



REVISIÓN

La microdiálisis cerebral en el ámbito clínico actual

J. Revuelto-Rey*, J.J. Egea-Guerrero, M.A. Muñoz-Sánchez y F. Murillo-Cabezas

Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 18 de abril de 2011; aceptado el 29 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 14 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Microdiálisis;
Metabolismo cerebral;
Lesión cerebral;
Diagnóstico

KEYWORDS

Microdialysis;
Cerebral metabolism;
Brain injury;
Diagnosis

Resumen La microdiálisis cerebral, introducida en estudios experimentales hace unos 40 años, ha sido empleada en la clínica desde 1992 para la monitorización neuroquímica de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Los principios en los que se basa esta técnica se encuentran íntimamente ligados al metabolismo cerebral. El estudio de los metabolitos detectados en el intersticio tisular cerebral, a través de la membrana semipermeable de la que dispone el dispositivo, permite estimar la situación de las distintas rutas metabólicas fisiológicas cerebrales, analizando las modificaciones que se producen cuando estas tornan hacia rutas menos eficientes desde el punto de vista energético y detectando productos de desecho secundarios a la lesión tisular. A pesar de sus limitaciones actuales, esta técnica aporta información relevante para la investigación y el abordaje clínico de los pacientes neurocríticos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Cerebral microdialysis in the current clinical setting

Abstract Cerebral microdialysis, introduced in experimental studies 40 years ago, has been used clinically since 1992 for the neurochemical monitoring of patients in intensive care. The principles underlying this technique are closely related to brain metabolism. The study of the metabolites detected at brain interstitial tissue level, through the semipermeable membrane of the device, allows us to assess different physiological pathways in the brain, analyzing the changes that occur when they become less efficient in terms of energy, and also detecting waste products secondary to tissue damage. Despite its current limitations, this technique provides relevant information for research and the clinical management of critical neurological patients.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La microdiálisis cerebral (MDC) constituye una de las últimas técnicas de neuromonitorización introducidas en el estudio del paciente neurocrítico, de gran interés clínico y que puede ser utilizada a la cabecera del paciente. El análisis de sus resultados nos indica la situación metabólica cerebral

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drjau@hotmail.com (J. Revuelto-Rey).

durante los procesos neurológicos graves, aportando información valiosa en determinadas situaciones neurocríticas.

La hipoxia cerebral originada por diversas causas de origen encefálico o sistémico es un fenómeno frecuente y uno de los principales responsables en la génesis de la lesión secundaria en pacientes con lesión cerebral aguda. A lo largo del desarrollo científico y técnico experimentado por las unidades especializadas en el cuidado neurocrítico, distintas variables han ayudado a la detección precoz de este evento, con el objeto de evitarlo, prevenirlo o, en situación extrema, paliar sus consecuencias. Técnicas como la medida de la presión intracraneal (PIC), la presión de perfusión cerebral (PPC), el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la saturación regional de oxígeno (NIRS, *Near-infrared spectroscopy*) o la presión tisular cerebral de oxígeno (PtiO₂) son ampliamente manejadas en el ambiente del neurointensivismo¹⁻³.

Estos datos nos aportan información regional o global de la situación hemodinámica del cerebro y de la disponibilidad de oxígeno en el tejido cerebral, lo cual influye en nuestra actitud sobre el parénquima dañado y sano^{4,5}. Sin embargo, la repercusión e intensidad que dichas variables alteradas tienen en el metabolismo celular, y la adaptación a dicha deuda de oxígeno en cada paciente en concreto, se ignora. Conocemos que una cascada de reacciones bioquímicas, motivada por la ausencia de acoplamiento entre demanda y oferta energética⁶, provoca el cambio del metabolismo aerobio celular a uno anaerobio, donde el ATP se produce de manera menos eficaz y donde la destrucción celular es la norma. La perpetuación de este cambio metabólico conlleva, a través de múltiples caminos fisiopatológicos, lo que hoy en día conocemos como lesión cerebral secundaria. Es en este punto donde la MDC puede ser de utilidad. Gracias a esta técnica podemos, a pie de cama, obtener información sobre el metabolismo celular y sobre la degradación celular final⁷ en situación de lesión cerebral, a través del uso de sustratos energéticos y de la producción de diversos metabolitos y neurotransmisores.

El propósito del presente trabajo es ofrecer una breve revisión sobre esta técnica y su aportación al manejo del paciente neurocrítico.

Recuerdo histórico

Aunque el concepto de diálisis es antiguo, su aplicación primigenia para el estudio cerebral en animales fue realizado por Bito et al.⁸ hacia 1966, gracias a la cual se sostuvo la idea de que el espacio extracelular cerebral mantenía una composición diferente al líquido cefalorraquídeo y al plasma. Posteriormente, Delgado y DeFeudis⁹ en 1972, también sobre encéfalos de animales, desarrollaron el concepto de microdiálisis (MD) continua. Pero no fue hasta 1974, después de que los trabajos de Ungerstedt y Pycoc¹⁰ vieran la luz, cuando el modelo ideado por Delgado y DeFeudis⁹ fue perfeccionado hasta obtener muestras de microdializado cerebral fiables y analizables. Este importante paso apoyó la investigación posterior de Ungerstedt¹¹, que comenzó a emplear la MDC en humanos hacia 1982. La búsqueda de un patrón bioquímico del funcionamiento del cerebro sano y enfermo justificó la explosión científica ulterior en torno a la MDC. La utilización de esta herramienta, inicialmente ideada como auxiliar de laboratorio, ha permitido que ocupe

un papel relevante desde un punto de vista clínico desde 1992, cuando se introdujo como elemento de monitorización neuroquímica a pie de cama en pacientes ingresados en las unidades de cuidados neurocríticos¹².

Fundamentos de la microdiálisis cerebral

Los principios en los que se basa esta técnica se encuentran íntimamente ligados al metabolismo cerebral. El estudio de los metabolitos detectados en el intersticio tisular, a través de la membrana semipermeable de la que dispone el dispositivo, permite estimar la situación de las distintas rutas metabólicas fisiológicas cerebrales, analizando las modificaciones que se producen cuando estas tornan hacia rutas menos eficientes desde el punto de vista energético y, de forma similar, posibilita la detección de productos de desecho secundarios a la lesión tisular^{13,14}.

De forma más concreta, la MD permite monitorizar los siguientes metabolitos:

- Metabolitos relacionados con cascadas energéticas y metabólicas: glucosa, piruvato y lactato.
- Aminoácidos excitatorios: glutamato.
- Marcadores de lesión de la membrana celular: glicerol.
- Marcadores de alteración proteica: urea.
- Otras sustancias: citoquinas, metabolitos del óxido nítrico, N-acetilaspártato (NAA), etc.

Generalidades de la técnica de microdiálisis cerebral

La MD se basa en la capacidad de los solutos para atravesar membranas semipermeables hasta alcanzar el equilibrio en ambos lados de las mismas. Para ello se emplea un catéter compuesto por una sonda de doble luz, revestida en su punta con una membrana semipermeable de diálisis. La sonda es implantada en el tejido cerebral, siendo en ese momento perfundida a través de una de las dos luces con una solución isotónica de características conocidas y a una velocidad programable (0,1-5 µL/min). Una vez que este líquido entra en contacto con el intersticio tisular, se produce un intercambio de sustancias a través de la membrana semipermeable, recogiénose en la otra luz del catéter un líquido con composición diferente a la inicial que se denomina microdializado. Los mecanismos de difusión permiten el paso de moléculas a través de la membrana, basándose en el gradiente de concentración; de esta forma, aquellas moléculas suficientemente pequeñas para atravesar la membrana y que se encuentren en una elevada concentración en el intersticio, pasarán a formar parte del microdializado, con un mínimo paso de agua. El gradiente de concentración se mantiene gracias a que el líquido de perfusión fluye de forma constante¹⁵.

El catéter de MD recogerá el microdializado en función de las características que presente el espacio extracelular cerebral. Este simple concepto proporciona una técnica de gran alcance con muchas aplicaciones potenciales para cualquier molécula lo suficientemente pequeña para atravesar la membrana. Hasta hace poco tiempo, solo sustancias como glucosa, urea, lactato, piruvato y glicerol, con peso molecular inferior a 20 kiloDaltons (kD), podían ser estudiadas, ya

que la membrana de poliamida solo permitía ser atravesada por partículas que no superasen ese tamaño¹⁶. Actualmente se dispone de membranas que pueden filtrar substancias de hasta 100 kD; prueba de ello es el estudio que De los Ríos et al.¹⁷ ha publicado, en el que se analiza la utilidad de la MDC de alta resolución a la hora de recuperar del microdializado mediadores y proteínas relacionados con la respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , MMP2 y MMP9).

A la hora de estudiar el comportamiento de un soluto específico, suponiendo un adecuado tamaño molecular, la cuantía intracatéter del mismo dependerá de su concentración en el espacio intersticial, del coeficiente de difusión de la sustancia, de las propiedades y tamaño de la membrana y de la velocidad de infusión del líquido de perfusión. En base a lo dicho, se formula un porcentaje de concentración del soluto intracatéter con respecto a la concentración real extracelular, conocido como tasa de recuperación. Dicha tasa es dependiente de los parámetros estables citados (tamaño del poro, longitud de la membrana y velocidad de infusión) y de otras variables dinámicas o impredecibles (temperatura del tejido cerebral, características de la difusión intersticial, tamaño del compartimento intersticial, gliosis provocada por la inserción del catéter). La importancia de las variables dinámicas radica en la imposibilidad de fijar la tasa de recuperación una vez que el catéter ha sido insertado, de forma que cambios en las citadas variables podrían alterar la tasa de recuperación. No obstante, la determinación *in vivo* de la urea extraneuronal ha permitido una aproximación al tema, puesto que los tejidos cerebral y adiposo tienen la misma concentración de urea, además de una excelente correlación durante seis días entre ambos dializados, lo que permite suponer una escasa y estable, aunque individual, influencia de las variables dinámicas cerebrales en la tasa de recuperación cerebral, sobre todo para substancias de características de difusión afines a la urea como glutamato, lactato y piruvato. El seguimiento del cociente entre la concentración de urea en el intersticio neuronal y subcutáneo tiene además una utilidad eminentemente práctica: la evaluación del correcto funcionamiento de los microcatéteres. En ausencia de cambios en esta tasa podemos garantizar que las oscilaciones de los metabolitos cerebrales en el dializado reflejan sin artefactos las variaciones del espacio intersticial. De todo ello se deduce que resulta aconsejable colocar un segundo catéter de microdiálisis en tejido celular subcutáneo, que nos servirá de guía para valorar los cambios de metabolitos a nivel cerebral y sistémico.

Para determinar la tasa de recuperación de un soluto, dadas una determinada membrana y velocidad de perfusión, se sumerge un microcatéter en una solución estándar de la sustancia en estudio y se determina la diferencia de concentración intra- y extracatéter. Así, para un microcatéter de 20 kD y 10 mm, con perfusión a 2 μ L/min, la tasa de recuperación del glutamato es de 34%, la del lactato del 62% y la del piruvato 63%. Las velocidades más bajas y las superficies de mayor tamaño permitirán las tasas de recuperación más elevadas. Concretamente, una velocidad de flujo de 0,3 μ L/min y una longitud de membrana de 30 mm, que son las empleadas habitualmente en MDC clínica, posibilitan la recuperación de casi el 100%.

Al igual que sucede con otros sistemas de monitorización local, tales como la PtiO₂ o la NIRS, la monitorización llevada a cabo mediante el catéter de MD corresponde a

una pequeña área del cerebro (unos 1,5 cm²), lo que puede representar una limitación de la técnica; se recomienda por tanto que se implante el catéter en las zonas de riesgo de lesión secundaria (área de penumbra, zona de posible vasoespasmó, alrededor de lesión ocupante de espacio, etc.), dado que reflejarán mejor el comportamiento del metabolismo cerebral patológico. En casos de lesión axonal difusa, se recomienda su emplazamiento en el hemisferio no dominante. La adecuada inserción del catéter se comprueba mediante TAC, localizando la punta de oro radio-opaca que a tal efecto posee.

Metabolismo cerebral

En términos de metabolismo energético, el cerebro representa solo el 2% del peso corporal y alcanza, sin embargo, un 20% del total del consumo de oxígeno, un 25% del consumo de glucosa y recibe un 15-20% del gasto cardiaco en estado de reposo. Este alto gasto energético está justificado en un 55% por la génesis de señales eléctricas, y en un 45% por procesos metabólicos, que incluyen la estabilización de membranas, el funcionamiento de bombas iónicas y la síntesis de moléculas estructurales y funcionales. Además, la ausencia de pausa en las demandas cerebrales obliga a mantener un ritmo metabólico casi constante de día y de noche, y aunque otros tejidos son capaces de funcionar durante pequeños periodos de tiempo sin aporte de oxígeno, el cerebro depende totalmente del metabolismo oxidativo¹⁸.

En este sentido, y a diferencia de los demás órganos que pueden usar como fuente energética diferentes sustancias (grasas, aminoácidos y diferentes azúcares), el cerebro se nutre únicamente de glucosa sanguínea. Recientes estudios han puesto de manifiesto que existe cierto grado de compartimentación en los procesos energéticos cerebrales, de tal forma que ante un aumento puntual de activación neuronal, se produce una liberación de potasio, glutamato y otros neurotransmisores dentro del espacio extracelular, que generan un aumento de la actividad de los astrocitos para restablecer la composición del microambiente cortical cerebral; para responder a esta situación es necesaria una hiperglucólisis en los astrocitos, que será responsable de un aumento de lactato extracelular que, a su vez, será captado por las neuronas para cerrar este círculo metabólico.

De todos estos procesos se deduce que el cerebro es completamente dependiente de la circulación sanguínea para mantener un continuo aporte de oxígeno y glucosa, y que el flujo sanguíneo cerebral está estrechamente relacionado con el gasto metabólico local, aumentando o disminuyendo en función de las demandas cerebrales locales. Este mecanismo regulador puede estar interrumpido por una lesión, haciendo al cerebro más vulnerable al daño isquémico-metabólico secundario. No obstante, existen aspectos del metabolismo cerebral aún no completamente explicados. Se han observado alteraciones de los valores de los metabolitos en el microdializado similares a las observadas en isquemia cerebral, mateniéndose tanto FSC como PtiO₂ dentro de los rangos de la normalidad. Se postula como explicación la posible participación de otras vías metabólicas y enzimas asociadas, independientes del aporte de oxígeno y glucosa a la célula¹⁹, por lo que parece necesario continuar investigando en este campo.

Tabla 1 Valores de metabolitos cerebrales

	Glucosa (mmol/L)	Lactato (mmol/L)	Piruvato (μ mol/L)	Índice L/P	Glicerol (μ mol/L)	Glutamato (μ mol/L)
Paciente anestesiado (1 μ L/min)	1,2 \pm 0,6	1,2 \pm 0,6	70 \pm 24	22 \pm 6	28 \pm 16	17 \pm 12
Paciente despierto (1 μ L/min)	0,9 \pm 0,6	1,4 \pm 0,9	103 \pm 50	21 \pm 6	42 \pm 29	7 \pm 5
Paciente despierto (0.3 μ L/min)	1,7 \pm 0,9	2,9 \pm 0,9	166 \pm 47	23 \pm 4	82 \pm 44	16 \pm 16
Isquemia cerebral	0,1 \pm 0,2	8,9 \pm 6,5	31 \pm 46	> 23 \pm 4	570 \pm 430	380 \pm 240

Los valores fueron obtenidos en la sustancia blanca normal, supratentorial, de 9 pacientes intervenidos de lesiones cerebelosas benignas (6 meningiomas, 2 neurinomas del acústico y 1 ependimoma).

Índice L/P: índice lactato/piruvato.

Tomada de Reinstrup et al.

Metabolitos habitualmente estudiados mediante microdiálisis cerebral

Como previamente hemos indicado, mediante MDC pueden ser analizados una amplia variedad de metabolitos y mediadores de lesión cerebral. No obstante, la mayor experiencia clínica se ha obtenido con los expuestos en la [tabla 1](#), cuyos valores de referencia, en el intersticio, se establecieron originariamente por la investigación llevada a cabo por Reinstrup et al.²⁰, en la que se definen, mediante el estudio del dializado en pacientes neuroquirúrgicos, cuáles son los valores de referencia y los valores relacionados con procesos isquémicos.

Glucosa

Aunque no conocemos los valores de glucosa basales en un paciente sano despierto, sabemos que el descenso de la glucosa intersticial cerebral tiene un origen multifactorial, resultando necesario valorar de forma simultánea otros parámetros para su correcta interpretación. Si el contenido de glucosa, la hemoglobina y la oxigenación sistémica son normales, y la afinidad entre hemoglobina y oxígeno (P50) y la presión de extracción de oxígeno (Px) también lo son, una concentración reducida de glucosa extraneuronal junto a una baja PtiO₂ son indicativas de bajo aporte de nutrientes al cerebro, es decir de hipoxia por hipoperfusión local. Igualmente, podemos encontrar una neurohipoglucosis intersticial con PtiO₂ disminuida en caso de hipoxemia, es decir una reducción de la glucosa del dializado por hipoxia hipóxica, atribuible a un incremento de la glucólisis por sobreactividad de las enzimas glucolíticas. Niveles reducidos de glucosa extraneuronal también se observan en la fase aguda de los traumatismos craneales severos, correspondiéndose con un incremento de la utilización de la glucosa por hipermetabolismo celular, lo cual se confirma en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET)²¹.

De forma general entendemos que la disminución de glucosa en las muestras de microdializado, acompañada de un descenso de PtiO₂, se relaciona con una disminución del FSC y de la glucosa cerebral disponible, lo que supone un indicador independiente de mal pronóstico.

Piruvato

Durante la glucólisis, en los astrocitos se degrada glucosa, obteniéndose piruvato, que es el punto de entrada al ciclo

de Krebs. Por lo tanto, el piruvato es el metabolito que vincula la glucólisis con el metabolismo oxidativo mitocondrial. Su destino final viene determinado por la competición de dos enzimas que actúan a este nivel: la lactato deshidrogenasa (LDH), que metaboliza el piruvato en lactato, y la piruvato deshidrogenasa (PDH), que desvía el piruvato hacia la vía aeróbica del ciclo de Krebs. Por tanto, la concentración de piruvato no solo depende de la velocidad de producción a través de la glucólisis, sino que también está influida por la velocidad de utilización de la LDH y la PDH. Este dato explica que no solo existe disminución intersticial de piruvato en la isquemia, sino que un predominio de LDH frente a PDH por disfunción mitocondrial, como ocurre en la fase precoz de un TCE, puede justificarlo. También en la fase precoz de un TCE se ha descrito la depleción masiva de glutamato y se ha postulado que podría emplearse de forma masiva piruvato para suplir el descenso de niveles de glutamato, generando así otra situación de disminución tisular de piruvato sin descenso de los valores de PtiO₂. Por ende, no siempre podemos interpretar, de forma simplista, el descenso de los niveles de piruvato y el aumento de la relación lactato/piruvato (L/P) como la consecuencia directa de una reducción del FSC eficaz.

Lactato

Como producto final de la metabolización de glucosa por vía anaerobia, en casos de isquemia o hipoxia, los astrocitos generan lactato hasta terminar con las reservas de glucosa; sin embargo, la neurona es incapaz de metabolizar lactato de forma anaeróbica, por lo que se inician mecanismos de glucólisis masiva para la producción de energía. Ello implica una marcada reducción de la glucosa, una disminución de los niveles de piruvato y un consiguiente aumento de lactato extracelular. Por lo tanto, la elevación de la concentración de lactato puede ser considerada indicador de aumento del metabolismo anaeróbico y, por tanto, de isquemia/hipoxia cerebral.

No obstante, gracias a la MDC se han observado situaciones en las que aumenta el lactato sin que se registre descenso de PtiO₂, tal y como describe Siggård-Andersen¹ en la hipoxia histotóxica o por desacoplamiento, caracterizadas por una disfunción mitocondrial o por una alteración de las enzimas que regulan la glucólisis y el paso del piruvato al ciclo de Krebs. También se han descrito elevaciones del lactato sistémico que generan elevaciones del lactato cerebral, puesto que este metabolito atraviesa la barrera hematoencefálica.

Índice lactato/piruvato

Clásicamente se ha considerado este índice como un indicador sensible y específico de isquemia cerebral. Si bien es cierto que fisiopatológicamente la hipoxia isquémica genera aumento de láctico por encima del aumento de piruvato al promover el metabolismo anaerobio, hemos descrito situaciones que demuestran que no es necesario ni suficiente un aumento de este índice para que exista isquemia/hipoxia local.

Existe aumento del índice L/P sin descenso de $PtIO_2$ por disfunción mitocondrial o alteración de las enzimas LDH y/o PDH; también puede aumentar este índice al aumentar el lactato sistémico; incluso puede darse esta situación en las fases iniciales del TCE cuando disminuye el piruvato para suplir el descenso de glutamato.

De forma similar también se han descrito episodios de isquemia profunda (baja $PtIO_2$), sin aumento del índice L/P correspondiente. Desde el punto de vista bioquímico, esta situación puede explicarse por una rápida depleción de oxígeno y un incremento de necesidades energéticas, hasta el punto de que se produce piruvato a mayor velocidad de la que la LDH puede metabolizarlo, sin posibilidad de que la PDH funcione por ausencia de oxígeno.

En una serie nuestra, aún no publicada, el incremento de este índice fue el que más constantemente se asoció a situaciones de deterioro neurológico grave (aumento de PIC > 30 mmHg; $PtIO_2$ < 10 mmHg; signos de herniación cerebral).

Glutamato

Es la forma ionizada del ácido glutámico y es el neurotransmisor excitatorio fundamental del cerebro humano, además de un perfecto ejemplo de excitotoxina para el cerebro. En los TCE graves existe un incremento de la concentración de glutamato que permanece elevada durante días. En una primera fase, esta elevación se relaciona con un aumento de sodio extracelular que, mediante la diferencia de presión hidrostática en el intersticio que ello genera, produce edema cerebral. En una fase tardía, el glutamato elevado en el espacio sináptico es responsable de la apertura de canales de calcio, que entra en la célula y activa múltiples procesos enzimáticos que conllevan la producción de fosforilación oxidativa y radicales libres y, por ende, alteración mitocondrial y lesión celular. Por lo tanto, la elevación de glutamato está estrechamente relacionada con el daño cerebral secundario a isquemia global (por elevación de la PIC o descenso del FSC), isquemia focal por vasoespasmo o hipoxia por mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los valores de glutamato tienden a normalizarse cuando el paciente mejora. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados al campo terapéutico mediante la administración de antagonista del glutamato no ha probado su eficacia en los trabajos clínicos.

Glicerol

Refleja la degradación de los fosfolípidos de la membrana constituyendo por tanto un marcador de lesión tisular. La interpretación de su concentración en el microdializado está dificultada por la existencia de otras fuentes de glicerol cerebral, como por ejemplo el transferido desde el torrente

sanguíneo en situaciones en las que la barrera hematoencefálica está dañada.

En función del grado de isquemia/hipoxia cerebral, se alcanzan distintos valores de glicerol, que comienza a elevarse en las primeras 24 horas, para descender a los tres días de la lesión primaria. Aumentos posteriores de glicerol deben ser interpretados como eventos secundarios adversos o como actividad epileptiforme. En nuestra serie, este parámetro se elevó muy precozmente en los cinco primeros días post-agresión en múltiples situaciones asociadas a lesión secundaria, tanto de origen sistémico (hipotensión arterial, hipoxemia) como de origen cerebral (aumentos discretos de PIC, caída de la oxigenación cerebral, etc.), así como en situaciones no fácilmente explicables, con normalización, a veces, muy precoz de sus valores en el microdializado. Por ello, pensamos que el aumento del glicerol traduce, la mayoría de las ocasiones, más que una lesión estructural de la membrana celular, la alteración de la barrera hematoencefálica.

Aplicaciones clínicas actuales

Además de ser una valiosa herramienta en la investigación clínica de los fenómenos fisiopatológicos en pacientes neurocríticos y de su respuesta a la terapéutica, la MDC ha aportado conocimientos aplicables en la clínica, destacando entre ellos:

Determinación de la especificidad metabólica cerebral ante el control de la hiperglucemia

Los hallazgos de Van den Berghe²² que postulaban la reducción de la mortalidad en rangos de glucemia de 4,4-6,1 mmol/L (80-110 mg/dl) con perfusión de insulina intravenosa, no solo no han sido corroborados en el paciente neurocrítico sino que, con ayuda de técnicas de MDC, se ha observado reducción de niveles de glucosa e incremento de L/P y glutamato en el dializado, con tendencia a peores resultados clínicos en el TCE grave²³. Recopilando los umbrales glucémicos más empleados en la investigación para estos pacientes, la gran mayoría de los autores se inclina por proponer un rango de control que oscila entre 6 y 10 mmol/L (98-180 mg/dl) con valor óptimo en torno a 8 mmol/L (144 mg/dl), no recomendando cifras inferiores a 98 mg/dl^{21,24,25}. Estos resultados son concordantes con estudios experimentales en los que el descenso de la glucemia a valores inferiores a 8 mmol/l parece inducir neuroglucopenia, con incremento del lactato y despolarización²⁶. Parece razonable, en base a la aportación de la MDC en estos casos, esperar a nuevos estudios específicos antes de reducir la glucemia de pacientes neurocríticos a los valores inferiores preconizados por el trabajo de Van den Berghe²².

Pronóstico

No solo Oddo et al.²⁵ encuentran utilidad pronóstica en la monitorización del paciente neurocrítico mediante técnicas de MDC. Otros autores han defendido que los niveles intersticiales de glucosa en los TCE graves se correlacionan con los resultados clínicos posteriores, de forma que la neurohi-

poglucois persistente implica malos resultados²³. En otros estudios no fue la glucosa, sino el índice L/P y el glutamato, los que se asociaron significativamente a peores resultados. El glutamato en los TCE también mostró capacidad predictiva, registrándose resultados adversos de forma significativa en los enfermos con las concentraciones más altas de este sustrato. La utilización del glicerol con fines pronósticos en los TCE graves no ha demostrado resultados positivos²⁷.

Predicción de alteraciones anatómicas

Recientemente se ha comunicado que los índices de L/P persistentemente elevados (> 40) en el lóbulo frontal aparentemente normal en TCE graves, se correlacionan con atrofia frontal a los seis meses de evolución²⁸.

Determinación de la presión de perfusión óptima

El uso de la microdiálisis en esta faceta no parece promisorio. Por un lado, los incrementos farmacológicos de la PPC (de 70 a 90 mmHg) en los TCE no modifican ningún metabolito cerebral analizado²⁹, a pesar de provocar un significativo ascenso del FSC y de la PtiO₂, junto a una reducción de la fracción de extracción de oxígeno. Por otro lado, la monitorización del impacto de diferentes niveles espontáneos de PPC (< 60, 60-90, > 90) en el microdializado muestra ausencia significativa de efecto, si exceptuamos un aumento estadísticamente valorable en el porcentaje de tiempo durante el que se mantienen niveles de L/P superiores a 40, cuando los valores de PPC son menores de 60 mmHg y solo en el tejido pericontusional³⁰.

Diagnóstico de vasoespasmio en la hemorragia subaracnoidea espontánea

En oposición a los dispares resultados obtenidos en la MDC en situaciones transitorias de reducida PPC global, la hipoperfusión local como consecuencia de una isquemia diferida en la hemorragia subaracnoidea (HSA) muestra un patrón uniforme, con incrementos significativos del lactato, del L/P y del glutamato en los pacientes sintomáticos³¹.

Además, estos marcadores preceden la aparición de las anomalías clínicas con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 89%.

Complicaciones y limitaciones de la microdiálisis cerebral

Complicaciones

Los estudios con modelos animales sobre la posible lesión generada por el catéter de microdiálisis han demostrado que la inserción de la sonda del catéter a nivel intraparenquimatoso ocasiona pequeñas hemorragias microscópicas y edema en la vecindad de la sonda, acompañadas de una infiltración macrofágica e hipertrofia astrocitaria varios días después de su inserción. Sin embargo, estudios *postmortem* realizados en ovejas y en humanos mostraban que no existía, o era

mínima, la lesión ocasionada en el parénquima cerebral por el catéter³².

Limitaciones

Hasta el momento, y aunque sus perspectivas son muy interesantes, no se ha conseguido incorporar la MDC a la neuromonitorización rutinaria, quedando reservada todavía como un instrumento de investigación clínica. Varias son las razones para ello. En primer lugar se trata de un método de alto coste por el elevado precio de catéteres y reactivos empleados. En segundo lugar, demanda un gran consumo de recursos de personal de enfermería o técnicos para la correcta realización de las mediciones. Por otra parte, no se dispone de los resultados de forma inmediata y continua sino que se obtiene horariamente, con la consiguiente pérdida de oportunidad de tratamiento cuando estos se desvían de la normalidad. Por ello, dado que la monitorización continua del metabolismo cerebral en pacientes con lesión encefálica grave tiene potencial pronóstico y terapéutico, al permitir valorar la respuesta a los tratamientos empleados, los fabricantes de dichos dispositivos están trabajando actualmente en el desarrollo de equipos que acorten el tiempo de obtención de resultados.

Finalmente, a pesar de las numerosas investigaciones efectuadas en pacientes, la interpretación en la clínica de los datos no siempre es fácil y concordante con lo aprendido con otros métodos de neuromonitorización y la experiencia clínica, por lo que es necesario proseguir investigando y correlacionando los hallazgos de la MDC con otras variables fisiopatológicas, anatomopatológicas y clínicas antes de incluir esta técnica en la práctica asistencial diaria³³.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones expuestas, creemos que la MDC es una técnica altamente promisorio, que permite conocer *in vivo*, con extremada sensibilidad, los fenómenos metabólicos que acontecen a nivel tisular tras el insulto cerebral, aportando una información diferente y complementaria a los restantes sistemas de neuromonitorización.

Por ello, consideramos que la MDC está contribuyendo sustancialmente al conocimiento fisiopatológico del cerebro en situación crítica. Y si bien es cierto que su papel en la toma de decisiones clínicas diarias en la UCI aún está mayoritariamente por determinar, también existen entidades específicas que se beneficiarían claramente de su aplicación; por ejemplo, el diagnóstico y seguimiento del vasoespasmio cerebral post-HSA, donde la evidencia disponible parece demostrar la consecución de un diagnóstico más preciso y precoz de esta entidad, al menos en los pacientes neurológicamente más comprometidos.

Creemos que la aplicabilidad clínica de la MD aumentaría de manera llamativa si el método incorporase algunas mejoras técnicas que permitiesen el análisis en tiempo real de los dializados, si fuese posible la obtención de muestras suficientes y específicas durante las oscilaciones transitorias y de corta duración de los parámetros fisiológicos (PIC, tensión arterial, pO₂, etc.) y si la información metabólica fuese emitida automáticamente, sin manipulación de los microviales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gothgen IH, Larsen LH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med.* 1995;23:1284-93.
- Marín-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Roldán JM, Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Muñoz-Sánchez MA. Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Med Intensiva.* 2008;32:81-90.
- Marín-Caballos AJ, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Domínguez A, Domínguez-Roldán JM, Rincón-Ferrari MD, Valencia-Anguaita J, et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9:R670-6.
- Leal-Noval SR, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A, Padilla V, Ferrández-Millón C, et al. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2010;36:1309-17.
- Diringer MN. Hiperoxia - Good or bad for the injured brain? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:167-71.
- Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg.* 1997;87:9-19.
- Suárez JI. *Critical Care Neurology and Neurosurgery.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2004.
- Bito L, Davson H, Levin E, Murray M, Snider N. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem.* 1966;13:1057-67.
- Delgado JM, DeFeudis FV, Roth RH, Ryugo DK, Mitruka BM. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972;198:9-21.
- Ungerstedt U, Pycock C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1974;30:44-55.
- Ungerstedt U, Herrera-Marschitz M, Zetterström T. Dopamine neurotransmission and brain function. *Prog Brain Res.* 1982;55:41-9.
- Persson L, Hillered L. Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg.* 1992;76:72-80.
- Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. 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.* 2005;16:385-410.
- Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth.* 2006;97:18-25.
- Baldini F. Microdialysis-based sensing in clinical applications. *Anal Bioanal Chem.* 2010;397:909-16.
- Sarrafzadeh A, Haux D, Plotkin M, Lüdemann L, Amthauer H, Unterberg A. Bedside microdialysis reflects dysfunction of cerebral energy metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage as confirmed by 15 O-H₂O-PET and 18F-FDG-PET. *J Neuroradiol.* 2005;32:348-51.
- De los Ríos JA, Sahuquillo J, Merino MA, Poca MA, Expósito L. Microdiálisis de alta resolución. Aspectos metodológicos y aplicación al estudio de la respuesta inflamatoria cerebral. *Neurocirugía.* 2009;20:433-48.
- Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;93:808-14.
- Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L, et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30:2619-25.
- Reinstrup P, Stahl N, Møllergaard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia and neurosurgery. *Neurosurgery.* 2000;47:701-9.
- Godoy D, Rabinstein A, Videta W, Murillo-Cabezas F. Manejo óptimo de la glucemia en el paciente neurocrítico. *Rev Neurol.* 2010;51:745-56.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
- Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, et al. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: A microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:865-77.
- Bilotta F, Giovannini F, Caramia R, Rosa G. Glycemia management in neurocritical care patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21:2-9.
- Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med.* 2008;36:3233-8.
- Schlenk F, Sarrafzadeh AS. Is continuous insulin treatment safe in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:885-91.
- Clausen T, Alves OL, Reinert M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R. Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2005;103:233-8.
- Marcoux J, McArthur D, Millar C, Glenn TC, Villablanca P, Martin N, et al. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2008;36:2871-7.
- Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology.* 2003;98:809-14.
- Vespa PM, O'Phelan K, McArthur D, Millar C, Eliseo M, Hirt D, et al. Pericontusional brain tissue exhibits persistent elevation of lactate/pyruvate ratio independent of cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med.* 2007;35:1153-60.
- Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L, Amthauer H, Plotkin M, Küchler I, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke.* 2004;35:638-43.
- Hillered L, Persson L, Nilsson P, Ronne-Engstrom E, Enblad P. Continuous monitoring of cerebral metabolism in traumatic brain injury: a focus on cerebral microdialysis. *Curr Opin Crit Care Med.* 2006;12:112-8.
- Pérez-Bárcena J, Ibáñez J, Brell M, Crespi C, Frontera G, Llompart-Pou JA, et al. Lack of correlation among intracerebral cytokines, intracranial pressure and brain tissue oxygenation in patients with traumatic brain injury and diffuse lesions. *Crit Care Med.* 2011;39:599-601.