancia en este modelo viene dada por la magnitud de la energía cinética (E_c) que aplica el objeto que golpea contra un cráneo fijo, o bien la que aplica el cráneo cuando colisiona contra una estructura fija. Sea como sea, uno de los dos elementos ha de estar en posición de reposo y el otro incide sobre él con una determinada E_c . La E_c se formula como:

$$E_c = \frac{1}{2}mv^2$$

Al ser la E_c proporcional a la masa y al cuadrado de la velocidad, serán estas variables las determinantes de la intensidad de las lesiones resultantes, teniendo una mayor importancia la velocidad del objeto, por estar elevada al cuadrado. Esta E_c es absorbida fundamentalmente por el cuero cabelludo y el cráneo, que se deforma o fractura en función de la magnitud de la E_c . Por lo tanto, este tipo de impacto es responsable generalmente de fracturas de cráneo, hematomas extradurales o subdurales y en algunos casos de edema cerebral por contusión. Cuando la E_c supera la capacidad de absorción

del cráneo, se produce su fractura y penetración del objeto incidente en la cavidad craneal, como acontece en las heridas por arma de fuego o por metralla.

A.3.2- Modelo de impacto dinámico:

En la práctica clínica es el modelo más frecuente y de mayor trascendencia. En este caso a la Ec absorbida por el cuero cabelludo y el cráneo, se suma la aplicación de energías de aceleración y desaceleración sobre el cráneo y su contenido, generando dos fuerzas:

a) Fuerza de tensión: aparece como consecuencia del desplazamiento lineal de la masa encefálica con respecto al cráneo y la duramadre, lo que provoca la elongación y en ocasiones la ruptura de los axones, fijaciones meníngeas y estructuras vasculares.

b) Fuerza por distorsión angular: genera el movimiento de rotación del cerebro en el interior del cráneo al retardarse el cerebro respecto al movimiento angular del cráneo.

La consecuencia de la aplicación de esta fuerza es el corte de axones, fijaciones meníngeas y vasos.

Ambas fuerzas generan lesiones anatómicas tan graves como la lesión axonal difusa (LAD), las contusiones, laceraciones y hematomas intracerebrales.

En base a los hallazgos neuropatológicos en el TCE grave, podemos decir que es la LAD el principal causante del coma y del bajo nivel de conciencia inmediato tras el TCE, como resultado de un impacto producido por fuerzas de aceleración y desaceleración sobre la sustancia blanca (9).

A.3.3- La lesión axonal difusa:

La LAD es el paradigma y sustrato fundamental del coma postraumático. Consiste en la lesión diseminada de axones de la sustancia blanca cerebral tras un TCE (10). Las lesiones en los axones pueden ser causadas por fuerzas de estiramiento, de rotación o de compresión (Imagen 3) Estas conclusiones las extraemos de investigaciones llevadas a cabo con primates (9).

La LAD, es una de las más importantes formas de lesión primaria del cerebro junto a la contusión cerebral y el hematoma intraparenquimatoso y es la lesión de peor pronóstico (9). Su frecuencia es elevada. Ya que según resultados de autopsias, aparece en el 35% de todos los TCE independientemente de su gravedad (10, 11, 12).

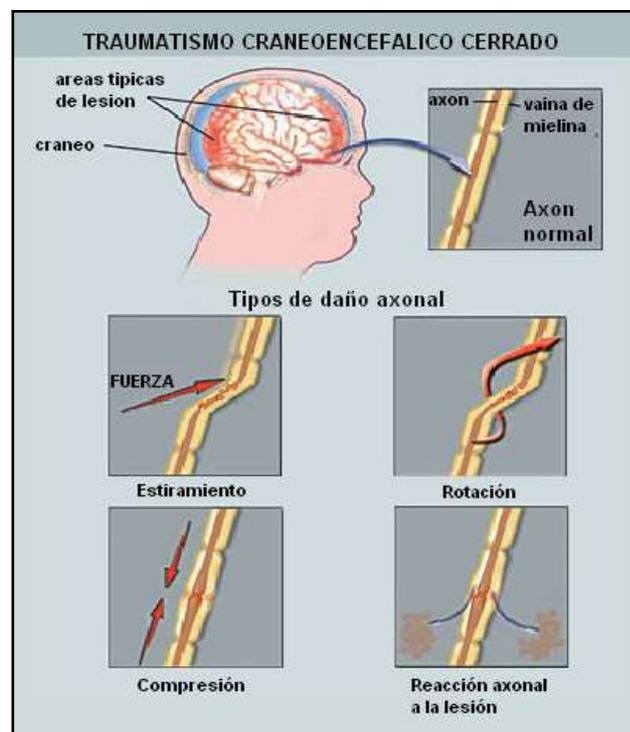


Imagen 3: Tipos de fuerzas lesionales sobre el axón.

El espectro clínico de la LAD es amplio y se extiende desde la concusión al coma profundo (9).

Basándose en consideraciones biomecánicas y datos experimentales, Ommaya ha propuesto que el daño infringido en el cerebro por desplazamiento inercial se extiende centripetamente, de zonas más superficiales a zonas más profundas según los niveles de energía aplicados. Con bajos niveles de energía, se lesiona principalmente la superficie cortical, lo cual se manifiesta clínicamente como concusión. A medida que la energía aplicada y el stress mecánico es mayor, el daño se extiende a niveles más profundos como son la sustancia blanca diencefálica y el mesencéfalo provocando el coma. De igual forma existe una correlación directa entre la energía de la fuerza aplicada, la duración del coma y la severidad del déficit neurológico (9).

Siguiendo la clasificación de Gennareli de la LAD, se distinguen tres grados, que correlacionan las lesiones halladas en estudios de imagen (TAC, resonancia magnética nuclear (RMN), con la duración y severidad del coma y con su eventual pronóstico. El grado 1 se asocia a un coma de menor duración que el grado 2. El grado 3 se equivale a un coma persistente o marcada incapacidad (Tabla 4) (9-11).

Grado 1	Esferas de axones retraídos (edema axonal microscópico) en sustancia blanca hemisférica.
Grado 2	Grado 1 más lesión focal en cuerpo calloso.
Grado 3	Grado 2 más lesión en cuadrante dorsolateral del mesencéfalo, típicamente hemorrágica.

Tabla 4: Graduación histopatológica de Gennareli para la LAD.

El espectro de la LAD encontrado a nivel histopatológico es análogo a las manifestaciones clínicas y al déficit resultante (10). Estudios con microscopía electrónica han demostrado que el "rasgado" de axones ocurre pasados entre 20 y 35 minutos del TCE.

Dos teorías explican los mecanismos histopatológicos de la LAD. Una de ellas, enfatiza que el efecto inicial del daño mecánico causaría una disrupción del citoesqueleto resultando en edema y ruptura del axón (9, 10, 14, 15). La segunda teoría se basa en que el daño inicial predominantemente ocurre en el axolema, con una pérdida del equilibrio iónico, bloqueo de la depolarización de conducción del impulso y entrada de calcio al citosol del axón, que llevaría a una cascada de destrucción bioquímica. Ambas alteraciones conducen a un bloqueo del transporte axonal anterógrado y retrógrado y a edema axonal. Posteriormente el axón edematizado se rompe (Imágenes 4, 5 y 6) (12, 15, 16).

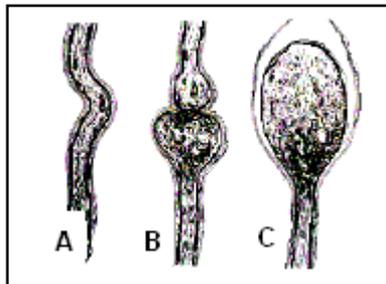


Imagen 4: Microscopía electrónica de axón lesionado. A.- Alteración mecánica y funcional por fuerzas de tensión y cizallamiento. B.- Alteración focal del flujo axoplásmico. C.- edema axonal local ("Bolas de retracción").

Consecuentemente hay una pérdida de terminaciones nerviosas durante un período de uno a varios días. Después de eso, los sitios vacíos pueden ser reinervados como resultado de brotes de neuronas adyacentes no dañadas. Este proceso puede contribuir

sustancialmente a la recuperación, si la inervación que se produce es la apropiada. En caso de producirse una inervación inapropiada, ésta puede contribuir en una disfunción persistente en TCE graves (9).

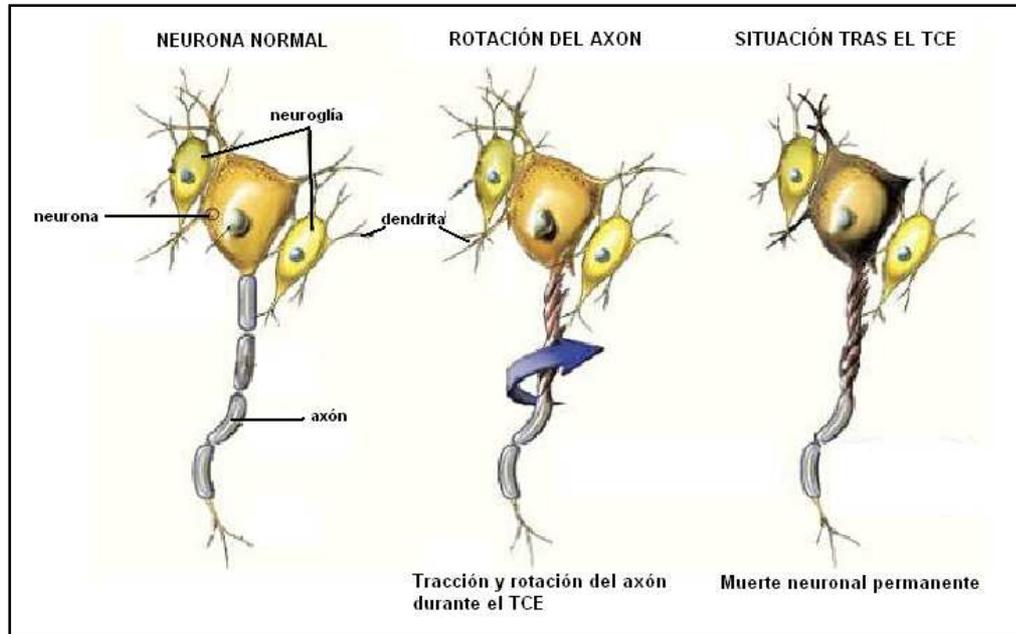


Imagen 5: Imagen esquemática de las fases de la LAD

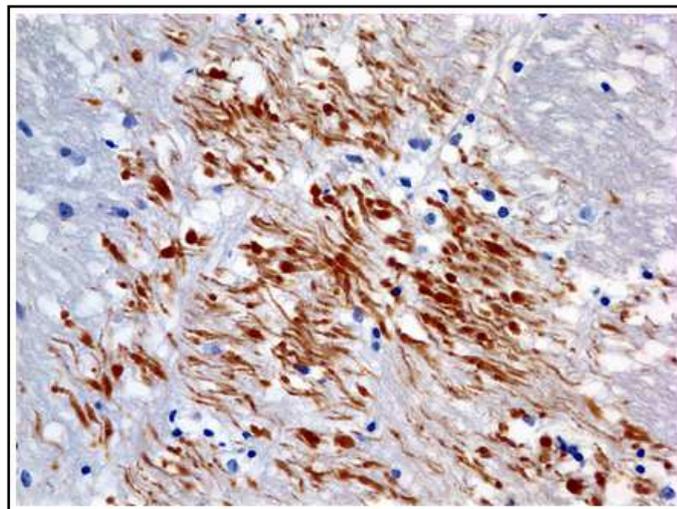


Imagen 6: microscopía óptica mediante técnica de inmunofluorescencia con inmunostatina β APP, que muestra el edema axonal.

Macroscópicamente la LAD se manifiesta como lesiones hemorrágica en la sustancia blanca de hemisferios cerebrales, hipocampo, cuerpo calloso y/o en uno o ambos cuadrantes dorsolaterales del tronco cerebral rostral probablemente por ruptura de arteriolas penetrantes (Imagen 7) (14,16).



Imagen 7: Cortes anatómicos en los que podemos ver en la imagen de la izquierda una LAD en el cuerpo calloso y en la de la derecha una LAD en mesencéfalo.

El estudio de imagen cerebral por TAC tiene un amplio uso en la fase aguda del TCE permitiendo el diagnóstico precoz de lesiones, aunque se han llegado a describir hasta un 50% de falsos negativos (12).

Característicamente los hallazgos se describen como hipodensidades focales en sustancia blanca hemisférica, tronco cerebral y cuerpo calloso. Las lesiones más comunes y numerosas se ubican en la unión corticomedular de regiones frontotemporales (17) (Imagen 7).

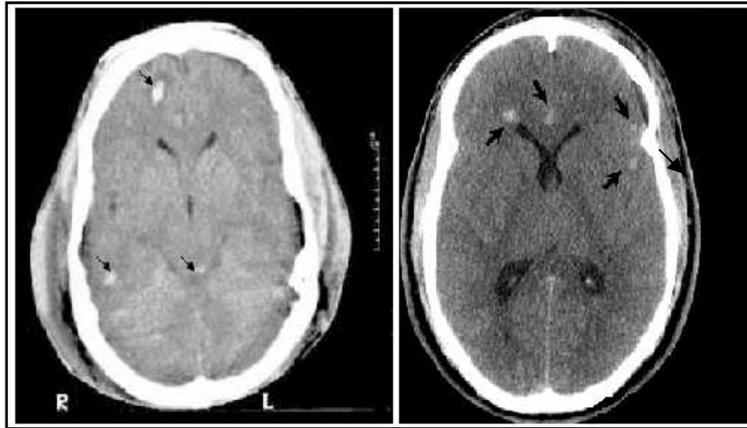


Imagen 8: Imágenes de TAC de dos pacientes distintos con lesiones hemorrágicas de LAD (flechas).

La RMN tiene mayor sensibilidad que el TAC, permitiendo la visualización de múltiples pequeños focos ovoideos de edema secundarios al daño de las vainas axonales; estos focos se aprecian como puntos hipointensos en secuencias T2 (Imagen 9 y 10) (12).

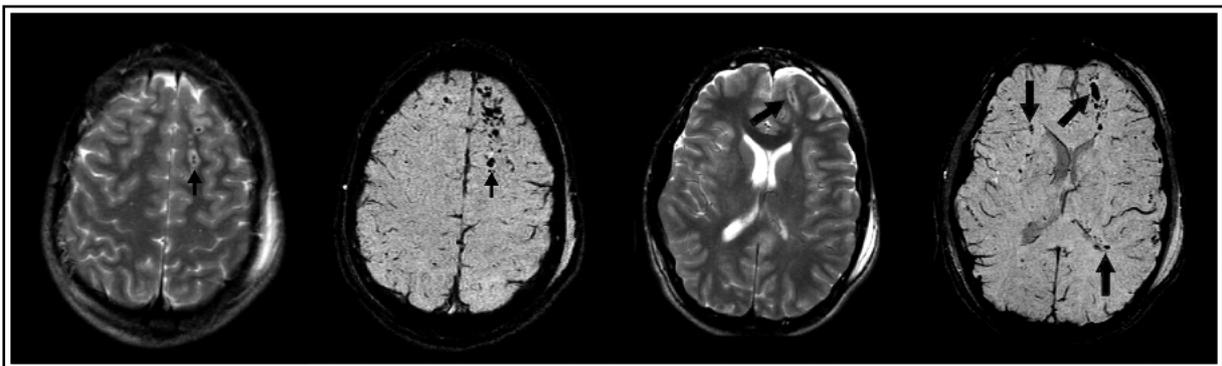


Imagen 9: RMN T2 de un varón de 17 años que ha sufrido un TCE por colisión de moto contra automóvil. Las flechas muestran imágenes de LAD a nivel subcortical en distintas localizaciones.

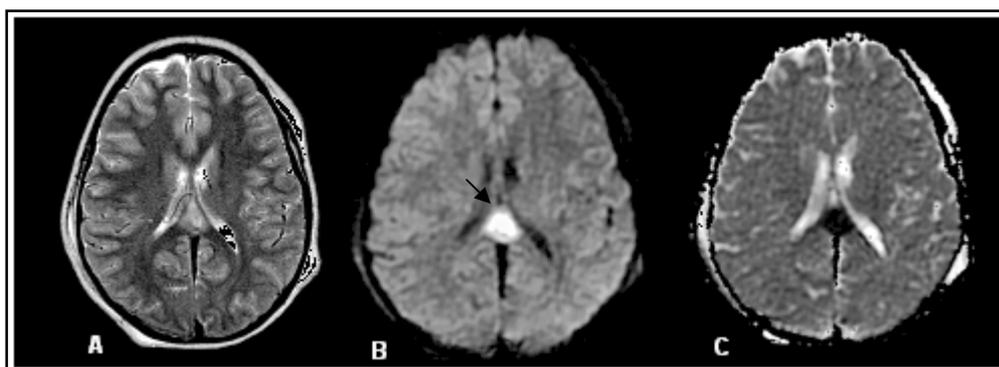


Imagen 10: RMN T2 de una niña de 11 años que sufre accidente de moto. Se observa una imagen hiperintensa en la imagen B correspondiente a LAD en el cuerpo calloso (flecha).

Cuando los estudios de imágenes no son concluyentes se puede recurrir al electroencefalograma, los potenciales evocados y los potenciales somatosensoriales ya que varios estudios han encontrado buena correlación entre las manifestaciones clínicas y el electroencefalograma en pacientes con TCE y LAD (18).

A.4- Lesión secundaria.

Se define como toda lesión cerebral provocada por una serie de insultos, ya sean intracraneales o sistémicos, que aparecen durante los minutos, horas o incluso primeros días tras el TCE. Generan un claro aumento en la mortalidad y en la morbilidad. Dado que la lesión primaria carece en la actualidad, de tratamiento específico, la reducción de la mortalidad y secuelas conseguida en los últimos años respecto al TCE, es gracias al mejor control y prevención de la lesión secundaria (19-21).

Pueden aparecer a consecuencia de alteraciones sistémicas o intracraneales.

A.4.1- Causas de origen sistémicos:

a) Hipotensión arterial: es la etiología más frecuente y de mayor repercusión en el pronóstico del TCE. Es debida a una caída en la tensión arterial media (TAM) no compensada a consecuencia de la pérdida de la autorregulación cerebral. La hipotensión arterial puede ser secundaria a pérdida de volemia, tener origen cardiaco o por vasoplejia. Se ha podido demostrar que si el TCE se acompaña de hipotensión arterial, aunque sea breve, afecta negativamente al resultado, aumentando la mortalidad del 27% al 50% (22).

b) Hipoxemia: complicación frecuente que suele estar relacionada con la hipotensión. Igualmente se asocia a un incremento de la mortalidad en el TCE. Los resultados extraídos de la TCDB, informan que mientras la hipoxemia aislada sólo incrementa la mortalidad en torno al 2%, ésta asciende de modo considerable cuando se asocia a hipotensión arterial, situación bastante frecuente en la práctica clínica (20).

c) Anemia: estudios de laboratorio basados en modelos animales y sujetos sanos, sugieren que una concentración de hemoglobina inferior a 7gr/dL, puede ser perjudicial para la recuperación del TCE. Igualmente se ha correlacionado la transfusión de concentrados de hematíes con un aumento en la oxigenación cerebral en pacientes con TCE grave, excepto en aquellos sujetos transfundidos con bolsas de hematíes que han estado almacenadas mas de 19 días (23). Por otro lado, varios estudios han encontrado asociación entre transfusión sanguínea y peores resultados clínicos. A día de hoy existe un amplio debate acerca del punto de corte en el cual es beneficioso trasfunder concentrados de hematíes en el TCE grave (24).

d) Otros mecanismos secundarios de origen sistémico como hipertermia, desórdenes electrolíticos, etc, han sido implicados como inductores de peores resultados en el TCE,

A.4.2- Causas de origen intracraneal:

a) Hipertensión intracraneal (HIC): es la causa más frecuente y la que más influye negativamente en el pronóstico del TCE. Se ha demostrado una estrecha relación entre valores elevados de PIC y resultados vitales y funcionales, así como entre duración de la HIC y la evolución final del TCE (19,25). Independientemente del mecanismo que la ocasione, si no se controla la HIC, esta ejerce su efecto nocivo creando conos de presión que dan como resultado la herniación cerebral y la isquemia cerebral global por descenso de la PPC (Recordar: $PPC = TAM - PIC$). Por otra parte, los conos de presión que generan herniación y enclavamiento cerebral, pueden comprimir las arterias cerebrales a su paso, creando o potenciando la isquemia cerebral. La isquemia, bien por aumento de la PIC y/o por descenso de la TAM, se considera en la actualidad la lesión secundaria de origen intracraneal más grave, lo que ha llevado a algunos autores a un replanteamiento de los objetivos terapéuticos, centrándose más en conseguir una PPC >70 mmHg que en conseguir controlar a toda costa la PIC (26).

b) Vasoespasmo cerebral (VC): es secundario a una hemorragia subaracnoidea y suele tener relación directa con la cantidad de sangre visible en la TAC. Su incidencia es elevada, rondando el 25%. Aparece generalmente pasadas las 48 horas del TCE, alcanzando su máxima frecuencia al séptimo día.

c) Crisis comiciales o convulsiones, ya sean generalizadas o focales: tienen una incidencia estimada, durante la fase aguda del TCE, de un 6% para adultos y un 8% para niños menores de 5 años. Producen lesión secundaria al aumentar considerablemente el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo metabólico cerebral de oxígeno (CMRO₂). A su vez un incremento en el FSC, puede inducir el aumento de la PIC (27).

d) Edema cerebral: es una respuesta inespecífica cerebral ante una gran variedad de insultos. La causa principal por la que el edema origina daño neurológico es la HIC. Se encuentra habitualmente presente, de forma focal o difusa, en las fases más tempranas del TCE. Prácticamente todos los tipos de edema cerebral descritos (vasogénico, citotóxico, neurotóxico, intersticial, hidrostático, osmótico) pueden estar presentes en alguna fase del TCE, si bien los más frecuente serán el citotóxico, neurotóxico y vasogénico. Se acepta que en las fases iniciales, coincidiendo con la isquemia cerebral y la intensa despolarización generalizada ocasionados por el impacto mecánico, son los edemas cito y neurotóxico los que acompañan a la lesión primaria. Posteriormente una vez que la barrera hematoencefálica (BHE) ha sido dañada adquiere mayor relevancia el edema vasogénico (28).

e) Disección carotídea: su incidencia como causa de lesión secundario no está bien establecida, es una complicación que debe temerse, sobre todo cuando el TCE está acompañado de lesiones en la región cervical.

En línea general, independientemente del origen intracraneal o sistémico de los mecanismos de lesión secundaria, éstos operan en un entorno que se ha hecho más vulnerable a la agresión (29).

A.4.4- Alteración del flujo sanguíneo cerebral y pérdida de autorregulación en el TCE.

En función del FSC podemos clasificar como FSC reducido cuando es menor a 33 ml/100gr/min, hiperemia relativa si se encuentra entre 33-55 ml/100gr/min e hiperemia absoluta cuando es mayor de 55 ml/100gr/min. En condiciones normales, los periodos de FSC reducido o de hiperemia cerebral, son compensadas mediante los mecanismos de autorregulación cerebral del FSC. La autorregulación compensa situaciones de disperfusión mediante vasodilatación cerebral en el caso que el FSC se encuentre reducido y de vasoconstricción cerebral si el FSC está elevado. En las primeras horas tras el TCE, el 20% de los pacientes tienen una PIC mantenida superior a 20 mmHg, y de ellos sólo un 23% tienen un FSC reducido, ya que en la mayoría de los pacientes (77%) este aumento de la PIC se encuentran compensado mediante aumento de la TAM gracias a que el mecanismo de la autorregulación se encuentra intacto (30-36).

La hiperemia o también denominada perfusión de lujo, es un proceso tardío que acontece en los primeros días tras el TCE y es un importante factor en el desarrollo de PIC altas. En estos pacientes está dañado el mecanismo de la autorregulación y no se pueden compensar las TAM elevadas (y por tanto FSC elevado), mediante vasoconstricción, por lo que se produce un hiperaflujo cerebral seguido de edema vasogénico e HIC (34, 37, 38). De la misma forma en los pacientes con la autorregulación alterada, si disminuye la TAM, lo seguirá linealmente el FSC y la PPC pudiendo alcanzar niveles de isquemia cerebral (Imagen 11) (39).

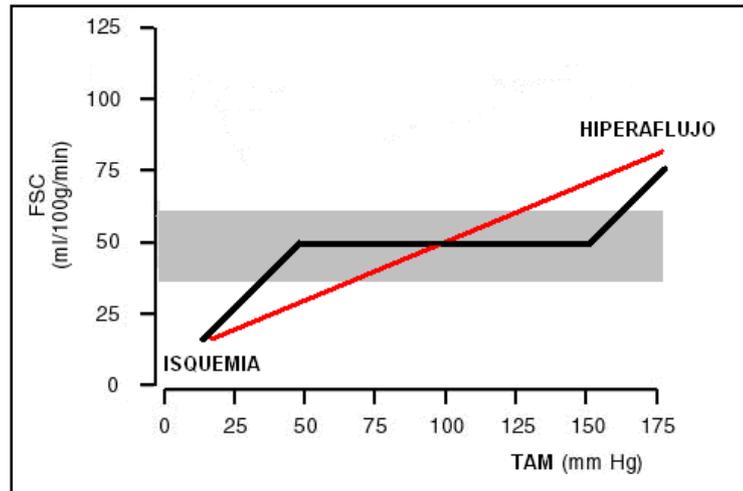


Imagen 11: Curva FSC-TAM. La línea negra corresponde a la autorregulación normal. La línea roja a la pérdida de la autorregulación. La banda grisacea a la zona de FSC normal.

El debate permanece abierto sobre la PPC ideal y por tanto objetivo en el tratamiento del TCE. Varios estudios clínicos recomiendan una PPC entre 70 y 80 mmHg, basados en el riesgo de isquemia cerebral que si la PPC cae más allá de esas cifras (40,41). Por otro lado se ha demostrado que la PPC menor de 60 mmHg es peligrosa en adultos con TCE, pero no se ha demostrado que una PPC superior a 70-80 mmHg sea beneficiosa (42). Analizando los datos anteriores se ha consensuado una estrategia terapéutica del TCE grave en las guías de práctica clínica (1), considerado que la PPC objetivo se ha de mantener entre 60-70 mmHg. De esta forma la optimización y el mantenimiento del FSC es la piedra angular del manejo contemporáneo en pacientes con TCE, con el fin de alcanzar una adecuada PPC (43). El mantenimiento de una adecuada PPC es crítico en pacientes con TCE ya tengan la autorregulación defectuosa o intacta (40, 43), ya que se ha demostrado que se obtienen mejores resultados clínicos usando esta estrategia (39-42).

A.4.5- Alteraciones en la presión intracraneal y edema cerebral

El contenido intracraneal se compone de tres volúmenes alojados en un continente inextensible que es el cráneo: el parénquima cerebral, la sangre y el LCR. Los tres generan un PIC fisiológica de 10 ± 5 mmHg. El volumen cerebral total es la suma de todos ellos y cualquier aumento en uno de los volúmenes ha de implicar un descenso compensatorio similar en alguno de los otros dos, si se desea mantener una PIC constante. La relación existente entre los cambios de volúmenes y la PIC se denomina compliance intracraneal y la podemos definir como la capacidad que tiene el contenido craneal de acomodar variaciones en el volumen. El compartimento vascular es uno de los más importantes determinantes de la compliance junto con el LCR. De esta forma se compensan aumentos en el volumen intracraneal sin aumentar la PIC gracias a la disminución del compartimento de LCR y de la fracción venosa de la sangre. A partir de determinado volumen crítico, todo aumento en el volumen va seguido de un aumento exponencial en la PIC. (Imagen 12).

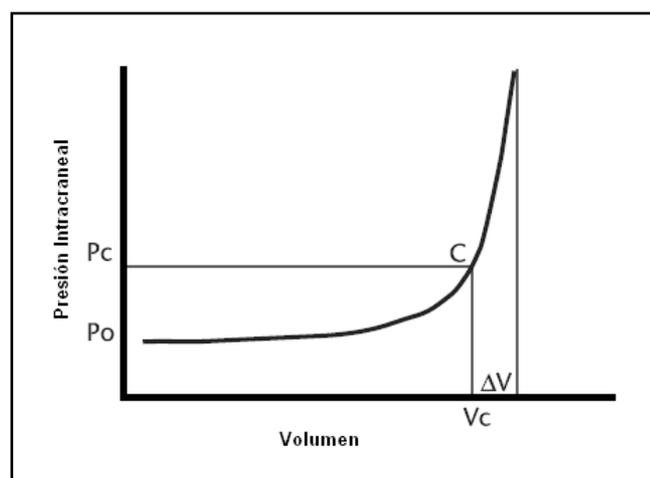


Imagen 12: Curva PIC-volumen que muestra la compliance cerebral. C: Punto crítico; Po: Presión inicial, Pc: Presión crítica, Vc Volumen crítico, ΔV : Incremento de volumen

Entre los principales mecanismos que provocan aumento de líquido en parénquima cerebral y un posterior aumento de la PIC, se encuentran :

1- Edema cerebral: es consecuencia del acumulo de un exceso de agua en el parénquima cerebral, ya sea a nivel intersticial, intracelular o en ambos (44). Podemos diferenciar dos tipos fundamentales:

* Edema vasogénico o extracelular: El acumulo de líquido a nivel intersticial se produce a consecuencia del aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos secundario a una disfunción de la BHE

* Edema citotóxico o intracelular: En este caso se acumula líquido a nivel intracelular como resultado del daño en el parénquima en sí mismo, permaneciendo en todo momento la permeabilidad vascular normal. Se debe a un fallo de la bomba Na^{2+} - K^{+} ATP asa ante la escasez de ATP, lo cual hace que se acumule Na^{2+} intracelularmente provocando la entrada de moléculas de agua y el edema celular (Imagen 13).

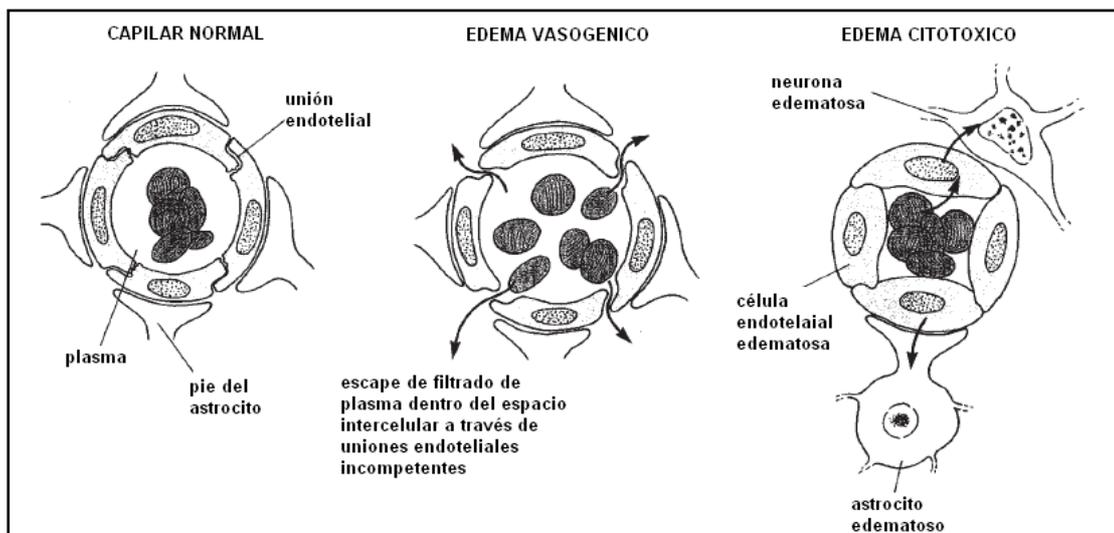


Imagen 13: Primera imagen corresponde a una BHE normal. La segunda a un edema vasogénico y la tercera a un edema citotóxico.

2 - Hidrocefalia: El LCR es producido en los plexos coroideos, distribuyéndose por el sistema ventricular dirección al espacio subaracnoideo, en donde se reabsorbe. Cualquier interrupción en esta ruta produce la hidrocefalia por acúmulo intracerebral de LCR. Hay dos tipos de hidrocefalia:

* Hidrocefalia obstructiva o no comunicante: producida habitualmente en el TCE por hematomas intracerebrales que obstruyen la circulación del LCR por el sistema ventricular, bien por compresión extrínseca o por obstrucción de la luz del sistema ventricular.

* Hidrocefalia no reabsortiva: habitualmente secundaria a hemorragias subaracnoideas que dificultan o impiden la correcta reabsorción del LCR en los cuerpos de Pacchioni.

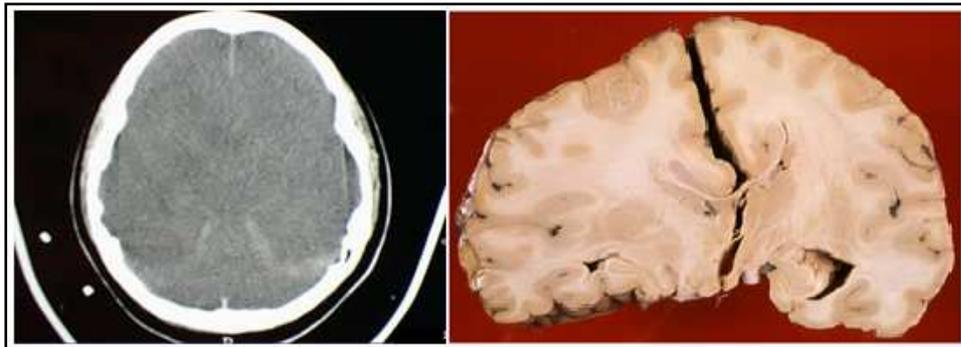


Imagen 14: Izquierda imagen correspondiente a edema cerebral en TAC; Derecha imagen anatómica macroscópica de cerebro con edema cerebral

Independientemente de cual sea la causa, el acumulo de LCR en el sistema ventricular provoca un aumento de la presión dentro de dicho sistema que obliga al LCR a tomar una ruta alternativa a través del parénquima cerebral. Cuando esto ocurre se acumula líquido en el espacio intersticial al igual que en el edema vasogénico. A diferencia del edema vasogénico, el líquido que se acumula en intersticio en la hidrocefalia, contiene muy pocas cantidades de proteínas (Imagen 14 y 15) (44, 45).

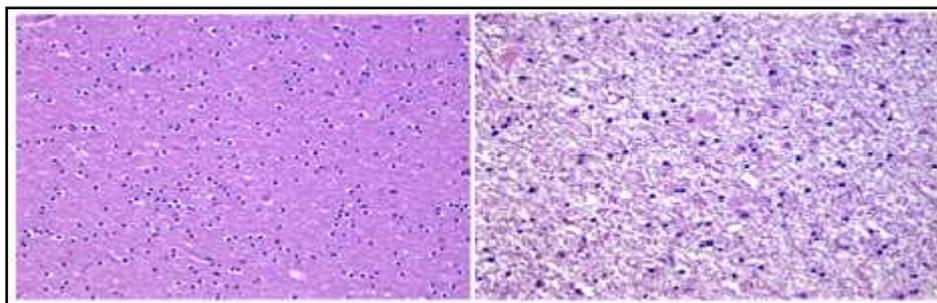


Imagen 15: Cortes de microscopía óptica; Izquierda: cerebro normal; Derecha: edema cerebral.

A.4.6- Alteraciones en el metabolismo cerebral.

Las alteraciones en el metabolismo cerebral se producen como consecuencia del déficit de aporte de oxígeno a la célula. Se diferencian hasta 7 tipos de hipoxia tisular según la clasificación de Siggaard-Andersen (46,47):

1. Hipoxia isquémica: descenso del FSC y por tanto en la PPC que se sigue habitualmente de un aumento en la extracción cerebral de oxígeno. secundaria al descenso de la PPC, Se produce en situaciones de HIC, hipotensión arterial sistémica o por causas locales cerebrales (vasoespasmos arteriales y cono de presión intracraneal).
2. Hipoxia por baja extracción: Aparece habitualmente en situaciones de hipocapnia secundaria a hiperventilación, la cual provoca un aumento de la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno y la vasoconstricción cerebral. Puede estar originada por:
 - a) una presión arterial de oxígeno baja (PaO_2): hipoxia hipoxémica.
 - b) una concentración de la hemoglobina baja: hipoxia anémica

- c) una presión de saturación del 50% de la Hb por el oxígeno baja (P50): hipoxia por afinidad alta.
3. Hipoxia por shunt, o por cortocircuito arteriovenoso.
 4. Hipoxia por disperfusión, o alteración en la difusión del oxígeno desde el hematíe ubicado en el capilar a la mitocondria.
 5. Hipoxia histotóxica. Se debe al efecto de agentes tóxicos que inhiben los citocromos necesarios para la reducción enzimática del oxígeno en la mitocondria.
 6. Hipoxia por desacoplamiento. A consecuencia de la interferencia de determinadas sustancias en el acoplamiento entre la reducción del oxígeno y la síntesis de adenosin trifosfato (ATP).
 7. Hipoxia por hipermetabolismo. Cuando hay un aumento en la hidrólisis de ATP que no puede ser compensada o no tiene un aumento equivalente en la síntesis de ATP.

De todas ellas las dos causas mas frecuentes en la práctica clínica habitual son la hipoxia isquémica y la hipoxia por baja extracción

A.5- Evaluación y tratamiento inicial del TCE

Existen datos suficientes para afirmar que los resultados vitales y funcionales en el TCE dependen de una atención multidisciplinar que preste un tratamiento precoz, cualificado y orientado a evitar y mitigar las lesiones secundarias. El tratamiento, por tanto, debe iniciarse en la escena del accidente y continuarse en la unidad de cuidados intensivos.

La fase inicial del TCE debe ser tratada como todo traumatismo grave siguiendo las recomendaciones del “Advanced Trauma Life Support” (ATLS) del Colegio Americano de Cirujanos, teniendo además en cuenta que aproximadamente un 40%-50% de los TCE tienen otras lesiones traumáticas asociadas. Los cinco pasos fundamentales del ATLS son (48):

- A. “Airway”: Mantener una vía aérea libre y control de la columna cervical
- B. “Breath”: Oxigenación y ventilación adecuada
- C. “Cardiovascular”: Control de hemorragia externa y TAM
- D. “Disability”: Evaluación del estado neurológico
- E. “Exposure/ambiente control”: Desvestir al paciente y cubrir con mantas para evitar la hipotermia.

A consecuencia del importante daño que añade la hipoxemia y/o hipercapnia en el TCE, se aconseja que se administre en las fases iniciales de valoración y tratamiento, fracciones inspiratorias elevadas de oxígeno teniendo como objetivo una saturación arterial de oxígeno >95% y procurando que la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) se sitúe en 35 mmHg.

Tras una primera valoración y tratamiento del paciente siguiendo las recomendaciones de la ATLS, se realizan los estudios de imagen pertinentes para descartar fracturas en otras localizaciones. Tras identificarse el TCE y estratificar su gravedad, iniciamos las medidas terapéuticas y de monitorización de la lesión secundaria.

B- MONITORIZACION DE LA OXIGENACION CEREBRAL

B.1- Introducción

Una de las causas principales de lesión cerebral secundaria, es la hipoxia cerebral, fundamentalmente de origen isquémico (49). El manejo actual de la patología neurocrítica requiere el uso de la denominada monitorización cerebral multiparamétrica. Este enfoque en la monitorización cerebral está destinado fundamentalmente a conocer los diversos eventos fisiopatológicos implicados en la génesis de la lesión cerebral secundaria del tejido cerebral (50).

El manejo diagnóstico y terapéutico del paciente neurocrítico inicialmente se focalizó en la monitorización de la PIC, ya que el incremento de la PIC se suele acompañar de un descenso de la PPC, lo cual conduce a isquemia cerebral y a un peor pronóstico (51). Sin embargo, diversos estudios han puesto de manifiesto que la monitorización de la PIC y la PPC no es suficiente para garantizar una adecuada oxigenación cerebral (52), ya que sólo nos detecta la presencia de hipoxia isquémica, siendo insuficiente para diagnosticar otros tipos de hipoxia cerebral. Para intentar solventar este vacío diagnóstico se han ido desarrollando diversos métodos de monitorización de la oxigenación cerebral como son: la saturación de oxígeno en bulbo venoso yugular (S_{jvO_2}), la saturación regional de oxígeno (rSO_2) por espectroscopia de infrarrojos (near infrared spectroscopy a partir de ahora NIRS), la presión tisular de oxígeno (P_{tiO_2}) y la microdiálisis cerebral (MD) (50,53).

Existen suficientes evidencias que sugieren que el empleo de una estrategia terapéutica combinada, basada en la monitorización de la PIC y la oxigenación cerebral, se asocia con mejores resultados clínicos en TCE grave que la basada exclusivamente en la PIC

(54). Por lo tanto podemos decir que la asociación de la monitorización de la oxigenación cerebral a los sistemas tradicionales de neuromonitorización, incrementa la capacidad diagnóstica en la detección de la hipoxia cerebral.

En el estado de oxigenación participan diversos elementos: PaO₂, la concentración de Hb en sangre, la afinidad de la Hb por el oxígeno, la PPC, el estado de la microcirculación cerebral, el gradiente de difusión del oxígeno desde el capilar a la mitocondria y el CMRO₂. Toda alteración producida en cualquiera de los elementos participantes en esta cadena de la oxigenación tisular cerebral, conllevará la posibilidad de originar hipoxia cerebral (46, 47).

B.2- Tipos de monitorización de lesión cerebral secundaria

Actualmente, la monitorización del sistema nervioso central se puede clasificarse en seis grupos como vemos en la tabla 3.

HIDRODINÁMICA CEREBRAL
Presión intracraneal (PIC)
HEMODYNÁMICA VASCULAR CEREBRAL
Presión de la perfusión cerebral (PPC)
Determinación del flujo sanguíneo cerebral (FSC)
Doppler transcraneal (DTC)
METABOLISMO CEREBRAL
Saturación mixta de O ₂ del bulbo de la yugular (SvjO ₂)
Niroscofia: Oximetría cerebral no invasiva (NIRS)
Presión tisular de oxígeno (PtiO ₂)
Temperatura cerebral (T ^a -ti)
BIOELÉCTRICA DEL SNC Y PERIFÉRICO
Electroencefalograma (EEG)
Potenciales evocados (PE)
Electromiografía de los pares craneales (EMG)
NEUROBIOQUÍMICA DEL SISTEMA NERVIOSO
Microdiálisis cerebral
COMPLEMENTARIA
Doppler precordial
Ecocardiografía transesofágica (ETE)

Tabla 3: Tipos de neuromonitorización

Dado que la monitorización ideal, continua y directa del $CMRO_2$ no está disponible en la práctica clínica habitual, las técnicas que exploran la oxigenación cerebral se basan en intentar conocer la disponibilidad de oxígeno en cerebro, que resulta esencialmente del balance entre el transporte y consumo cerebral de oxígeno (50).

Entre los métodos que exploran la hipoxia cerebral, los más accesibles actualmente para la práctica clínica son, $SjvO_2$, rSO_2 mediante radiación NIRS y la $PtiO_2$.

B.3- PTIO₂

B.3.1- Bases fisiológicas

La medición de la presión parcial de oxígeno tisular cerebral o PtiO₂, se consigue a partir de la introducción en el parénquima encefálico de un catéter de pequeño calibre sensible al oxígeno. Se asume que el valor obtenido de PtiO₂ corresponde a la presión parcial de oxígeno al final del circuito capilar, siendo éste un valor promedio del compartimento vascular, intracelular y extracelular (50).

La monitorización de PtiO₂, se basa en el electrodo tipo Clark, que fue descrito en los años cincuenta (55), y que permite por el método polarográfico cuantificar la presión de oxígeno en un medio.

El sensor se inserta en la sustancia blanca del lóbulo frontal a través de un trépano y guiado por un introductor específico colocado en una posición y a una profundidad estándar como veremos más adelante. Como se detalla en la imagen 16 el electrodo tipo Clark consta de los siguientes componentes: Una membrana semipermeable al oxígeno (1) que recubre a un cátodo (2) y a un ánodo (3) bañados ambos en una solución electrolítica (4), que cuando se alcanza un potencial determinado, genera una corriente electrónica proporcional a la presión parcial de oxígeno en el tejido (5) (Imagen 16).

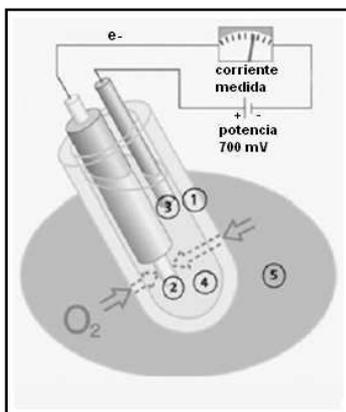


Imagen 16. Electrodo tipo Clark modificado.

A finales de los años ochenta en Alemania, Fleckenstein y colaboradores desarrollaron la monitorización de PtIO_2 en el parénquima cerebral en modelos experimentales animales con un electrodo tipo Clark modificado (56). A principios de los años noventa un equipo liderado por Meixensberger inició la monitorización de la PtIO_2 en humanos, sugiriendo que esta podría ayudar a prevenir eventos hipóxicos en pacientes neurocríticos y mejorar su pronóstico, lo cual permitió a partir de ese momento la cuantificación directa de la presión de oxígeno a nivel tisular de forma continua mediante un método fiable y seguro (57).

B.3.2- Tipos de dispositivos

En la actualidad disponemos de dos dispositivos invasivos para la medición de la PtIO_2 : el Neurotrend[®] (Multiparameter Intravascular Sensor, Biomedical Sensors, Malvern, PA) y el Licox[®] (GMS, Kiel-Milkendorf, Alemania). Ambos se basan en el mismo método para detectar la oxigenación y únicamente se diferencian en la profundidad donde se ha de insertar o alojar el electrodo y en el diámetro de tejido que son capaces de analizar. Nos centraremos en el dispositivo Licox[®], por ser el más ampliamente empleado y por ser el sistema con el que se han realizado la mayoría de trabajos publicados.

B.3.3- Componentes del dispositivo Licox®

Los componentes del sistema y dispositivos de acceso cerebral bilumen son (Imagen 17):

1- Introdutor bilumen; 2- Conector para catéter de PIC; 3- Conector para sonda combinada de oxígeno y temperatura; 4- Junta hermética; 5- Extremo del canal del catéter de PIC; 6- Tubo introductor para la sonda combinada de oxígeno y temperatura; 7- Guía de alambre; 8- Tapa de compresión; 9- Perno; 10- Broca; 11- Tope de broca graduable con tornillo fijador; 12- Llave hexagonal para graduar el tope de broca; 13- Estilete; 14- Accesorio de compresión para el catéter de PIC; 15- Obturador de PIC.

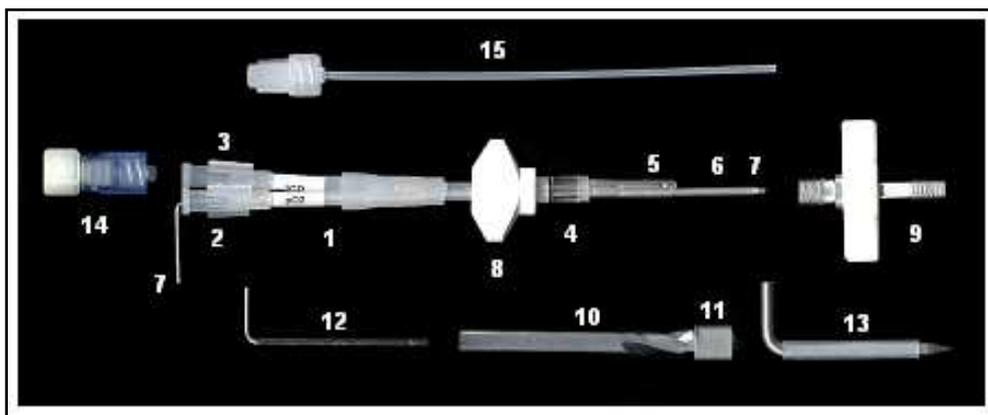


Imagen 17. Componentes del sistema y dispositivos de acceso cerebral bilumen Licox®



Imagen 18: Extremo distal del catéter tipo Clark y tarjeta magnética

El monitor dispone de tres entradas, una para la inserción de una tarjeta magnética (única para cada electrodo) y otras dos para la conexión de los cables correspondientes al catéter polarográfico y al termómetro, respectivamente. El panel frontal (Imagen 19), dispone de un contador manual de temperatura, para ajustarlo en el caso de que el paciente no tenga implantado simultáneamente un sensor de temperatura cerebral. La parte posterior, dispone de una entrada para la conexión a un ordenador, que permite el almacenamiento de datos y otras dos conexiones para dar salida a datos de $PtIO_2$ y temperatura.

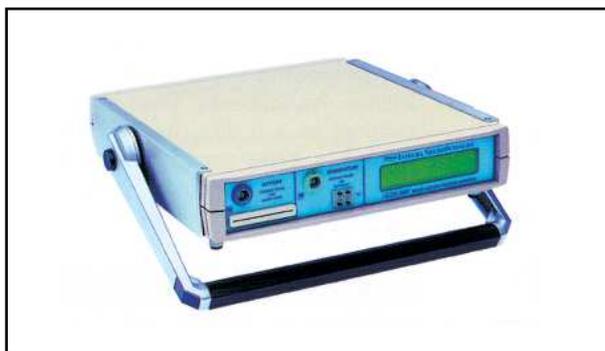


Imagen 4. Panel frontal del monitor Licox CMP®.

B.3.4- Método de colocación y lugar de emplazamiento

Su colocación la ha de realizar el neurocirujano. Por convenio, la ubicación estándar del catéter es la misma que la del sensor de PIC, en la sustancia blanca frontal, a través de un trépano realizado a 10.5 cms del nasion y a 2 cm de la línea media, frente a la sutura coronal (58). El objetivo es buscar el territorio frontera entre la arteria cerebral anterior y media, ya que al ser el territorio frontera entre dos arterias es la zona más susceptible

de sufrir hipoxia tisular (53). Se introduce a través de un tornillo roscado que incorpora tres luces (una para la PtiO₂, otra para la PIC y una tercera para mediciones de la temperatura en parénquima diencefálico). El catéter se introduce unos 25 mm por debajo de la duramadre, quedando ubicado en la sustancia blanca subcortical (Imagen 20 y 21). El electrodo polarográfico tipo Clark permite sólo la medición de la PtiO₂, por lo que no podremos determinar ni la PtiCO₂ ni el pH tisular. La medición de la PtiO₂ en la sustancia blanca profunda se ha considerado la de mayor valor porque el consumo de oxígeno y la PtiO₂ son más estables en esta área (62), y porque es la zona más sensible a la hipoxia al tener un número menor de capilares subyacentes (53).

Se denomina revoxode al área de sensibilidad al O₂ del cateter tipo Clark. Este area alcanza hasta 5mm desde el extremo distal intracraneal del catéter, por lo que podremos determinar la presión media de oxígeno tisular en un área de aproximadamente unos 14 mm (59).

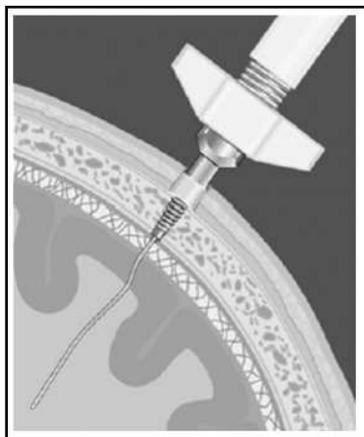


Imagen 20: Ubicación del electrodo tipo Clark



Imagen 21. Lugar de inserción de un catéter bilumen de medición de PIC y PtiO₂.

La mínima lesión que provoca la inserción del sensor en el parénquima encefálico puede provocar que las lecturas iniciales de PtiO₂ no tengan una fiabilidad alta hasta transcurridos 40-120 minutos (60, 61).

Un tema en debate es en qué hemisferio cerebral ubicar el sensor, en el sano o en el lesionado. La solución a este dilema vendría dado por la respuesta a la siguiente pregunta: ¿Qué zona puede ofrecernos información más útil para el manejo del paciente?. Unos autores opinan que al existir otros sistemas de monitorización cerebral que nos informan de la situación en tejido cerebral sano, lo importante sería obtener información de la oxigenación en la zona lesionada (63). La mayoría de autores opinan sin embargo que es más adecuado colocar el catéter en el hemisferio no lesionado por dos razones. Primero que al registrar la oxigenación del tejido cerebral sano, los datos obtenidos se pueden extrapolar al resto del parénquima cerebral incluido el lesionado y segundo porque el tejido que más nos interesa proteger de las lesiones secundarias es el no dañado (64).

Tras la inserción del sensor es necesario realizar una TAC craneal de control para confirmar la correcta posición del mismo y descartar posibles complicaciones relacionadas con su inserción como pueden ser los hematomas post-inserción (61) (Imagen 22).



Imagen 22: TAC de cráneo que muestra en el lado derecho del paciente un sensor de PtIO₂ implantado correctamente (flecha).

Hay que tener en cuenta que en los primeros momentos tras la inserción del catéter se producen mediciones artefactuadamente bajas debido a que en la colocación del catéter se provoca un microtraumatismo cerebral con áreas de edema y microhemorragias en la interfase tejido-sensor, alrededor del canal de inserción del catéter (65). Por ello, hay que esperar un periodo de tiempo de adaptación (run-in time o adaptation time) (58), hasta que los cambios histológicos en la interfase tejido-sensor se resuelvan y la medición se estabilice. Este periodo de tiempo en la mayoría de las ocasiones es inferior a 120 minutos. No obstante, en un discreto porcentaje de casos puede prolongarse hasta 6 o incluso 24 horas (66).

Respecto a la calibración del catéter Licox[®] es automática y viene suministrada por una tarjeta electrónica que acompaña a cada catéter y que proporciona información al sistema sobre la precalibración realizada en fábrica. Es necesaria únicamente la introducción de la temperatura central del paciente en el monitor Licox CMP[®] para que la medición de la PtiO₂ sea corregida acorde al coeficiente de temperatura, en razón de un 4,5% por cada grado centígrado. La temperatura debe ser introducida, bien manualmente con un ritmo horario o bien continuamente mediante un sensor de temperatura cerebral conectado al monitor Licox[®] (58).

B.3.5- Validación de la PtiO₂ y resultados.

Varios estudios han encontrado que la PtiO₂ se puede correlacionar positivamente con una amplia gama de parámetros fisiológicos que incluyen la PPC, la TAM (67-72), el FSC (73), la PaO₂ o la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) (68,74-76), la concentración de la Hb (77- 79) y la temperatura (80). Otros trabajos han encontrado

correlaciones inversas de la P_{tiO_2} con la fracción de extracción de oxígeno determinada por tomografía por emisión de positrones (PET), con el tiempo de tránsito medio del contraste a través del tejido cerebral en estudios de TAC de perfusión, con la hiperventilación o hipocapnia y con la hipotermia terapéutica (81-87).

Varios estudios clínicos muestran que es indicador de mal pronóstico cualquier periodo de P_{tiO_2} menor de 10 mmHg durante las primeras 24 h tras el TCE (88,89), así como todo periodo menor de 10 mmHg durante más de 30 minutos (90). Por otro lado, otros artículos han puesto de manifiesto que la probabilidad de muerte es directamente proporcional al tiempo de hipoxia tisular mantenida con una P_{tiO_2} menor o igual a 15 mmHg (91), y a la existencia de cualquier episodio de P_{tiO_2} menor o igual a 6 mmHg independientemente de su duración (92). Estudios clínicos basados en el PET y la monitorización de la P_{tiO_2} , han confirmado que el umbral de oxigenación tisular a partir del cual aumenta la fracción de extracción de oxígeno se sitúa por debajo de 14 mmHg (93).

Por tanto, en función de los datos anteriores, en la actualidad se considera como:

- Hipoxia tisular leve-moderada a $P_{tiO_2} \leq 15$ mmHg.
- Hipoxia tisular grave a $P_{tiO_2} \leq 10$ mmHg.
- Hipoxia tisular crítica a $P_{tiO_2} \leq 5$ mmHg.

Según las guías de práctica clínica actuales, la monitorización de la P_{tiO_2} se considera una opción para el manejo del TCE grave y sólo la monitorización de la PIC alcanza un nivel de recomendación tipo II (94), aunque se destaca el gran valor pronóstico que aporta (95, 96).

Aparte de en el TCE, la monitorización de la P_{tiO_2} tiene otros muchos usos como son en neurocirugía de aneurismas, malformaciones arteriovenosas y resección de tumores cerebrales, en el estudio del efecto de maniobras terapéuticas tales como el aumento de la PPC, la hiperventilación, la hiperoxia normobárica, la hipotermia, la craneotomía descompresiva, el tratamiento hiperosmolar con manitol, el uso de agentes anestésicos, etc (97).

B.3.6- Complicaciones

Las complicaciones se relacionan fundamentalmente con procesos infecciosos y hemorragias cerebrales. Los problemas de malfuncionamiento se deben principalmente a la manipulación del paciente y la movilización del sensor. En estos casos es imprescindible la labor del personal de enfermería y sus cuidados (aseo del paciente y cambio de lencería de la cama, cambio postural, traslado a pruebas diagnósticas (TAC, RMN), o a quirófano, etc). Es fundamental evitar tener en tensión el sensor, ya que se puede romper con facilidad, así como evitar su acodamiento. Si el sensor no funciona, la lectura en el monitor será “0”. Para poder comprobar si la lectura de “0” es un valor real o es consecuencia de estar dañado el sensor, debemos aumentar la FiO_2 hasta el 100%. En caso de estar indemne el sensor, debemos observar un aumento de la cifra de la P_{tiO_2} , mientras que si está dañado el resultado seguirá siendo de “0”.

B.4- NIRS

B.4.1- Introducción y bases físicas

La palabra espectroscopia deriva de la raíz latina spectrum (apariencia o imagen) y la palabra griega skopia (ver). En esencia, la tecnología de la espectrografía cercana al infrarrojo o NIRS, del inglés near infrared spectroscopy, se basa en el resultado de la interacción que se produce entre un haz de radiación electromagnética con las moléculas de un determinado material. La radiación electromagnética se presenta y propaga en forma de ondas. En las ondas de radiación electromagnética hay dos valores importantes:

- Amplitud de onda: es la medida de la perturbación máxima que la onda produce en el medio, o lo que es lo mismo, la distancia entre el cero y el punto máximo de la onda. Se representa habitualmente como A .

- Longitud de onda: Es el periodo espacial de la onda o la distancia a la cual se repite la forma de la onda. Viene determinada por la distancia entre el punto inicial y final de un ciclo, es decir entre un pico de la onda y el siguiente. Habitualmente se representa con la letra griega lambda (λ) (Imagen 23).

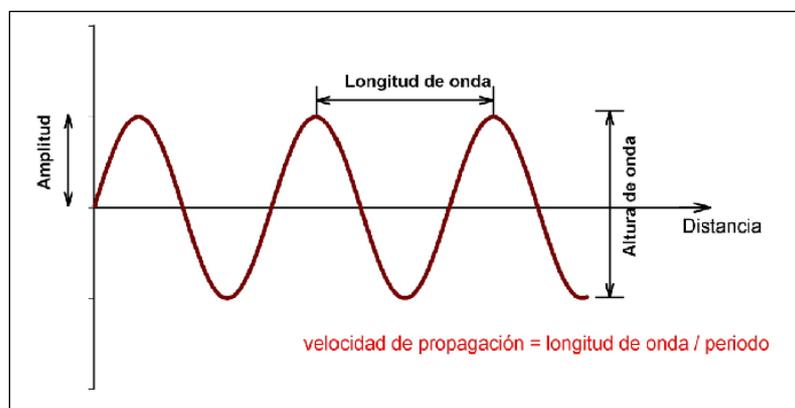


Imagen 23: Onda típica de propagación en el espacio

El espectro electromagnético comprende desde los rayos X, con una λ de 0.2 nanómetros (nm) hasta las ondas de radio con una λ entre 10 metros (m) y 30 kilómetros (Km). La longitud de onda visible al ojo humano del espectro de la radiación electromagnética se extiende desde unos 400 nm a 800 nm, mientras que el espectro infrarrojo se extiende de aproximadamente 2.500nm a 25.000 nm (Imagen 24).

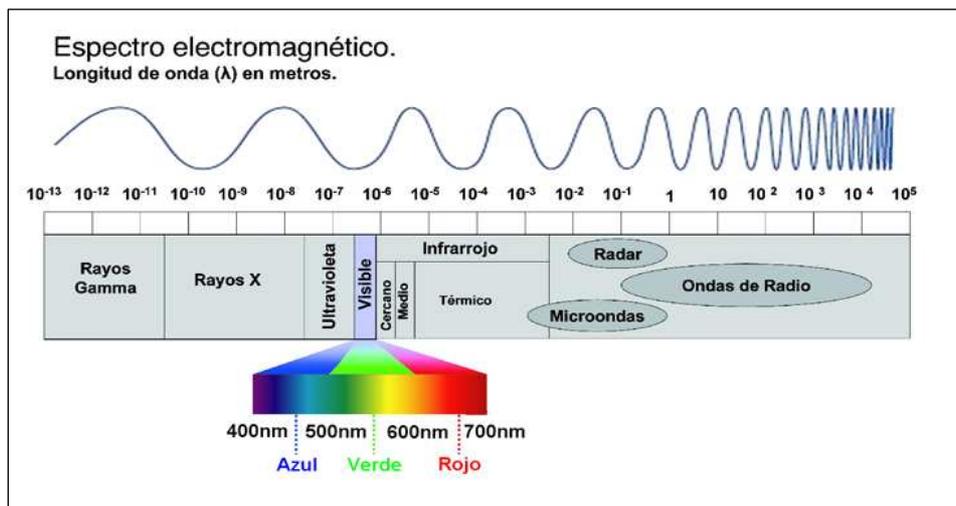


Imagen 24: El espectro electromagnético.

La radiación cercana al infrarrojo es considerada como la fracción del espectro situada entre la región visible y la región infrarroja. La longitud de onda en el espectro NIR se mide normalmente en nanómetros. Un nanómetro equivale a $10e^{-9}$ metros o lo que es lo mismo 1000 nanómetros o 0.001 milímetros. El rango de longitudes de onda que el NIR cubre, está entre 750 nm a 2.600 nm.

Las moléculas son grupos de átomos, que se han combinado para formar compuestos químicos. Las uniones específicas entre los átomos vibran a una cierta frecuencia y tienen la capacidad de absorber radiación infrarroja cuando la longitud de onda de la

radiación iguala exactamente a la frecuencia de vibración natural de la molécula. Por lo tanto cada tipo específico de uniones químicas que se producen entre los átomos de una determinada muestra van a absorber los rayos NIR de una longitud de onda concreta, mientras todas las demás longitudes de onda son reflejadas. Gracias a esto podemos conocer la presencia de determinados elementos en una muestra y su cantidad (98) (Figura 3).

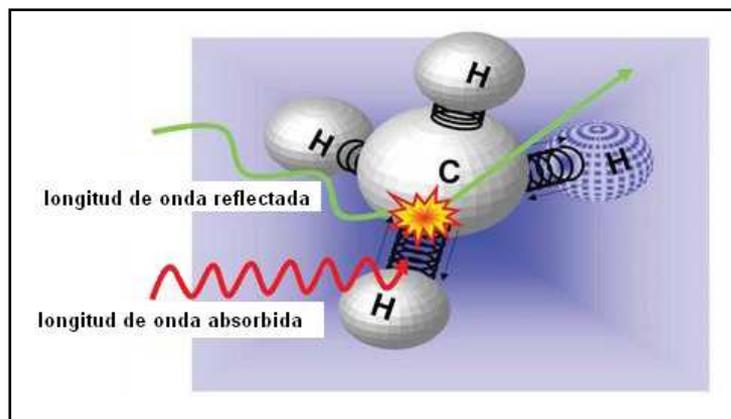


Figura 3: Los enlaces vibrando entre el carbono (C) y el hidrógeno (H⁺) absorbe las ondas NIRS de una determinada longitud de onda y refleja el resto de ondas.

En la práctica, cuando un tejido u órgano, es bombardeada con rayos NIR de una determinada longitud de onda podemos obtener tres fenómenos físicos (Imagen 25):

- Absorción: este fenómeno se produce cuando las uniones químicas de una determinada molécula tienen con una frecuencia de vibración igual a la longitud de onda de la radiación. Por lo tanto la absorción de la radiación se produce exclusivamente por esos enlaces atómicos.
- Reflectancia: cuando no coinciden la frecuencia de vibración de la unión molecular con la longitud de onda, la radiación es rechazada, cambiando de dirección.
- Transmitancia: cuando la radiación pasa a través de la muestra sin modificarse

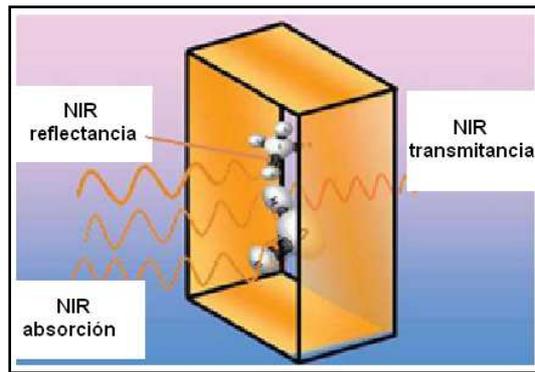


Imagen 25: Reflectancia, absorción y transmisión

Habitualmente los tres fenómenos descritos anteriormente se producen al mismo tiempo. Del total de radiación, habrá una proporción de radiación absorbida, otra reflejada y otra transmitida. La proporción de radiación reflejada es detectada por un sensor y posteriormente convertida en resultados analíticos por un microprocesador. Existe a menudo una mala interpretación del término reflectancia NIR. Los rayos NIR no son simplemente reflejados de la superficie externa, sino que realmente penetran en la muestra y cuando una unión química no absorbe una particular longitud de onda, estos rayos son diseminados y reflejados en todas direcciones. Estos haces dispersos pueden entonces ser absorbidos o reflejados a su vez por otras uniones químicas, hasta que una porción de los rayos eventualmente sale de la muestra siguiendo cualquier dirección. Estos rayos que salen de la muestra son los que detecta y procesa la célula de medición del sensor (Imagen 26) (98).

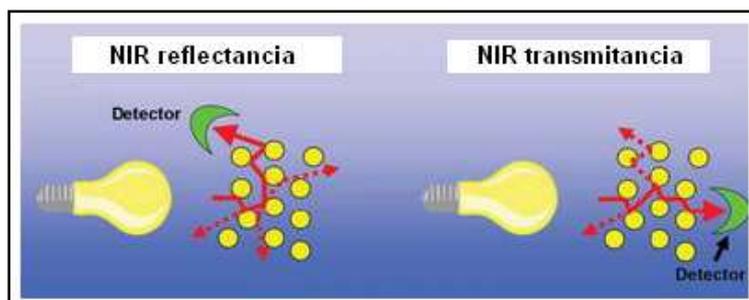


Imagen 26: Mecanismo de detección por parte del receptor de los haces dispersos tras reflectancia.

La profundidad a la cual es capaz de penetrar el haz de radiación dentro de la muestra no está determinada por la posición del detector, sino más bien por la potencia de la fuente de luz (98). Para poder analizar matemáticamente los resultados de la radiación detectada por el sensor, nos basamos en la ley de Beer- Lambert. Esta ley explica que hay una relación exponencial entre la transmitancia de la radiación a través de una sustancia y la concentración de la sustancia, así como también entre la transmitancia y la longitud del cuerpo que la luz atraviesa. Si conocemos l y α , la concentración de la sustancia puede ser deducida a partir de la cantidad de luz transmitida (Imagen 27) (99).

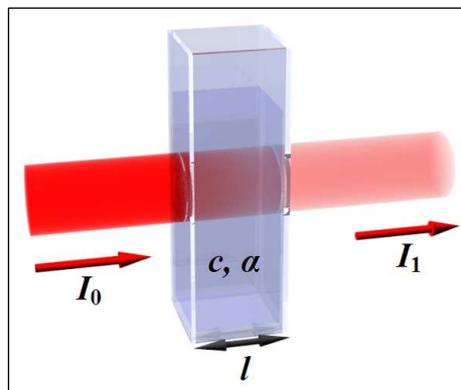


Imagen 27: Ley de Beer- Lambert.

La ecuación resultante de la ley de Beer- Lambert es:

$$\frac{I_1}{I_0} = e^{-\alpha c l} = e^{-A}$$

Donde I_1, I_0 , son las intensidades saliente y entrante respectivamente, $A = \alpha c l$, es la absorbancia, l es la longitud atravesada por la luz en el medio, c es la concentración del absorbente en el medio, α es el coeficiente de absorción, λ es la longitud de onda de la luz absorbida y k_λ es el coeficiente de extinción

Su aplicación clínica no se produjo hasta que Jobin en 1977 descubre que el NIRS podía difundir a través de la piel y cráneo de un adulto y detectar la concentración de

hemoglobina (100) y hasta que Cope y colaboradores en 1988 propusieron una modificación en la ley tradicional de Berr-Lambert. Esta modificación de la ley cuantifica el coeficiente de absorción en muestras con absorción pura y añade un factor diferencial, denominado factor diferencial de cambio de longitud, que cuantifica el incremento en la longitud de onda de la luz que se produce cuando la radiación atraviesa un tejido que produce una gran dispersión (101). La ecuación resultante de la modificación de la ley de Beer- Lambert es:

$$OD = -\log \frac{I}{I_o} = \mu_a L D_{PF} + G$$

Donde OD es la densidad óptica de la muestra, determinada por el logaritmo negativo del ratio de la intensidad de luz detectada (I), con respecto a la intensidad incidente de la luz (I_o). EL OD es equivalente al coeficiente de absorción del tejido (μ_a) multiplicado por el total de la distancia atravesada por la luz desde la superficie del detector (L), condicionado por el factor diferencial del cambio de longitud de onda (D_{PF}) y por un factor geométrico (G).

D_{PF} se define como la distancia total extra que la luz ha de recorrer a través del tejido debido a la dispersión, y G corresponde a la atenuación de la luz debida a la geometría de la muestra. Si un pequeño cambio es inducido en μ_a entre el tiempo t_1 y t_2 , entonces el cambio en la densidad óptica será:

$$\Delta OD = -\log \frac{I(t_2)}{I(t_1)} = \Delta \mu_a L D_{PF}$$

No siendo necesario estimar G . Por lo tanto se puede deducir que los cambios en el coeficiente de absorción dependen de los cambios en la concentración en los cromóforos y de sus propios coeficientes intrínsecos de extinción (101). Cuando la probabilidad de dispersión de radiación es mucho mayor que la probabilidad de absorción, entonces la ecuación de transmisión de la radiación se puede reducir a un simple ecuación de difusión (102). Desde esta ecuación de difusión es posible derivar a la ley modificada de Beer-Lambert y obtener relaciones explícitas del factor diferencial del cambio de longitud D_{PF} y del término geométrico G .

B.4.2- aplicación tecnología NIRS en medición oxigenación cerebral

Sólo existen tres cromóforos importantes en el tejido encefálico que interacciones con la radiación NIR: oxihemoglobina, desoxihemoglobina y el citocromo a_3 (cit a_3) oxidado. Por lo tanto, podemos obtener información sobre la presencia de estos compuestos en el interior del tejido encefálico, en función de la absorción de radiación NIR. La cuantificación de la oxigenación cerebral se ha podido realizar sólo cuando se ha encontrado la relación existente entre la concentración de cromóforos y la absorción de radiación que provocan, de tal forma que los cambios en la atenuación de la radiación NIR se pueda convertir en una cifra que nos indique la concentración de oxihemoglobina, desoxihemoglobina y cit a_3 (citocromo C oxidasa) (103).

NIRS se emplea para estimar los cambios en la hemoglobina oxigenada y desoxigenada para ello son necesarias dos longitudes de onda, una por debajo del punto isobéptico de la hemoglobina y otro por encima. El punto isobéptico de la hemoglobina corresponde

al punto donde el coeficiente de extinción de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada es el mismo, es decir donde las dos longitudes de onda se cortan y por lo tanto tienen la misma absorptividad. Este punto corresponde a una longitud de onda de 800 nm.

Mediante el uso de dos longitudes de onda una superior y otra inferior al punto isobéptico de la Hb, tendremos una longitud de onda que es mucho más sensible a la hemoglobina oxigenada y otra que es mucho más sensible a la hemoglobina desoxigenada. Para optimizar la estimación de los cambios en la concentración de la hemoglobina en el cerebro mediante dos longitudes de onda, se ha demostrado que es necesario que una de las longitudes de onda sea menor de 765 nm y otra mayor de 830 nm (104).

Igualmente el NIRS tiene el potencial para mostrar los cambios en el estado redox de la citocromo oxidasa del cerebro, pero estos cambios son generalmente despreciables excepto en situaciones patológicas (105).

B.4.3- Definiciones.

- Citocromos (b,c1,c,a y a3): Proteínas con hierro ferroso (Fe^{2+}) enlazados a un grupo hemo. Se diferencian entre ellas en la porfirina que llevan asociada. Forman parte de la cadena respiratoria de la mitocondria, transportando electrones hasta el O_2 . El cit a3 es el elemento terminal de la cadena de transporte de electrones responsable de la respiración mitocondrial en las células aeróbicas e interacciona directamente con el O_2 durante la respiración celular, modificando su estado redox en función de la disponibilidad de O_2 dentro de la célula. Igualmente el cit a3 actúa como un cromóforo para la radiación NIR, teniendo en su forma oxidada una banda de absorción en una longitud de onda

de 800-850 nm, capacidad que se pierde cuando la forma oxidada se convierte en reducida (106).

- Estado Redox: Refleja el uso por parte de la mitocondria del O₂, por lo tanto indica el estado la respiración mitocondrial en las células aeróbicas.

Los dispositivos NIRS emplean emisores de radiación continua y solamente miden la intensidad de la luz propagada a través del tejido, pudiendo estimar la absorción y las propiedades de dispersión por parte de un tejido en función a los cambios que se producen en la radiación NIRS. Si en vez de emisores continuos de radiación NIR, empleamos emisores pulsados se podría medir el FSC de una forma no invasiva, basándonos en el fenómeno doppler en donde un fotón experimenta un cambio en su longitud de onda cuando se dispersa desde un hematíe en movimiento, pero no es el objeto de este trabajo y se encuentra su uso en fase de experimentación (107).

La sensibilidad del dispositivo NIRS disminuye a medida que la radiación penetra en el tejido y el sensor ha de recibir la radiación reflectada fuera del órgano. El perfil de sensibilidad depende igualmente de la separación existente entre el emisor y el receptor de radiación NIR. La imagen 28 muestra los cambios que se producen en la sensibilidad del dispositivo NIRS, conforme aumenta la penetración de la radiación NIR de onda continua aplicada sobre la cabeza de un humano adulto sano. La separación entre la fuente y el detector debe ser lo suficiente como para que se puedan detectar los cambios producidos en los fotones tras interaccionar con el cerebro. En humanos se ha estimado que la separación optima entre un emisor de onda continua y el receptor ha de ser de 3 centímetros de separación en adulto y entre 1.5 y 3.0 cm en niños. Si la distancia de separación es superior a 5 ó 6 cm, llega insuficiente radiación al detector, no obteniendose adecuados registros (Imagen 29).

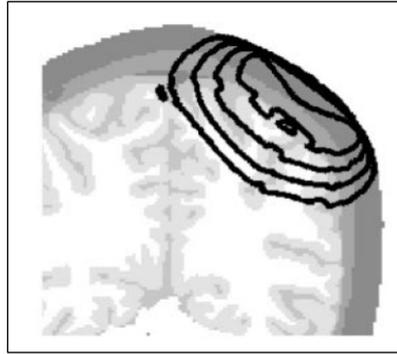


Imagen 28: Reconstrucción informatizada del perfil de sensibilidad NIRS en los cambios de absorción en un cerebro humano adulto para una fuente y un detector separados 4.5 cms en la piel. Los contornos están dibujados por cada 10 unidades que desciende la sensibilidad. La piel, el cráneo, el fluido espinal y la materia gris y blanca se distinguen mediante escala de grises.

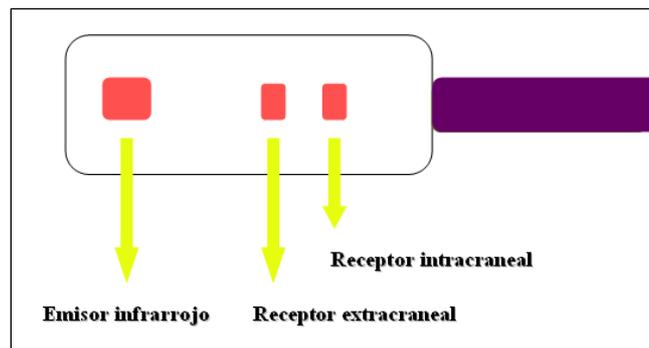


Imagen 29: Visión esquemática de un sensor NIRS

B.4.4- Aplicabilidad.

NIRS es un dispositivo en cierta medida similar al pulsioxímetro que es usado rutinariamente para conocer la saturación de oxígeno en sangre periférica de una forma rápida y no invasiva y por ende la oxigenación de la sangre. La tecnología NIRS al basarse en la capacidad de un haz de radiación NIR incidente que pasa a través del tejido hasta llegar a todos los componentes del árbol vascular (arteriola aferente, capilar

y vénula eferente), indica en funci3n de su absorci3n, el estado en la saturaci3n y oxigenaci3n de la hemoglobina, lo cual nos da una imagen del estado en que se encuentra la oxigenaci3n tisular cerebral empleando un dispositivo no invasivo. El dispositivo NIRS mas comúnmente usados son el INVOS 5100 (Somanetics, Troy, MI) (Imagen 30), que consiste en un sensor que se adhiere al cuero cabelludo del paciente y que dispone de un único emisor NIR que emite a dos longitudes de onda, una a 724 y otra a 810 nm y de dos detectores NIR (Imagen 29).



Imagen 30: Izquierda: monitor de INVOS 5100. Derecha: sensor NIRS.

De esta forma se generan dos trayectos elípticos desde los emisores al receptor. Un primer trayecto elíptico superficial que atraviesa el cuero cabelludo, cráneo, duramadre y senos derales y que es registrado por el receptor mas pr3ximo al emisor, y un segundo trayecto más profundo que penetra aproximadamente 2 cms dentro del parénquima cerebral subyacente y su correspondiente trama vascular y que es registrado por el receptor mas distal al emisor (Imagen 31) (108). Se obtienen de esta forma lecturas de la oxihemoglobina y de la desoxihemoglobina, así como del estado redox del cit a3 a nivel superficial y a nivel profundo (109). La disposici3n de ambos trayectos lo que pretende es que la señal NIR superficial que es irrelevante sea substraída a la señal mas profunda,

quedando únicamente la información que nos interesa que es la que corresponde a la muestra de parénquima.

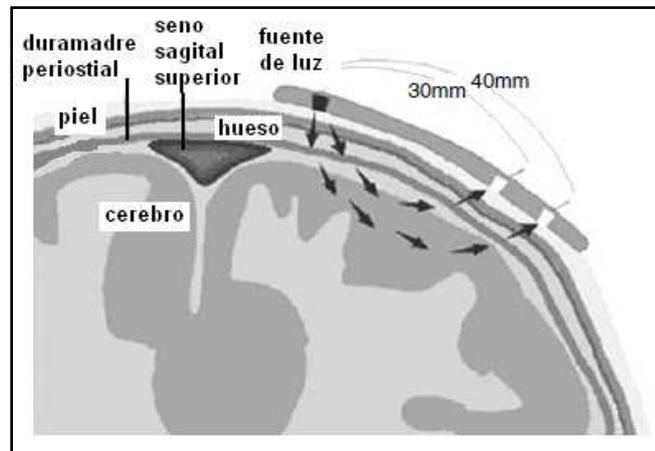


Imagen 31: Visión esquemática del recorrido de la emisión NIR

El NIRS se ha empleado para monitorizar la oxigenación cerebral en el TCE (109), epilepsia (110), trombosis del seno venoso cerebral tratado con trombolisis endovascular (111) y en infartos cerebrales (112).

Kirkpatrick y colaboradores describieron una serie de 14 pacientes con TCE cerrado, ventilados mecánicamente y monitorizados multimodalmente mediante sensor PIC, S_{jvO_2} , doppler transcraneal (DTC) y NIRS. Identificaron mediante DTC y PIC, 38 eventos clínicos en 9 pacientes consistentes en aumento de la PIC, descenso en la PPC y velocidad del FSC. El NIRS detectó 37 de los 38 eventos, mientras que la saturación del bulbo venoso yugular sólo 20 (109). Andelson y colaboradores emplearon el NIRS en el período periictal junto a la monitorización EEG continua en tres pacientes constatando que se producía un aumento en la oxigenación cerebral periictal varias horas antes de que apareciese una crisis epiléptica, y una progresiva disminución en la disponibilidad

de oxígeno tras la crisis (110). Sólo hay evidencia en la literatura de un único paciente monitorizado mediante NIRS mientras se realizaba trombolisis de una trombosis extensa de seno venoso cerebral, en donde se evidenció que los bajos niveles de oxigenación cerebral se normalizaban rápidamente tras la trombolisis (111). Nemoto y colaboradores apreciaron un descenso en los registros de la oxigenación cerebral mediante NIRS en un paciente que sufre un infarto cerebral seguido de un paro cardíaco (112). Otros estudios han mostrado la ausencia de oximetría cerebral en pacientes con ausencia de FSC (113).



Imagen 2: Paciente monitorizado con dispositivo NIRS

Las ventajas del NIRS como método de monitorización de la oxigenación cerebral regional son el no ser invasivo, tener pocas complicaciones, poderse realizar a pie de cama, y la probabilidad de formar parte de la neuromonitorización multimodal en el paciente neurocríticos. Las desventajas del NIRS, incluyen la sensibilidad a la luz externa, susceptibilidad a artefactos de movimiento y alteraciones en la señal, problemas en relación a que la señal atraviese hematomas o sangre en el LCR y el dar un registro focal (se ha de pegar al cuero cabelludo, por lo que recoge sólo información

del tejido cerebral subyacente a donde esta pegado). La medición de la rSO_2 puede verse artefactuados por muchos factores. Los pacientes pueden sufrir lesiones en la piel de la frente, cráneo, lesiones en los lóbulos cerebrales frontales, lo cual impide la adquisición de una adecuada lectura de la señal procedente del cerebro. Los valores del rSO_2 también se ven afectados por la concentración de hemoglobina, grosor del cráneo, el factor diferencial de longitud del camino, la contaminación por la sangre extracraneal, la capa de LCR y la localización del sensor. A día de hoy no hay publicadas complicaciones médicas asociadas al empleo del NIRS.

II- HIPOTESIS.

El TCE es una patología prevalente en una sociedad motorizada, en donde se producen un elevado número de accidentes de tráfico. Estos TCE se clasifican en leves, moderados y graves según la escala GCS.

Los pacientes con TCE grave son frecuentemente monitorizados con catéteres de PIC y PtiO₂. Se ha demostrado que los resultados clínicos mejoran en los pacientes si se mantienen ambas variables en rango de normalidad (21, 94, 114). Ambos métodos tienen la limitación de ser invasivos y tener complicaciones asociadas, fundamentalmente infecciosas y hemorrágicas. A esto se suma que muchos pacientes que presentan TCE moderado-leve no son monitorizados con este método, ya que el riesgo que conlleva la colocación del sensor supera al beneficio obtenido. Dado que el tratamiento tras un TCE está dirigido a la prevención de la lesión secundaria (94), así como a la hipoxia cerebral, los pacientes que no estén monitorizados, independientemente de su gravedad, pueden presentar episodios de hipoxia cerebral que no se detecten y por tanto empeorar los resultados clínicos globales (115).

La ciencia médica tiende a ser cada vez menos invasiva, conforme avanza la tecnología médica y se adquieren mayores conocimientos fisiopatológicos. En este sentido, NIRS es un sistema novedoso, no invasivo de monitorización de la oxigenación cerebral, que ha sido empleado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca tanto en los períodos intra como postoperatorios para monitorizar la oxigenación cerebral y para la detección precoz de complicaciones cerebrales, obteniéndose igualmente mejores resultados clínicos en estos pacientes (116). Se ha empleado con los mismos objetivos y

resultados, en neonatos sometidos a diversas cirugías (117), y en el trasplante de órganos sólidos (118). El NIRS es un sistema fácil que proporciona una medición continua en tiempo real de la oxigenación cerebral regional (rSO_2). El dispositivo NIRS, INVOS 5100 (monitor NIRS, sistema Somanetics INVOS, MI, USA), emplea dos longitudes de onda de luz próxima al infrarrojo y mide la proporción de oxihemoglobina respecto de la hemoglobina total, lo cual es reflejado como un porcentaje conocido como rSO_2 (119).

A día de hoy, no existe evidencia suficiente que sostenga que con el empleo de NIRS (rSO_2) mejore el pronóstico de los pacientes con TCE. Igualmente las publicaciones e informes acerca de la fiabilidad técnica, valor clínico y utilidad de NIRS son contradictorios. Los valores absolutos de rSO_2 pueden verse alterados por diversos factores como son toda lesión en la región craneal frontal del paciente, ya sea erosión cutánea, fracturas craneales o lesiones en los lóbulos frontales, provocando todas ellas una alteración en la lectura de la señal infrarroja. Los valores de rSO_2 igualmente se pueden ver modificados según la concentración de hemoglobina, el grosor del cráneo, la localización del sensor, la valoración de sangre extracraneal, o del LCR (120).

Tampoco ha sido validado frente a un método de monitorización de oxigenación cerebral aceptado por la comunidad científica. A este respecto, algunos estudios en pacientes con TCE han documentado una pobre correlación entre la saturación de oxígeno del bulbo venoso yugular (SjO_2), la cual es una medida global de la oxigenación cerebral, y la rSO_2 (121). En cambio otros trabajos sí que han encontrado un patrón de respuesta similar de rSO_2 , SjO_2 y $PtiO_2$ tras incrementar la fracción inspiratoria de oxígeno (122). Dunham y colaboradores examinaron una pequeña

cohorte que incluía a 45 pacientes con TCE y encontraron que existía una buena correlación entre rSO_2 y otras variables que son monitorizadas habitualmente en este tipo de pacientes, como son la PPC y la $PtiO_2$, así como con los resultados clínicos obtenidos (123).

Tanto rSO_2 como $PtiO_2$ miden la oxigenación cerebral regional. Se han realizado dos ensayos clínicos comparando ambas variables, dando como resultado que los cambios dinámicos que se producían en la $PtiO_2$ se reflejaban en la rSO_2 (124, 125), pero en ambos ensayos se confrontaban pocos datos de ambas variables, siendo insuficiente para obtener conclusiones. Hasta la fecha podemos decir que no se ha realizado trabajo alguno que compare temporalmente $PtiO_2$ con rSO_2 .

La hipótesis de este trabajo es que la rSO_2 cerebral podría correlacionarse con otra variable comúnmente empleada en el manejo de pacientes con TCE como es la $PtiO_2$. Una asociación significativa entre rSO_2 y $PtiO_2$, que es considerado como el valor gold standard para el propósito de este estudio, sugeriría que la monitorización no invasiva de la oxigenación cerebral nos proporciona datos muy relevantes para el manejo no invasivo en pacientes con TCE grave y en pacientes con TCE leve-moderado.

III- OBJETIVO.

Dado que hasta la fecha de hoy no se han realizado estudios comparando dos medidas de oxigenación regional de forma continua como son rSO_2 y $PtiO_2$, el objetivo de nuestro trabajo es investigar si existe correlación entre la neuromonitorización cerebral invasiva ($PtiO_2$), que ha demostrado que su adecuada valoración y manejo aumentan la supervivencia de los pacientes con TCE grave, con un novedoso método de neuromonitorización cerebral no invasivo basado en el infrarrojo (NIRS), que mide la saturación cerebral focal o rSO_2 . Se realizará una comparación temporal continua en 22 pacientes estables con TCE grave, en los que se ha descartado una causa extracraneal de hipoxemia cerebral.

Como objetivos secundarios valoraremos:

- La aplicabilidad del dispositivo NIRS en el conjunto de los TCE graves dadas las características peculiares de este tipo de pacientes. Este punto no se ha estudiado en la literatura hasta el día de hoy en un grupo de pacientes tan específico como son el de los TCE y en concreto en el TCE grave.
- Otro objetivo a valorar será la fiabilidad del dispositivo. Valoraremos si este dispositivo tiene un rendimiento adecuado o si por el contrario a consecuencia de su malfuncionamiento, el manejo de los pacientes con TCE grave se puede ver complicado.

- El último de los objetivos secundarios es cuantificar y describir las complicaciones asociadas al empleo y colocación del dispositivo NIRS en pacientes con TCE grave.

Con los resultados obtenidos tras la evaluación de todos los puntos anteriores, podremos tener una visión global y ponderada del espectro de utilidad del dispositivo NIRS en el TCE grave, ya que vamos a estudiar su correlación y enfrentamiento a una prueba considerada como gold estándar para el propósito de este estudio como es la PtiO₂, así como con su aplicabilidad en los pacientes con TCE grave, la fiabilidad del dispositivo y las posibles complicaciones asociadas a su empleo.

En caso de resultado favorable para todos los puntos a evaluar, este estudio podrá aportar a la ciencia la posible aplicabilidad de un dispositivo no invasivo de monitorización de oxigenación cerebral regional en el TCE, independientemente del grado de severidad del mismo. Igualmente esto favorecerá el inicio de otros estudios a partir de este que valoren su aplicabilidad en escenarios extrahospitalarios como podrían ser catastrofes naturales, escenarios de conflictos bélicos o traslado de pacientes críticos, ya sea por tierra en UCI móviles, como en helicópteros, aviones medicalizados o barcos.

IV- MATERIAL Y METODO

Es un estudio prospectivo, observacional, aprobado por el comité ético de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Los consentimientos informados han sido firmados por los familiares de los pacientes. Veintidós Pacientes consecutivos fueron incluidos durante nueve meses desde Julio de 2008 a Abril de 2009.

1- Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión de pacientes en este trabajo fueron:

- Presentar un TCE grave según la escala de GCS, considerado como GCS menor de 9.
- tener previamente insertado un catéter de PtiO₂/PIC, por parte del servicio de neurocirugía de nuestro centro.
- haber superado la fase de resucitación inicial, encontrándose hemodinámicamente estables sin sangrado activo.
- estar intubado orotraquealmente y bajo ventilación mecánica, con el paciente sedado y completamente adaptado al ventilador, sin complicación respiratoria o cuadro infeccioso respiratorio asociado.

2- Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión incluían los siguientes:

- Todo paciente que no cumpliera los criterios de inclusión
- Pacientes que presenten cualquier lesión que pudiese alterar la lectura de monitorización de NIRS o PtiO₂, como son hematomas frontales, heridas en la frente o scalp.
- Pacientes con déficits en la medición de la señal por el NIRS o el PtiO₂ fueron también excluidos.

Todos los pacientes fueron manejados siguiendo las guías de manejo de la Brain Trauma Foundation del TCE (1, 21, 94) y los algoritmos de tratamiento que están aprobados por nuestra institución (126, 127).

3- Dispositivos

Hemos empleado un monitor multiparamétrico 3M (GMS, Kiel-Mielkendorf, Alemania), para medición continua de PAM, PPC y temperatura intracerebral. PIC y PtiO₂ fueron monitorizados usando el sistema LICOX IMC (GMS.). Los sensores de PtiO₂ y de PIC son insertados empleando un único orificio en el lóbulo frontal para monitorizar el territorio frontera de vascularización entre la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media del territorio no dañado, en función de los resultados del TAC. Empleamos un período de hasta 120 minutos, tras la inserción del catéter de PtiO₂, para asegurar la estabilización del paciente antes de tomar mediciones de la oximetría. La

ubicación del sensor de PtiO₂ fue confirmado mediante TAC y su correcto funcionamiento mediante el test de FiO₂.

El sensor de oximetría cerebral NIRS se colocó en ambos lados de la frente dejando un pequeño espacio en la línea media. La saturación de oxígeno cerebral fue monitorizada mediante NIRS (INVOS 5100 Cerebral oximeter, Somanetics Corporation, Troy, MI,USA). Previamente a la grabación de medidas del oxímetro NIRS, dejamos un período de 20 minutos para permitir la estabilización de la señal y conseguir un estado de equilibrio. A partir de este momento cuando empleemos el término rSO₂ ipsilateral, nos referiremos a las medidas NIRS obtenidas en el mismo hemisferio cerebral en donde se están tomando las lecturas de PtiO₂.

Se inició la recogida de lecturas tras estabilización hemodinámica y respiratoria del paciente en la UCI. La recogida de datos se hizo durante las primeras 16 horas tras la estabilización de ambas señales. Se recogieron simultáneamente dos lecturas por minuto de las siguientes seis variables: rSO₂ (de los lóbulos frontales derecho e izquierdo), PAM, PPC, PtiO₂ y temperatura cerebral. De este modo, se realizó una completa recogida de datos pareados de ambos computadores (rSO₂ y PtiO₂) que posteriormente fueron almacenados en el programa informático SPSS para análisis estadístico.

4- Muestra poblacional.

Inicialmente fueron evaluados cincuenta y seis pacientes con TCE severo durante nueve meses de estudio. Del total de pacientes evaluados, 24 debieron de ser excluidos por:

- tener hematoma frontal (N=10),
- heridas tipo scalp en la frente (N=9),
- catéter de PtiO₂ malfunctionante (N=2),
- déficit en la señal de NIRS (N=6),
- rechazo del consentimiento informado por parte de los familiares (N=2),
- inestabilidad respiratoria o hemodinámica (N=5).

Finalmente fueron incluidos en este estudio un total de 22 pacientes consecutivos con TCE grave con una edad media de 33 +/- 13 [16-51] años y con un GCS de admisión de 6 +/-3 [3-9]. La distribución por sexos fue de 14 hombres y 8 mujeres, con un 63.63% y un 36.36% de la muestra respectivamente, siendo estos datos concordantes con los registros nacionales de TCE en donde 2/3 de los pacientes con TCE son hombres (128).

Todos los pacientes padecían daño cerebral por colisión, la mayoría a consecuencia de lesiones compatibles con lesión axonal difusa. En cuatro de ellos se describieron lesiones tipo hematoma subdural y en otros cinco lesiones tipo hemorragia subaracnoidea. La mayoría de ellos presentaban TCE aislado sin estar politraumatizados (tres pacientes). Los tipos de TCE en nuestra muestra, según la clasificación TCDB son los siguientes. TCDB tipo II un 45.5%, tipo III un 22.7%, tipo IV un 9.1% y tipo V un 22.7% (tabla 1), presentando un grosor del cráneo dentro de la normalidad y unas cifras

de hemoglobina al ingreso estables que no precisaron transfusión de concentrados de hematíes.

Variables	
Edad años	33 ± 13 (16-51)
Sexo: H/M	14/8
Glasgow Coma Scale al ingreso	6 ± 2 (3-9)
Grosor del cráneo (media derecho/izquierdo) (mm)	6.0 ± 1.4 (3.4-8.5)
Concentración de hemoglobina (g/L)	100.5 ± 14.6 (74-128)
Clasificación TCDB CT al ingreso	
II	10 (45.5)
III	5 (22.7)
IV	2 (9.1)
V	5 (22.7)

Tabla1: Descriptivo de la muestra de pacientes. N=22

Durante 16 horas de monitorización, se obtuvieron un total de 42.240 registros pareados de PtiO₂ / rSO₂, de los que se excluyeron 631 por dificultad de emparejamiento. La media +/- desviación estándar de estos registros se muestran en la tabla 2. Finalmente, se analizaron 41.809 registros de las siguientes variables PtiO₂, PPC, TAM, PIC, Temperatura intracraneal y rSO₂, diferenciando cuando se ubicaba ipsilateralmente al cateter de PtiO₂, y cuando era derecho o izquierdo.

5- Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando la versión 16.0 del SPSS para Windows (Chicago, IL, licencia del HUVR). Consideramos como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

Los valores se muestran como media +/- desviación estándar para variables continuas y como porcentaje para variables categóricas.

La asociación entre PtiO₂ y rSO₂, edad, grosor del cráneo, concentración de hemoglobina de la sangre, TAM, PIC, PPC, GCS y temperatura se evaluaron mediante análisis de regresión logística y lineal. Dado que el mantenimiento de una PtiO₂>15 es una practica común en el manejo clínico en este tipo de pacientes, nosotros hemos creado un modelo de análisis de regresión logística con la variable PtiO₂ < 15 como variable dependiente (variable dependiente dicótoma).

Tras examinar la correlación entre variables, la contribución independiente de la edad, GCS, Hb, Grosor del cráneo, temperatura intracraneal, PPC, PIC y rSO₂ ipsilateral (con PtiO₂) fueron incorporados en nuestro modelo, como variables independientes. El modelo fue construido siguiendo un método de paso adelante, con el test de ratio de probabilidad y un modelo de calibración evaluado por el test de Sommer-Lemeshow.

Calculamos el odd ratio junto con el intervalo de confianza, en cada variable independiente. Todas las variables fueron introducidos en el modelo tras la exclusión de la presencia de colinealidad, basada en una R² >0.7.

Finalmente el análisis de la curva ROC fue realizado para evaluar la eficiencia en screening del rSO₂ ipsilateral en predecir la hipoxia intracerebral (PtiO₂). Exploramos dos cortes de PtiO₂ (< 12 y <15 mmHg). Se investigaron la sensibilidad, especificidad, valores predictivo y ratios de probabilidad de corte de la rSO₂ optima, en determinar la hipoxia cerebral.

V- RESULTADOS

Tras aplicar el protocolo de recogida de datos, los resultados recogidos en ambos sistemas de neuromonitorización, PtiO₂ y NIRS, se recogen en la tabla 2.

Variables	
PtiO ₂ (mmHg.)	27.8 ± 8.4 (7.1-69)
PPC (mmHg)	76 ± 10 (40-147)
TAM (mmHg)	88.6 ± 10.4 (52-165)
PIC (mmHg)	12.3 ± 5 (3-47)
Temperatura intracraneal (°C)	39 ± 0.7 (35.6-41.3)
rSO ₂ (ipsilateral) (%)	69.8 ± 8.9 (47-95)
rSO ₂ (izquierdo) (%)	71.8 ± 9.5 (47-95)
rSO ₂ (derecho) (%)	72.3 ± 10.2 (45-95)

Tabla 2: Resultados obtenidos. Media +/- desviación estándar.

Aplicando un análisis de regresión múltiple en 41.809 registros simultáneos de la variable PtiO₂ con rSO₂, PPC, Temperatura, grosor del cráneo, edad y GCS, se demostró una pobre correlación entre las medidas pareadas ipsilateralmente de PtiO₂ y rSO₂ tanto a nivel directo como ajustado (coeficiente B 0.36 [0.35-0.37]) (Tabla 3).

Realizamos un análisis de regresión logística con PtiO₂ menor a 15 mmHg. frente PtiO₂ mayor o iguala 15 mmHg como variable dependiente y con una bondad de ajuste de Hosmer- Lemeshow $\chi^2 = 393$ (P = 0.0001), dando como resultado que los valores de PtiO₂ estaban directa y débilmente relacionados a PPC, GCS y temperatura cerebral. Por el contrario, el grosor del cráneo y la edad mantuvieron una relación inversa con la PtiO₂ (Tabla 4).

Factores significativos	Coefficiente de regresión múltiple	Coefficiente β (intervalo de confianza)
	-20.203	
rSO ₂ ipsilateral		0.36 (0.35-0.37)
PPC		0.01 (0.00-0.002)
Temp		0.28 (0.17-0.38)
Grosor del cráneo (media)		-0.60 (-0.65 a -0.55)
Concentración de hemoglobina		0.17 (0.16-0.18)
Edad		-0.11 (-0.12 a -0.10)
GCS		0.11 (0.08-0.15)

Tabla 3: Análisis de regresión múltiple de la PtiO₂ con rSO₂, PPC, Temperatura, grosor del cráneo, edad y GCS (registros: 41.809)

El modelo de regresión confirmó la asociación independiente de la rSO₂ ipsilateral con la PtiO₂ mayor a 15 mmHg (variable dependiente). El incremento de rSO₂ fue asociado con un aumento del 11% en la probabilidad de alcanzar un PtiO₂ mayor de 15 mmHg, el cual podría alcanzar un mayor valor de Wald (A mayor que sea el valor, mayor valor predictivo de la variable) (Tabla 4).

Factores	Coefficiente	Wald	Odds ratio ajustada (95% CI)	P
Constante	4.280	5.7	72.26	0.01
rSO ₂ (ipsilateral)	0.109	1242	1.11 (1.10-1.12)	<0.0001
PPC	-0.010	16	0.99 (0.98-1.00)	<0.0001
Temp	-0.453	110	0.63 (0.58-0.69)	<0.0001
Grosor del cráneo (media)	-0.233	55	0.79 (0.74-0.84)	<0.0001
Concentración de hemoglobina	0.610	456	1.06 (1.05-1.07)	<0.0001
Edad	0.12	924	1.13 (1.11-1.14)	<0.0001
GCS	0.349	298	1.41 (1.36-1.47)	<0.0001

Tabla 4: Análisis de regresión logística con PtiO₂ < 15 versus \geq a 15 mmHg

Como variable dependiente. Bondad de ajuste de Hosmer- Lemeshow $\chi^2 = 393$ (P = 0.0001).

Los datos fueron subsiguientemente categorizados con respecto a subgrupos con significancia clínica documentados en la literatura, es decir $P_{tiO_2} < 15$ y $P_{tiO_2} < 12$ mm Hg.

Con respecto a la predicción de hipoxia intracerebral moderada ($P_{tiO_2} < 15$), la curva ROC demostró que rSO_2 tenía una baja exactitud para detectar hipoxia cerebral moderada (con un área bajo la curva e intervalo de confianza del 95% [CI 95%] de 0.6 [0.60-0.63]; $p < 0.0001$). Para un corte óptimo de $rSO_2 < 70\%$, el valor predictivo positivo fue solo del 5.4%, y el ratio de probabilidad para un test positivo fue moderadamente bajo de 1.2. Dado que las recientes investigaciones han encontrado que valores de $rSO_2 < 60\%$ están bien correlacionados con PIC y PPC crítica, repetimos los cálculos para el corte de rSO_2 y encontramos que la sensibilidad del $rSO_2 < 60\%$ para predecir hipoxia intracerebral moderada eran significativamente peores (32%) - (Tabla 5).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR +	LR-
$P_{brO_2} \leq 12$ mmHg						
(I) $rSO_2 \leq 60\%$	73 (67-78)	86 (85-87)	4 (3.3-4.3)	99.7 (99.6-99.8)	5.3	0.3
(C) $rSO_2 \leq 60\%$	28 (24-34)	89.8 (89.5-90)	2 (1.6-2.5)	99.4 (99.3-99.5)	2.8	0.7
$P_{brO_2} \leq 15$ mmHg						
(I) $rSO_2 \leq 70\%$	62 (60-64)	49 (48-50)	5.4 (5.1-5.6)	96.4 (96.1-96.7)	1.2	0.8
(C) $rSO_2 \leq 70\%$	52 (50-54)	69.7 (69.3-70)	7.6 (7.1-8)	96.8 (96.6-97)	1.7	0.6
(I) $rSO_2 \leq 60\%$	32 (30-34)	87 (86-87)	10 (9-11)	96.4 (96.2-96.6)	2.4	0.8
(C) $rSO_2 \leq 60\%$	16 (14-18)	89.9 (89.7-90)	7 (6-8)	95.7 (95.5-96)	1.6	0.9

Tabla 5: Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV), y negativo (NPV) del corte óptimo de rSO_2 en diferenciar pacientes con hipoxia cerebral moderada ($P_{tiO_2} \leq 15$ mmHg) y grave ($P_{tiO_2} \leq 12$ mmHg). (I)= rSO_2 Ipsilateral y (c) rSO_2 contralateral con respecto a P_{tiO_2} . Nota: Los valores están expresados como porcentajes con un intervalo de confianza del 95%. El ratio de probabilidad para un test positivo (LR+) y negativo (LR -) también se muestran.

Un valor de $rSO_2 \leq 60\%$ se mostró como un óptimo punto de corte para predecir $PtiO_2$ menores o iguales a 12 mmHg. En contra, el punto óptimo de corte de rSO_2 para predecir $PtiO_2 \leq 15$ mmHg fue del 70%. En todos los casos la sensibilidad se mejoró cuando la medición de las lecturas era ipsilateral más que cuando era contralateral.

En segundo lugar, se investigó la capacidad de la rSO_2 para predecir hipoxia cerebral grave ($PtiO_2 \leq 12$). Se observó una mejoría moderada en el área bajo la curva (0.82 [0.80-0.85]; $p < 0.0001$), sensibilidad (73%) y un $LR + 5.3$ para un punto de corte óptimo de $rSO_2 < 60\%$ - (Tabla 5).

No ocurrieron reacciones adversas relacionadas con las mediciones, tanto por el $PtiO_2$ como el rSO_2 .

VI- DISCUSION

El objetivo de este estudio fue investigar la correlación de la neuromonitorización no invasiva (NIRS ó rSO_2) con la neuromonitorización cerebral invasiva aceptada como estándar ($PtiO_2$). Aunque nuestros resultados demuestran una correlación estadísticamente significativa entre $PtiO_2$ y rSO_2 , documentada mediante regresión lineal y logística, la capacidad del rSO_2 de identificar pacientes con hipoxia cerebral fue limitada. Cuando se usó la curva ROC a fin de seleccionar un punto de corte óptimo para testar la capacidad del NIRS en detectar episodios de hipoxia intracerebral, quedo claro que los episodios clínicamente significativos de hipoxia cerebral focal detectados por $PtiO_2$ no fueron detectados por el NIRS.

En el mejor de los casos, ($rSO_2 < 60$ para detectar $PtiO_2 < 12$ - tabla 5) había un inaceptable alto ratio de resultados falsos negativos (27%) y falsos positivos (14%), que podría conducir a episodios no tratados de autentica hipoxia cerebral u otros tratados innecesariamente, porque el paciente realmente no presentara hipoxia cerebral.

En cualquier caso, la hipoxia intracerebral grave fue mejor detectada por el NIRS que la hipoxia moderada (AUC=0.80; LR+=5.3). Los pacientes con hipoxia cerebral grave tenían una probabilidad 5.3 veces mayor de tener un $rSO_2 < 60\%$, que los pacientes sin hipoxia cerebral. Sin embargo, solo valores de LR+ mayores de 10 han sido considerados en la literatura como significativos de tener relevancia clínica (129).

En contra, encontramos que rSO_2 tenía una baja capacidad para identificar pacientes con una hipoxia cerebral moderada (AUC=0.60; LR+=1.2). Este bajo valor de AUC indica

una baja exactitud del rSO_2 para predecir la $PtiO_2$ (130). Este fenómeno se vuelve evidente cuando observamos los resultados de los datos descritos en la figura 1, la cual muestra que la correlación empeora en tanto que los valores de $PtiO_2$ aumentan.

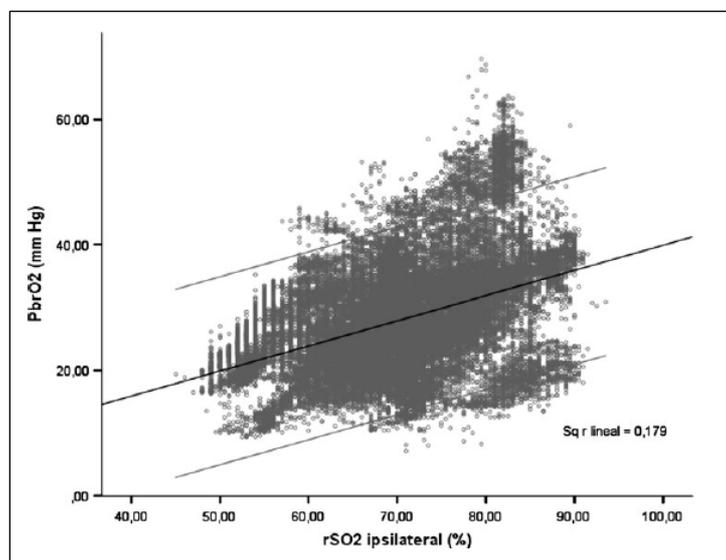


Figura 1: Correlación entre $PtiO_2$ y rSO_2 ipsilateral, revelando una pobre correlación, con unos amplios límites.

La detección precoz de la hipoxia cerebral es importante. Algunos estudios observacionales han mostrado que valores bajos de $PtiO_2$ y $SjvO_2$ predicen una mayor mortalidad y peores resultados neurológicos en pacientes con TCE (52, 54, 60, 92, 131). Esos resultados sugieren que el tratamiento basado en variables de oxigenación cerebral influye positivamente en el pronóstico del paciente. Múltiples episodios de hipoxia cerebral son a menudo detectados durante los días que siguen al TCE severo, incluso con PPC y PIC normales, lo cual sugiere lo importante que es la monitorización precoz de la oxigenación cerebral continua (132). Desafortunadamente, no todos los pacientes con TCE están monitorizados con $PtiO_2$. La rSO_2 podría en el futuro ser una

herramienta de neuromonitorización en pacientes seleccionados, cuando la monitorización con PtO_2 no es posible o esta contraindicada.

En este trabajo nos hemos centrado en la relación entre la oxigenación local (PtO_2) y la oxigenación cerebral regional (rSO_2), los cuales son dos parámetros de oxigenación cerebral que difieren fundamentalmente en el tipo de datos que proporcionan. PtO_2 ha sido propuesta como una medida de medición de oxigenación tisular extracelular, reflejando un balance entre el aporte y consumo de oxígeno en el tejido cerebral (133). PtO_2 se correlaciona directamente con un amplio rango de parámetros, incluyendo FiO_2 , PaO_2 , FSC, temperatura cerebral, TAM, PPC (131), difusión cerebral de O_2 (132) y concentración de hemoglobina (78), sugiriendo que la PtO_2 está influenciada por la perfusión cerebral y el consumo cerebral de oxígeno. Algunos de esas variables fisiológicas estuvieron, de hecho, correlacionadas con PtO_2 en este trabajo (Tablas 3 y 4).

A diferencia de la PtO_2 , los parámetros medidos por NIRS son mucho menos claro. NIRS capta la sangre arterial, venosa y capilar, representando las medidas observadas de rSO_2 , la media de la saturación de oxigenación en esos tres compartimentos (135). Sin embargo, puesto que la mayoría del volumen sanguíneo cerebral se encuentra en el compartimento venoso (136), rSO_2 debe predominantemente representar la saturación de hemoglobina en la red venosa. De hecho, rSO_2 refleja los cambios inducidos en la oxigenación por una hipoxemia controlada en pacientes sanos (137), sugiriendo una correlación directa con la FiO_2 y la PaO_2 (138, 139). En contra, rSO_2 puede (140, 141) o no (139), estar correlacionada con el flujo sanguíneo cerebral, PPC y la PIC. Similar a

la $PtiO_2$, se ha sugerido que la rSO_2 representa una medida continua del balance entre el transporte y el consumo cerebral de oxígeno.

El hecho de que ambas variables ($PtiO_2$ y rSO_2) estén correlacionadas por regresión logística y lineal, no es sorprendente, puesto que las dos pueden representar el balance entre consumo y transporte cerebral de oxígeno (135).

En cirugía mayor, hay una amplia experiencia en el uso de la rSO_2 como medida predictiva de disfunción cerebral perioperatoria, detectando episodios de hipoxemia cerebral y permitiendo el tratamiento precoz de los mismos (142). Por el contrario, el uso de la rSO_2 en pacientes críticos es contradictorio.

Por una parte, rSO_2 puede monitorizar la autorregulación cerebral en modelos animales (143) y en pacientes sépticos (144), demostrando, además, una correlación significativa con $SjvO_2$ en niños (145). Además la rSO_2 , puede detectar alteraciones en la oxigenación antes que la pulsioximetría (146) y se ha demostrado una correlación directa con los resultados clínicos (147).

Por el contrario, la rSO_2 y la $SjvO_2$ no se correlacionan en pacientes con TCE (120) y la utilidad del rSO_2 es limitada como una herramienta de screening para el vasoespasmo o el infarto cerebral tras hemorragia subaracnoidea (139) y para la detección de hematomas en pacientes con craneotomía (148).

Ambos $PtiO_2$ y rSO_2 han sido evaluados concomitantemente para investigar cual de las dos técnicas monitoriza los cambios dinámicos de la oxigenación cerebral en pacientes

con TCE. El nivel de significación para la frecuencia de correlación fue del 90% (124) y un análisis espectral demostró que las señales de $PtIO_2$ y rSO_2 contiene similar información, incluso teniendo un método completamente distinto de detección metodológica (125). Sin embargo, el dispositivo NIRS no es considerado como parte de la neuromonitorización habitual debido a su alta tasa de fallo y su limitada sensibilidad (149).

Este estudio tiene las siguientes limitaciones:

- Primero: aunque observamos una asociación significativa entre $PtIO_2$ y rSO_2 (Tabla 3, 4 y figura 3), reconocemos que la comparación simultánea de dichas variables es problemática, ya que cada monitor utiliza un distinto principio físico y mide distintos parámetros fisiológicos.

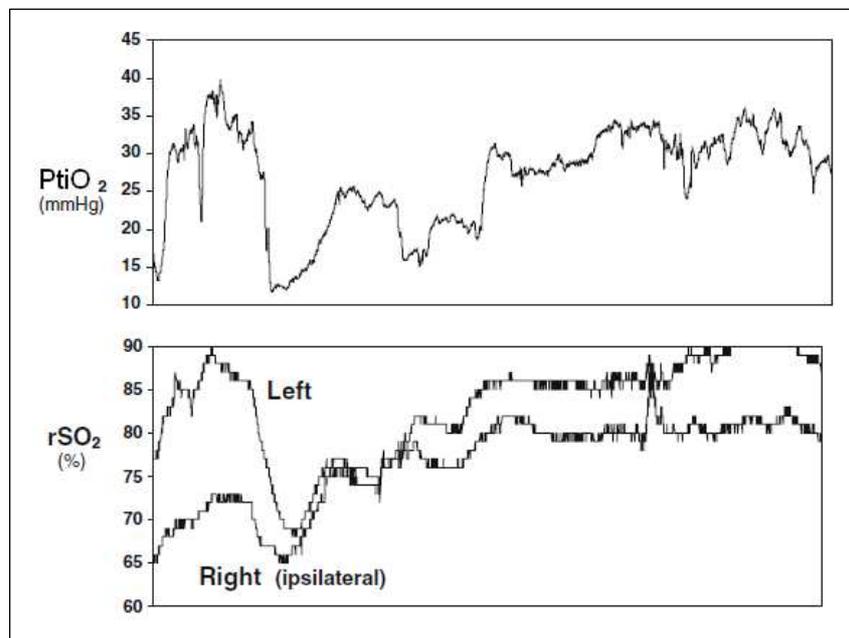


Figura 3: Ejemplo de registro simultáneo de $PtIO_2$ y rSO_2 ipsilateral en tiempo real, mediante trazos continuos, en un único paciente. Eje x corresponde a tiempo en un período de 16 horas. rSO_2 aumenta y disminuye de forma paralela con la $PtIO_2$.

- Segundo, la rSO₂ puede reflejar parcialmente la oxigenación de la frente y verse afectada por el grosor de la calota craneal. Aunque se ha realizado un análisis multivariante para considerar el grosor del cráneo, ignoramos la influencia de la señal extracraneal en la lectura final de la rSO₂.
- Tercero, debemos destacar que PtiO₂ no es aun considerada como una técnica gold estándar para la monitorización cerebral, aunque la utilizemos como tal en este estudio.
- Cuarto, puesto que los rangos de referencia de los parámetros de oxigenación tienen que ser determinados, no existe un valor normal de rSO₂.
- Quinto, estudiamos una muestra seccionada de pacientes con TCE severo y cerca del 45% de los pacientes elegibles fueron finalmente excluidos del análisis de datos por problemas intra o extracraneales. Obviamente esto plantea dudas en la aplicabilidad del NIRS en la totalidad de pacientes con TCE.
- Por último, aunque rSO₂ estaba asociado con PtiO₂ mayor de 15 en el modelo de regresión logística, el análisis de Hosmer- Lemeshov mostró una pobre calibración (Tabla 4) (150).

Este estudio tiene importantes aportaciones, incluyendo el gran número de datos, recogidos de forma continua y prospectiva. Como previamente se ha destacado, este es uno de los pocos estudios comparando oxigenación cerebral invasiva y no invasiva en

pacientes con TCE grave. Aunque ambas técnicas proporcionan diferente información, es probable que puedan trabajar conjuntamente en el futuro como técnicas de monitorización multimodal.

VII- CONCLUSIONES.

En conclusión, los datos aquí presentados, sugieren que:

- 1- Aunque nuestros resultados demuestran una correlación estadísticamente significativa entre Pt_iO_2 y rSO_2 , documentada mediante regresión lineal y logística, la capacidad del rSO_2 de identificar pacientes con hipoxia cerebral fue limitada. Por lo tanto, las medidas de oxigenación cerebral regional mediante NIRS no pueden predecir precisamente la Pt_iO_2 y por lo tanto el NIRS no puede ser considerado como un sustituto aceptable para Pt_iO_2 en pacientes con TCE grave.
- 2- La hipoxia intracerebral grave es mejor detectada por el NIRS que la hipoxia moderada en el TCE grave
- 3- rSO_2 tiene una baja capacidad para identificar pacientes con una hipoxia cerebral moderada en el TCE grave.
- 4- Según los datos recogidos no podemos recomendar un uso sistemático de rSO_2 en pacientes con TCE leve o moderado, precisándose mas estudios al respecto y con una mayor muestra poblacional.
- 5- El dispositivo presenta una moderada fiabilidad en el TCE grave. Seis pacientes de los cincuenta y seis inicialmente incluidos, es decir un 10.71% del total, han

tenido que ser excluidos del estudio a consecuencia de una indecuada recogida de datos, frente a un 3.57% en el caso de la PtO_2 .

- 6- La aplicabilidad del dispositivo en el TCE grave queda en debate debido a la gran proporción de pacientes que sufren lesiones a nivel cerebral frontal ya sea directa o por contragolpe provocando lesiones hemorrágicas que artefactúan la señal NIRS. Igualmente existe un número no despreciable de pacientes con lesiones cutáneas a nivel frontal, que dificulta la colocación del dispositivo NIRS y la lectura de datos, por lo que no puede ser una medida empleada de forma sistematizada en todo paciente con TCE grave, debiendo ser seleccionado de forma individualizada cada caso

- 7- No se han descrito efectos secundarios respecto al empleo del dispositivo NIRS. Tampoco se han descrito complicaciones de tipo alérgico con respecto al adhesivo empleado para su fijación en la frente de los pacientes.

VIII- BIBLIOGRAFIA

- 1- Brain Trauma Foundation. (2007). Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. J Neurotrauma. 24:S1-S106.
- 2- Andrew HH Kaye (2005). Essential neurosurgery. 3er ed. Blackwell publishing
- 3- Teasdale G, Jennett B (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 13;2(7872):81-4.
- 4- Stein SL, Ross SE. (1990). The value of computed tomographic scans in patients with low risk head injuries. Neurosurgery. 26:638-640.
- 5- Borczuk P. (1995). Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. Ann Emergency Med. 25:731-736.
- 6- Muñoz M^a A, Murillo F. (1996). Traumatismos craneoencefálicos potencialmente graves. Traumatismo craneoencefálico grave. Net A, Marruecos L.- Springer-Verlag Ibérica, Barcelona. PP. 61-66.
- 7- Marshall LF y cols. (1983). The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. J Neurosurg. 59(2):276-84.

- 8- Marshall LF y cols.(1983). The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment.. J Neurosurg. 59(2):285-8.
- 9- Youmans J . (1995). Neurological Surgery. 4th ed. WB Sanders Co. Chap 66, pp. 1538-1540 y 1561-1564.
- 10-Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. (1982). Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. Ann Neurol; 12: 557-563.
- 11-Blumbergs PC, Jones NR, North JB. (1989). Diffuse axonal injury in head trauma. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 52: 833-841.
- 12-Howard Lee S, Krishna L, Zimmerman RA. (1994). RM y TC craneal. 3a edición. Madrid. Editorial Marbán. 526-527.
- 13-Sherriff F, Bridges L, Sivaloganathan S. (1994). Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for b-amyloid precursor protein. Acta Neuropathol; 87: 55-62.
- 14- Gultekin SH, Smith TW. (1994). Diffuse axonal injury in craniocerebral trauma. Arch Pathol Lab Med; 118: 168-171.
- 15- Poirier J, Gray F, Escourolle R. (1990). Manual of Basic Neuropathology. 3rd edition. Philadelphia. WB Sanders Co. pp 61-62.

16-Grady M, Mc Laughlin M, Christman C, Valadka A, Fligner C, Povlishock J. (1993). "The use of antibodies targeted against the neurofilament subunits for the detection of diffuse axonal injury in humans". *J Neuropathol Exp Neurol*; 52:143-152.

17- Meyer CH, Lowe D, Meyer M, Richardson PL, Neil-Dwyer G. (1983). Progressive change in cerebral blood flow during the first three weeks after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 12(1):58–76.

18-Thatcher RW, Cantor DS, Mc Alaster R, Geisler F, Krause P. (1991). "Comprehensive predictors of outcome in closed head-injured patients". *Ann N Y Acad Sci*; 620: 82-101.

19- Doberstein CE, Hovda DA, Becker DP. (1993). Clinical considerations in the reduction of secondary brain injury. *Ann Emerg Med*. 22:993-997.

20- Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR. (1993). The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 34:216-222

21- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure

monitoring. *J Neurotrauma* 24(supp 1):S37–S44

22- Chesnut RM. (1995). Secondary brain insults after head injury. *New Horizons*. 3:366-375.

23- Leal-Noval SR, et cols. (2008). Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. Apr;36(4):1290-6.

24- Garth H. Utter, Kiarash Shahlaie, Marike Zwienenberg-Lee, J. Paul Muizelaar. (2011) *Journal of Neurotrauma*. January 28(1): 155-165. doi:10.1089/neu.2010.1451.

25- Saul TG, Ducker TB. (1982). Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 56:498-503.

26- Rosner MJ, Daughton S. (1990). Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma*. 30:933-941.

27- Chesnut RM, Marshall LF, Marshall BS. (1993). Medical management of intracranial pressure. Cooper PR.-*Head Injury*. Williams & Wilkins, Baltimore. 225-246.

28- Sahuquillo J, Rodriguez Baeza A, Pedraza S, Munar F, Poca MA, Rubio E. (1996). Alteraciones de la microcirculación y de la barrera hematoencefálica en los traumatismos craneoencefálicos. *Fisiopatología del edema cerebral psotraumático*.

Traumatismo craneoencefálico grave. Net A, Marruecos L.- Springer-Verlag Ibérica, Barcelona. 19-44.

29- Kelly BJ, Luce JM. (1993). Current concepts in cerebral protection. *Chest*. 103:1246-1254.

30- Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, Flood J, Patterson J, Murray GD. (1985). Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J. Neurosurg*. 63(1):43–48.

31- Yoshino E, Yamaki T, Higuchi T, Horikawa Y, Hirakawa K. (1985). Acute brain edema in fatal head injury: Analysis by dynamic CT scanning. *J. Neurosurg*. 63(6):830–839.

32- Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. (1992). Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J. Neurosurg*. 77(3):360–368.

33- Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. (1991). Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J. Neurosurg*. 75(5):685–693.

34- Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. (1984). Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J. Neurosurg*. 61(2):241–253.

- 35- DeSalles AA, Kontos HA, Becker DP, et al. (1986). Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J. Neurosurg.* 65(5):615–624.
- 36- Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, Narayan RK. (1987). The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J. Neurosurg.* 67(3):361–368.
- 37- Langfitt TW, Marshall WJ, Kassell NF, Schutta HS. (1968). The pathophysiology of brain swelling produced by mechanical trauma and hypertension. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 102.
- 38- Muizelaar JP, Ward JD, Marmarou A, Newlon PG, Wachi A. (1989). Cerebral blood flow and metabolism in severely headinjured children. Part 2: Autoregulation. *J. Neurosurg.* 71(1):72–76.
- 39- Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K, Marmarou A. (1992). Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J. Neurosurg.* 77(1):15–19.
- 40- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. (1995) Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J. Neurosurg.* 83(6):949–962.

- 41- Andrews P, Souter M, Mascia L. (1997). Cerebral blood flow in acute brain injury. En Vincent J, editor. Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer . 739–748.
- 42- Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF. (2000). 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. 92(1):1–6.
- 43- Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Mass AI, et al. (2007). Multivariate prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma. 24:329-37.
- 44- Klatzo I. (1967). Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropath. Exp. Neurol. 26:1–14.
- 45- Rengachary SS, Wilkins RA (1994). Principles of Neurosurgery. London: Wolfe Pub Ltd.
- 46- Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH, Larsen VH. (1995). Oxygen status of arterial and mixed venous blood. Crit Care Med 23: 1284-1293.
- 47- Siggaard-Andersen O, Ulrich A, Gøthgen IH. (1995). Classes of tissue hypoxia. Acta Anaesthesiol Scand 39: Suppl 107, 137-142.

- 48- ATLS: Advanced Trauma Life Support Program for Doctors. 8th ed. (2008).
Chicago. American College of Surgeons
- 49- Graham DI, Adams JH, Doyle D. (1978). Ischaemic brain damage in fatal non missile head injuries. *J Neurol Sci.* 39:213-34.
- 50- Kett-Whitte R, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Boniface S, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. (2002). Multimodal monitoring of acute brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 27:87-134)
- 51- Miller JD. (1985). Head injury and brain ischemia--implications for therapy. *Br J Anaesth.* 57:120-30.
- 52- Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. (1998). The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 26: 344-51
- 53- Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. (2005). Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopia por infrarrojos. *Neurocirugía.* 16:385-410.
- 54- Stiefel MJ, Spiotta AJ, Gracias VH, Garruffe AM, Guillamondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. (2005). Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg.* 103:805-11.

55- Clark LC. (1956). Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans Am Soc Artif Int Org.* 2:41-5.

56- Fleckenstein W, Nowak G, Kehler U, Maas AER, Dellbrügge HJ, Yong DAD, et al. (1990). Oxygen pressure measurements in cerebrospinal fluid. *Medizintechnik.* 110:44-53.

57- Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. (1993). Studies of tissue pO₂ in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 59:58-63.

58- Dings J, Meixensberger J, Roosen K. (1997). Brain tissue pO₂-monitoring: catheter stability and complications. *J Neurological Res.* 19:241-5.

59- Van den Brink WA, Haitzma IK, Avezaat CJ, Houstmuller AB, Kros JM, Maas AI. (1998). Brain parenchyma/pO₂ catheter interface: a histopathological study in the rat. *J Neurotrauma.* 15:813-824.

60- Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C et al. (2000). Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery.* 46:868-878.

61- Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. (1998). Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery.* 43:1082-1095.

- 62- Maas AIR, Fleckenstein W, de Jong DA, van Santbrink H. (1993). Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 59:50-7.
- 63- Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Bardt TF, Schneider GH, Unterberg AW, Lanksch WR. (1998). Cerebral oxygenation in contused vs. nonlesioned brain tissue: monitoring of PtiO₂ with LICOX and Paratrend. *Acta Neurochir Suppl*. 71:186-9.
- 64- Haitsma JC et al. (2002). Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care*. 8:115-120.).
- 65- Van den Brink WA. (200). Brain parenchyma-pbrO₂ catheter interface, a histopathological study in the rat. En: van den Brink WA, editor. *Head injury, from man to model*. Delft, NL: Eburon Publishers; p. 125-43.
- 66- Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS. (1999). Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue pO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med*. 27:2337-45.
- 67- Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. (2005). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med*. 33:189-95

68- Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coles JP, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, et al. (2004). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine and norepinephrine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 30:791-7.

69- Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. (2003). Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 31:267-71.

70- Menzel M, Soukup J, Henze D, Clausen T, Marx T, Hillman A, et al. (2003). Brain tissue oxygen monitoring for assessment of autoregulation: preliminary results suggest a new hypothesis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 15:33-41.

71- Reinert M, Barth A, Rothen HU, Schaller B, Takala J, Seiler RW. (2003). Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate, and glucose in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 145:341-9.

72- Marín-Caballós AJ, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Domínguez A, Domínguez-Roldán JM, Rincon-Ferrari MD, Valencia-Anguita J, et al. (2005). Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care.* 9:R670-6.

73- Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. (2005). Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien).* 147:51-6.

74- Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. (2005). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med.* 33:189-95

75- McLeod AD, Igielman F, Elwell C, Cope M, Smith M. (2003). Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg.* 97: 851-6.

76- Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. (2003). Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med.* 31:1831-8.

77- Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, et al. (2005). Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med.* 33:1104-8.

78- Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Marín-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marin-Caballeros A, et al. (2006). Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: A preliminary study. *Intensive Care Med.* 32: 1733-40.

- 79- Leal-Noval SR, Rincón MD, Marin A et al (2006). Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med* 32:1733-1740.
- 80- Stocchetti N, Protti A, Lattuada M, Magnoni S, Longhi L, Ghisoni L, et al. (2005). Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76:1135-9.
- 81- Hemphill JC, Smith WS, Sonne DC, Morabito D, Manley GT. (2005). Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 26:1095-100.
- 82- Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ. (2000). CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med*. 28:3268-74.
- 83- Clausen T, Scharf A, Menzel M, Soukup J, Holz C, Rieger A, et al. (2004). Influence of moderate and profound hyperventilation on cerebral blood flow, oxygenation and metabolism. *Brain Res*. 1019:113-23.
- 84- Hemphill JC, Knudson MM, Derugin N, Morabito D, Manley GT. (2001). Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery*. 48:377-83.

- 85- Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Bullock R, et al. (2002). Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res.* 24:161-8.
- 86- Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. (2002). Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth.* 88:188-92.
- 87- Zhi D, Zhang S, Lin X. (2003). Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol.* 59:381-5.
- 88- Van Santbrink H, Maas AIR, Avezaat CJ. (1996). Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 38:21-31.
- 89- Dings J, Jäger A, Meixensberger J, Roosen K. (1998). Brain tissue pO₂ and outcome after severe head injury. *Neurological Res.* 20:71-5
- 90- Bardt TF, Unterberg AW, Härtl R, Kiening KL, Schneider G-H, Lanksch WR. (1998). Monitoring of brain tissue pO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir. Suppl* 71:153-6.
- 91- Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteegeer C, et al. (2000). Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery.* 46:868-78.

92- Valadka AB, Gopinath SP, Contant ChF, Uzura M, Robertson CS. (1998).

Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. Crit Care Med. 26:1576-81.

93- Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al.

(2005). Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. Crit Care Med. 33:189-95

94- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons,

Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and

Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell

Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW,

Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W,

Wilberger JE, Wright DW (2007) Guidelines for the management of

severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds.

J Neurotrauma 24(supp 1):S65–S70

95- Badenes R, Maruenda A, García-Pérez ML, Chisbert V, Talamantes F, Belda FJ.

(2005). Valor pronóstico de la presión tisular de oxígeno cerebral en los traumatismos craneoencefálicos graves. Rev Esp Anest Rea. 52:A-75.

96- Hemphill JC, Knudson MM. Et al. (2001). Carbon dioxide reactivity and pressure

autorregulation of brain tissue oxygen. Neurosurgery. 48:377-383.

- 97- Nortje J, Gupta AK. (2006) The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Br J Anaesth.* 97:95-106.
- 98- Skoog, D. A., Holler, F. J. and Nieman, T. A. (2001) *Principios de análisis instrumental*, 5^a ed., McGraw- Hill.
- 99 - Herschel, W. (1800) Investigation of the powers of the prismatic colours to heat and illuminate objects; with remarks, that prove the different refrangibility of radiant heat. To which is added, an inquiry into the method of viewing the sun advantageously, with telescopes of large apertures and high magnifying powers. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 90, 255.
- 100- Jobsis, F.F. (1977). Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198, 1264-1267.
- 101- Cope, M., Delpy, D.T., Reynolds, E.O.R., Wray, S., Wyatt, J., Van der Zee, P. (1988). Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol* 222, 183-189.
- 102- Arridge, S.R. (1999). Optical tomography in medical imaging. *Inverse Problems* 15, R41-R93.
- 103- James E. Cottrell. (2003). *Anestesia y neurocirugía*. Elsevier. 2003. Pag 11

104- Boas, D.A., Dale, A.M., and Franceschini, M.A. (2004). Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *NeuroImage* 23, S275-S288.

105- Uludag, K., Steinbrink, J., Kohl-Bareis, M., Wenzel, R., Villringer, A., Obrig, H. (2004). Cytochrome-c-oxidase redox changes during visual stimulation measured by near-infrared spectroscopy cannot be explained by a mere cross talk artefact. *Neuroimaging* 22:109-119.

106- L. M.Torres Morera. (2001) *Tratado de cuidados críticos y emergencias*. Madrid. Ediciones Aran. Pag 620.

107- Durduran, T., Yu, G., Burnett, M.G., Detre, J.A., Greenberg, J.H., Wang, J., Zhou, C., Yodh, A.G. (2004). Diffuse optical measurement of blood flow, blood oxygenation, and metabolism in a human brain during sensorimotor cortex activation. *Opt Lett* 29:1766-1768.

108- Adelson PD, Nemoto E, Scheuer M, Painter M, et al. (1999). Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: A preliminary report. *Epilepsia*. 40:1484–1489.

109- Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Czosnyka M, Menon D, Pickard JD.(1995) Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. *J. Neurosurg*. 83:963–970.

- 110- Adelson PD, Nemoto E, Scheuer M, Painter M, et al. (1999). Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: A preliminary report. *Epilepsia*. 40:1484–1489.
- 111- Witham TF, Nemoto EM, Jungreis CA, Kaufmann AM.(1999). Near-infrared spectroscopy monitored cerebral venous thrombolysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 26:48–52.
- 112- Nemoto EM, Yonas H, Kassam A. (2000). Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 28:1052–1054.
- 113- Gomersall CD, Joynt GM, Gin T, et al (1997). Failure of the INVOS3100 cerebral oximeter to detect complete absence of cerebral blood flow. *Crit. Care Med.* 25:1252–1254.
- 114- Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P, Neuro-Intensive Care and Emergency Medicine (NICEM), Section of the European Society of Intensive Care Medicine (2008) NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med* 34:1362–1370.
- 115- Gracias VH, Guillamondegui OD, Stiefel MF, Wilensky EM, Bloom S, Gupta R, Pryor JP, Reilly PM, Leroux PD, Schwab CW (2004) Cerebral cortical oxygenation: a pilot study. *J Trauma* 56:469–474
- 116- Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P (2004) Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological

dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:552–558.

117- Chakravarti S, Srivastava S, Mittnacht AJ (2008). Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*.12(1):70-9. Epub 2008 Apr 2.

118- Nissen P, Pacino H, et al. (2009). Near-infrared spectroscopy for evaluation of cerebral autoregulation during orthotopic liver transplantation. *Neurocrit Care*.11(2):235-41. Epub 2009 May 7.

119- Tobias JD (2006) Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Dev* 3:235–243.

120- Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M (2007) Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on NIRS measurements. *Anesthesiology* 106:458–462.

121- Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL (1996) Cerebral oxygenation monitoring by NIRS is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med* 24:1334–1338

122- McLeod AD, Igielman F, Elwell C, Cope M, Smith M (2003) Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of

tissue microprobes, NIRS, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg* 97:851–856.

123- Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM (2004) Cerebral hypoxia in severely brain injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale Score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J Trauma* 56:482–491.

124- Rothoerl RD, Faltermeier R, Burger R, Woertgen C, Brawanski A (2002) Dynamic correlation between tissue PO₂ and near infrared spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl* 81:311–313.

125- Brawanski A, Faltermeier R, Rothoerl RD, Woertgen C (2002) Comparison of near-infrared spectroscopy and tissue PO₂ time series in patients after severe head injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:605–611.

126- Marín-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F et al (2005). Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care* 9:R670-R676.

127- Marín-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Roldan JM et al (2008). Monitoring of tissue oxygen pressure (PtiO₂) in cerebral hypoxia: diagnostic and therapeutic approach. *Med Intensiva* 32:81–90.

128- Catherine Pérez y Grupo de trabajo de la SEE sobre la medida del impacto en salud de las lesiones por tráfico en España (2009). Lesiones Medulares y Traumatismos craneoencefálicos en España. Disponible en: <<http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Lesiones/docs/cPerez.pdf>>.

129- Akobeng AK (2006) Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatrica* 96:487–491

130- Fisher JE, Bachman LM, Jaeschke R (2003) A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 29:1043–1051

131- Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N (2009) Brain tissue monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 111:672–682

132- Longhi L, Pagan F, Valeriani V, Magnoni S, Zanier ER, Conte V, Branca V, Stocchetti N (2007) Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. *Intensive Care Med* 33:2136–2142

133- Rose JC, Neill TA, Hemphill JC (2006) Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update of brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 12:97–102

134- Rosenthal G, Hemphill JC III, Sorani M, Martin C, Morabito D, Obrist WD, Manley GT (2008) Brain tissue tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 36:1917–1924

135- Smith M, Elwell C (2009) Near-infrared spectroscopy: shedding light on the injured brain. *Anesth Analg* 108:1055– 1057.

136- Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC (2000) Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 93:947–953

137- Shah N, Trivedi NK, Clack SL, Shah M, Shah PP, Barker S (2000) Impact of hypoxemia on the performance of cerebral oximeter in volunteer subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 12:201–209

138- Stoneham MD, Lodi O, de Beer TC, Sear JW (2008) Increased oxygen administration improves cerebral oxygenation in patients undergoing awake carotid surgery. *Anesth Analg* 107:1670–1675

139- Naidech AM, Bendok BR, Ault ML, Bleck TP (2008) Monitoring with the Somanetics INVOS 5100C after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 9:326–331

- 140- Skhirtladze K, Birkenberg B, Mora B, Moritz A, Ince I, Ankersmit HJ, Steinlechner B, Dworschak M (2009) Cerebral desaturation during cardiac arrest: its relation to arrest duration and left ventricular pump function. *Crit Care Med* 37:471–475.
- 141- Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Watanabe Y, Takahashi K, Ando M, Takezawa M, Kira JI (2009) Near-infrared spectroscopy in carotid artery stenting predicts cerebral hyperperfusion syndrome. *Neurology* 28:1512–1518
- 142- Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G (2005) Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 101:740–747
- 143- Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH (2007) Continuous time–domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 38:2818–2825
- 144- Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, Radolovich D, Smielewski P, Czosnyka M (2009) Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care* 10:122–128
- 145- Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F (2008) Comparison of different near-infrared spectroscopy cerebral oxygenation indices with central

venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatric Anaesth* 18:160–166

146- Tobias JD (2008) Cerebral oximetry monitoring with near infrared spectroscopy detects alterations in oxygenation before pulse oximetry. *J Intensive Care Med* 23:384–388

147- Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM (2004) Cerebral hypoxia in severely brain injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale Score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J Trauma* 56:482–491

148- Kahraman S, Kayali H, Atabey C, Acar F, Gocmen S (2006) The accuracy of near-infrared spectroscopy in detection of subdural and epidural hematomas. *J Trauma* 61:1480–1483

149- Büchner K, Meixensberger J, Dings J, Roosen K (2000) Near-infrared spectroscopy not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir* 61:69–73

150- Marcin JP (2007) Size matters to a model's fit. *Crit Care Med* 35:2212–2213