

TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA (Q 大)
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Cirugía
Programa de doctorado 3139 Medicina

CEREBROSPINAL FLUID GLUCOSE AND
LACTATE CONCENTRATIONS AFTER
TRAUMATIC BRAIN INJURY



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

ANGELS LOZANO ROIG

2021

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
ANGELS LOZANO ROIG

Dirigida por:
Dr. Rafael Badenes Quiles
Dr. Armando Maruenda Paulino
Dr. Fabio Silvio Taccone

Valencia, mayo de 2021



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA ()
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Cirugía

Programa de doctorado 3139 Medicina

CEREBROSPINAL FLUID GLUCOSE AND LACTATE CONCENTRATIONS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

Tesis Doctoral

Presentada por:

Doña ANGELS LOZANO ROIG

para la obtención del GRADO de DOCTOR

Dirigida por:

Dr. Rafael Badenes Quiles

Dr. Armando Maruenda Paulino

Dr. Fabio Silvio Taccone

Valencia, mayo de 2021



Valencia, mayo de 2021

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Dr. RAFAEL BADENES QUILES, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, España.

Dr. ARMANDO MARUENDA PAULINO, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, España.

Dr. FABIO SILVIO TACCONE, Medical Doctor and Assistant Professor in the Department of Intensive Care Medicine, Hôpital Erasme, Bruxelles – Belgium.

CERTIFICAN:

Que Doña. ANGELS LOZANO ROIG, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de Valencia, ha realizado bajo su dirección, en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia la tesis titulada: "CEREBROSPINAL FLUID GLUCOSE AND LACTATE CONCENTRATIONS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY".

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firman el presente documento.

Valencia, mayo de 2021

Fdo.: Prof. Dr. D. Rafael Badenes Quiles

Fdo.: Prof. Dr. D. Armando Maruenda Paulino

HÔPITAL ERASME - U.L.B.
Dr Fabio TACCONE
1-8923411580
SOINS-INTENSIFS

Fdo.: Univ.-Prof. Dr. Fabio Silvio Taccone

A mi familia.

A Nacho.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han contribuido a la realización de este trabajo, en especial:

Al Dr. Armando Maruenda, mi tutor y principal guía en el difícil camino de la residencia. Gracias por estar a mi lado y por apoyarme siempre a pesar de mi cabezonería. Gracias por tus consejos y por tu importante contribución en mi desarrollo profesional y por demostrarme que los únicos límites que existen son los que uno mismo se marca, llegar hasta aquí no habría sido posible sin tu ayuda.

Al Dr. Rafael Badenes, porque gracias a él mi desarrollo profesional a lo largo de los cuatro años de especialización ha alcanzado un gran nivel. Gracias por introducirme en el mundo del paciente neurocrítico y por confiar en mí para llevar a cabo importantes proyectos.

Al Dr. Fabio Taccone, principal impulsor de este estudio. Gracias por su inestimable contribución en el desarrollo de este proyecto y por darme la oportunidad de conocer la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Erasme de Bruselas; así como por su ayuda y apoyo durante los tres meses que pasé allí.

Al Dr. Francisco Javier Belda por ofrecerme la posibilidad de trabajar y seguir creciendo en su servicio, por la confianza depositada en mi durante este tiempo, y porque su afán investigador ha sido para mí un modelo a seguir.

A todos mis compañeros del Hospital Clínico de Valencia, adjuntos y residentes, por su cariño, apoyo y ánimo constante, por hacer del hospital una gran familia; y porque juntos la investigación es algo habitual en nuestro día a día.

También a mis compañeros “fellows” durante mi estancia en el hospital Erasme de Bruselas. Por hacer que las largas tardes recogiendo datos fueran divertidas y amenas, por su apoyo en los duros momentos que tuvimos que afrontar. Gracias en especial a Carolina (Minha irma brasileira), a Laura (una amiga para siempre), a Aaron, Vito, Eduardo, Bee... a todos! You were my family during three months, thanks!

Expresar también mi profundo agradecimiento a las personas que en el plano personal me han ayudado en la elaboración de este proyecto.

A mis padres, pilar principal de mi vida. Gracias por haber estado y estar siempre ahí, porque es por vosotros que he llegado hasta aquí y soy quien soy hoy. Gracias por ser el mejor ejemplo a seguir, por vuestro trabajo, tenacidad, respeto, cariño y apoyo incondicional. Nunca podré agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mis hermanos, la alegría de mi vida. Gracias por creer en mí, por apoyarme en todo momento, por aguantarme en mis “momentos complicados” y por animarme siempre.

A mis abuelas, gracias por vuestro cariño constante, vuestros consejos y por transmitirme vuestra fuerza y tenacidad. Sois mi ejemplo a seguir.

A Nacho, gracias por estar siempre a mi lado, por darme la fuerza necesaria para seguir avanzando siempre a pesar de todo. Por ser mi amigo y compañero de vida, porque sin ti sería imposible hacer frente a este duro camino.

Angels

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	27
1. Epidemiología del Traumatismo Craneoencefálico	27
2. Mortalidad del Traumatismo Craneoencefálico	29
3. Pronóstico neurológico en el TCE- Lesión cerebral secundaria	31
4. Factores pronósticos en el TCE	33
5. Antecedentes	37
5.1. Metabolismo cerebral	37
5.1.1. Metabolismo de la glucosa	40
5.1.2. Metabolismo del lactato	43
5.1.3. Procesos que precisan energía a nivel cerebral	44
5.2. Alteraciones metabólicas en el TCE	46
5.2.1. Alteraciones del lactato en el TCE	46
5.2.2. Alteraciones de la glucosa en el TCE	48
5.2.3. El rol emergente del lactato en el TCE	49
5.3. Insulinoterapia en el paciente con TCE	51
5.4. Uso de la microdiálisis en el paciente con TCE	52
5.4.1. Limitaciones de la microdiálisis	54
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	59
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
1. Población a estudio	6
2. Datos recogidos	6
3. Definiciones	6
4. Variables pronóstico	6
IV. RESULTADOS.....	69
1. Análisis estadístico	6
2. Estudio descriptivo	
2.1. Población a estudio	
3. Glucosa y lactato en sangre, glucosa y lactato en LCR e insulinoterapia	.
4. Glucosa en LCR, lactato en LCR y pronóstico neurológico	7

V. DISCUSIÓN.....	91
1. Limitaciones del estudio	9
VI. CONCLUSIONES.....	99
1. Perspectivas futuras	
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	105
Anexo	11
Publicaciones	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Pronóstico y mortalidad a lo largo de los años en estudios observacionales	30
Tabla 2	Características de la población a estudio, según la mortalidad hospitalaria y el pronóstico neurológico a largo plazo	73
Tabla 3	Diferencias en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) en los datos recogidos el primer día tras la colocación del drenaje ventricular externo (DVE), según el uso concomitante de insulino terapia	76
Tabla 4	Datos en las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre recogidas el primer día tras la colocación del drenaje ventricular externo, conforme a la mortalidad hospitalaria y el pronóstico neurológico a largo plazo (PF = favorable; PD = desfavorable).	77
Tabla 5	Time course de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes y en los diferentes subgrupos (supervivientes vs. no supervivientes, pronóstico favorable vs. desfavorable)	79
Tabla supl. 1	Diferencias en los datos de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) recopilados el primer día después de la colocación del drenaje extraventricular, de acuerdo con el uso concomitante de terapia con insulina.	80
Tabla supl. 2	Concentraciones de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes y en diferentes subgrupos durante los 4 días posteriores a la inserción de un drenaje extraventricular.	81
Tabla supl. 3	Características de la población de estudio, de acuerdo con un ratio Glucosa/lactato en LCR bajo (< 0.78) o con un lactato en LCR elevado (> 3.0 mmol/L)	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diferencias a nivel metabólico entre una situación aeróbica y anaeróbica	38
Figura 2	Metabolismo energético cerebral.	41
Figura 3	Requerimiento de oxígeno del cerebro normal	45
Figura 4	Diagrama lineal de los eventos iónicos celulares que ocurren durante la situación de anoxia o isquemia	47
Figura 5	Correlación entre las concentraciones de glucosa (izda) y lactato (dcha) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre	86
Figura 6	Time-course el ratio glucosa/lactato (A) en líquido cefalorraquídeo (LCR), glucosa en LCR (B) o lactato en LCR (C), según el pronóstico neurológico (PF = favorable, PD = desfavorable) o la mortalidad hospitalaria	87
Figura 7	Receiver operating curve (ROC) para el lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) (izda, AUC 0.89 [CI 95% 0.89-0.97; p<0.001]) o para el ratio glucosa/lactato en LCR (dcha, AUC 0.78 [CI 95% 0.65-0.91; p<0.001]) para predecir el pronóstico desfavorable a largo plazo o la mortalidad hospitalaria, respectivamente	88

ABREVIATURAS

TBI	Traumatic Brain Injury
CSF	Cerebrospinal fluid
ICU	Intensive Care Unit
EVD	External ventricular drain
IT	Insulin therapy / Insulinoterapia
UO	unfavorable outcome
OR	Odds ratio
TCE	traumatismo craneoencefálico
CDC	Centres for Disease Control and Prevention
IC	Intervalo de confianza
GCS	Glasgow Coma Scale
VPP	valor predictivo positivo
TAC	Tomografía Axial Computerizada
PIC	Presión intracraneal
PPC	Presión de perfusión cerebral
PtiO2	Presión tisular de O2
GFAP	Glial fibrillary acidic protein (Proteína ácida gliofibrilar)
PCR	Proteína C reactiva
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DTI	imagen de tensor de difusión
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
LPR	Relación lactato/piruvato
ATP	Trifosfato de adenosina

CMRG	Tasa metabólica cerebral de glucosa
CMRO2	Tasa metabólica cerebral de oxígeno
BHE	Barrera hematoencefálica
ADP	Difosfato de adenosina
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
Na	Sodio
K	Potasio
Ca	Calcio
TCA	Ciclo del ácido tricarboxílico
MCD	Microdiálisis
ISS	Injury Severity Score
EEG	Electroencefalograma
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
PAM	Presión arterial media
GOS	Glasgow Outcome Scale
PD	Pronóstico neurológico desfavorable
DS	Desviación estándar
ANOVA	Análisis de la varianza
PF	Pronóstico neurológico favorable
ROC	Receiver operating characteristic
SE	Sensibilidad
ES	Especificidad

ABSTRACT

RESUMEN

Introducción

El estudio del metabolismo cerebral mediante el uso de la microdiálisis en el paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE) ha puesto de manifiesto que un descenso a nivel cerebral en la concentración de glucosa o un ascenso de los niveles de lactato son marcadores de alteraciones en el metabolismo cerebral. Aun así, la microdiálisis no es una técnica de uso rutinario en la práctica clínica habitual en el momento actual y existen pocos datos y estudios acerca de las concentraciones de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes. Este estudio analiza la relación entre los niveles de glucosa y lactato en LCR y el pronóstico de los pacientes tras el TCE.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con TCE admitidos en una UCI médico-quirúrgica de 35 camas durante un periodo de 4 años (2011-2014).

Criterios de inclusión:

- a. Edad >18 años
- b. Presencia de drenaje ventricular externo (DVE) para la monitorización de la presión intracraneal
- c. Análisis diario del LCR incluyendo los niveles de glucosa, durante al menos 4 días consecutivos
- d. Análisis concomitante de los niveles sanguíneos de glucosa/lactato.

Se recogieron también los datos demográficos y clínicos de los pacientes al ingreso, la necesidad de insulino terapia continua (IT; niveles objetivo de glucosa: 110-150 mg/dL)

y el pronóstico neurológico a los 3 meses mediante la *extended Glasgow Outcome Scale* (GOS), definiéndose un pronóstico desfavorable como un GOS de 1-4.

Resultados

De los 151 pacientes con TCE que necesitaron DVE, 56 cumplieron criterios de inclusión (edad media: 37 [26-59] años; hombres: 40/57). La mayor parte de los DVE fueron colocados el mismo día de ingreso en la UCI y se mantuvieron durante 10 [Rango intercuartílico: 6 a 14] días.

Los pacientes que recibieron IT (n=47) el primer día de monitorización con DVE presentaron concentraciones de glucosa en sangre y LCR similares a otros, así como los niveles de lactato en sangre y LCR, y el ratio glucosa/lactato en LCR. El día 1, encontramos una correlación débil pero significativa ($R^2 = 0.07$, $p = 0.04$) entre los niveles de glucosa en sangre y LCR, y una correlación más fuerte entre los niveles de lactato en sangre y LCR ($R^2 = 0.32$, $p < 0.001$). En un análisis multivariante, el ratio glucosa/lactato en LCR fue la única variable independiente asociada con la mortalidad (Odds Ratio: 0.22, intervalo de confianza del 95%: 0.08 - 0.61; $p = 0.003$); por el contrario, el lactato en LCR fue la única variable independiente asociada con un pronóstico neurológico desfavorable (PD) (Odds Ratio: 4.86, Intervalo de confianza del 95%: 1.86 - 12.67; $p = 0.001$), incluso tras ajustar factores de confusión.

Conclusiones

En este estudio, la IT no ha demostrado que inflencie los niveles de glucosa en LCR tras el TCE. Una concentración más elevada de lactato en LCR y una ratio glucosa/lactato en LCR menor se observaron en pacientes no supervivientes tras TCE y fueron predictores de mal pronóstico. Estos resultados sugieren una alteración metabólica cerebral temprana más profunda en pacientes con mal pronóstico tras el TCE y podrían ser factores pronósticos de interés en estos pacientes.

ABSTRACT

Introduction

In patients with traumatic brain injury (TBI), monitoring brain metabolism by the microdialysis technique revealed a decrease in brain glucose concentrations and an increase in lactate levels as a marker of metabolic alterations. However, the use of such catheters is not routinely applied. Few recent data are available on glucose and lactate concentrations into the cerebrospinal fluid (CSF) of these patients.

Methods

We reviewed data in all patients admitted after TBI over a 4-year period (2011 - 2014) in a 35-bed medico-surgical Intensive Care Unit (ICU).

Inclusion criteria were: a) age > 18 years; b) presence of an external ventricular drain (EVD) for intracranial pressure monitoring; c) daily analysis of CSF including glucose concentrations for at least 4 consecutive days; d) concomitant measurements of blood glucose/lactate concentrations. Demographics and clinical characteristics were recorded on admission as well as the need for continuous insulin therapy (IT; target glucose levels: 110-150 mg/dL) and 3-month neurological outcome (unfavorable outcome, UO, was defined as an extended Glasgow Outcome Scale of 1-4).

Results

Of 151 patients TBI patients who needed an EVD, 56 met the inclusion criteria (median age: 37 [26-59] years; male gender: 40/57). The majority of EVDs was placed on the day of ICU admission and EVD was maintained for 10 [6-14] days. Patients receiving IT (n=47) on the first day of EVD monitoring had similar blood and CSF glucose concentrations than others, as well as blood and CSF lactate levels, and CSF glucose/lactate ratio. We found a weak but significant correlation ($R^2=0.07$, $p = 0.04$) between blood and CSF glucose, and between blood and CSF lactate ($R^2=0.32$, $p<0.001$) on day 1. In a multivariate analysis, CSF glucose/lactate ratio was the only variable independently associated with mortality (OR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.61; $p = 0.003$); conversely the CSF lactate was the only variable independently associated with UO (OR 4.86, 95% CI 1.86 to 12.67; $p = 0.001$), even after adjustment for confounders.

Conclusions

In this study, IT did not influence CSF glucose levels after TBI. Higher CSF lactate and lower CSF glucose/lactate ratio were predictors of poor outcomes. These observations suggest a more profound early metabolic brain distress in patients with poor outcome after TBI.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

El traumatismo craneoencefálico (TCE) constituye un problema fundamental de salud pública de importantes proporciones^{1,2}; tanto en términos de sufrimiento personal debido a la muerte y la discapacidad, como en términos de elevados costes socioeconómicos.

La incidencia de TCE continúa incrementándose en todo el mundo; en Europa aproximadamente 1 millón de pacientes por año precisan ingreso hospitalario debido a un TCE y de ellos, 75.000 fallecerán. Las tasas de incidencia observadas en otros países desarrollados son similares (1.7 millones de personas lo sufren cada año en Estados Unidos)³ y los datos disponibles de países con ingresos medios y bajos indican que sus tasas son aún más altas⁴.

Habitualmente, aquellos que sobreviven presentan una importante afectación con discapacidad física, psicológica y psiquiátrica que afectará de manera significativa tanto a su vida como a la de sus familiares y que supone además unos costes enormes a la sociedad. En este sentido, el TCE sigue siendo la primera causa de mortalidad, incapacidad y coste económico en la población mundial por debajo de 45 años. Estimándose que en 2030 se incrementará su impacto en los sistemas nacionales de salud⁵.

Según el *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC), el TCE se define como cualquier evento traumático (penetrante o no penetrante) en la zona craneal que altera la función cerebral^{6,7}. Existe actualmente una gran variabilidad en las definiciones dadas al TCE, así como en las dificultades para su diagnóstico y para la determinación de casos; y esto ocurre especialmente en el extremo más leve del espectro del TCE. Todo esto tiene como resultado que los estudios epidemiológicos existentes en este campo sean limitados y como consecuencia, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre el TCE se han restringido a pacientes con lesiones más graves que requieren hospitalización o, como mínimo, asistencia hospitalaria. Estos estudios, sin embargo, rara vez incluyen pacientes que murieron en el lugar del accidente o aquellos que no buscan tratamiento médico tras la lesión. Así pues, el registro epidemiológico estandarizado del TCE es

subóptimo en muchas áreas, incluyendo la Unión Europea.

En la última década se han llevado a cabo varios intentos de proporcionar definiciones más sólidas para el TCE. La Organización Mundial de la Salud define el TCE como una lesión aguda cerebral resultante de la energía mecánica aplicada contra la cabeza por fuerzas físicas externas⁸; excluyendo en esta definición las lesiones relacionadas con drogas ilícitas, alcohol u otras sustancias medicamentosas o las causadas por otras lesiones o tratamientos. Más recientemente, un grupo de trabajo creado para mejorar la estandarización en la recogida de datos de esta patología, definió el TCE como "una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa"⁹. Esta definición contiene posibles factores de confusión en el diagnóstico del TCE y sugiere que las correlaciones existentes entre la sintomatología, la imagen, los detalles del accidente y el contexto de forma más amplia deben tenerse en cuenta para formular el diagnóstico.

Los estudios epidemiológicos sobre el TCE, incluyendo la monitorización de las tendencias y los cambios en la historia natural del TCE, son importantes para la organización de la atención médica basada en la evidencia, para la creación de campañas de prevención y para la planificación de políticas de atención de la salud a largo plazo. A pesar de esto, existe una grave carencia de estudios epidemiológicos estandarizados para el TCE, lo cual implica que se excluyan conclusiones definitivas y se enmascare la magnitud real del problema.

2. MORTALIDAD EN EL TCE

Un análisis realizado de los estudios disponibles en la actualidad mostró que los patrones de mortalidad en el TCE por mecanismo de lesión están cambiando con el tiempo. Los datos de países con ingresos elevados muestran tasas decrecientes de muertes por TCE relacionado con accidentes de tráfico y en cambio se ha producido un incremento en las tasas de mortalidad por TCE secundario a caídas¹⁰.

La mayor tasa de mortalidad se observa en adultos mayores de 60 años, con un empeoramiento del pronóstico a medida que se incrementa la edad. Recientemente, un metanálisis llevado a cabo sobre 24 estudios en TCE moderado y severo, con un tamaño muestral agrupado de 93.115 adultos mayores o iguales a 60 años, reveló una mortalidad intrahospitalaria del 57.2% (IC del 95% = 42.6-70.6) y una mortalidad a los 6 meses del 74.7% (IC = 62.1-84.1)¹¹.

Una revisión sistemática de las tasas de mortalidad por TCE en los últimos 150 años aporta la evidencia suficiente para sugerir que los cambios en el manejo clínico del TCE severo (definido como una GCS igual o menor de 8, o pacientes en coma en la “era pre-GCS) habrían reducido su mortalidad en más del 50%¹². Sin embargo, un informe realizado posteriormente parece indicar que esta disminución se ha estancado en los últimos 25 años. Esta observación ha sido además confirmada en un metanálisis llevado a cabo recientemente de estudios observacionales tras un TCE grave¹³ (Tabla 1). Así pues, parece hacerse evidente la necesidad de nuevos avances tanto para reducir la mortalidad de la patología que nos ocupa como para mejorar la calidad de vida de los supervivientes a la misma.

Tabla 1: Pronóstico y mortalidad a lo largo de los años en estudios observacionales.

**Adaptado de Rosenfeld et al 2012¹³*

	N estudios	N pacientes	Tasa letalidad promedio ponderada	% promedio ponderado desfav.
Est. Observacionales anteriores a 1999	4	2915	42%	59%
Est. observacionales 1999-2005	3	1527	36%	52%
Est. Observacionales 2005-2010	4	2143	39%	60%
Est. Observacionales 2010-2015	2	1886	31%	63%

3. PRONÓSTICO NEUROLÓGICO EN EL TCE- LESIÓN CEREBRAL SECUNDARIA

El pronóstico neurológico en los pacientes con TCE puede estar influenciado por muchos factores, pero está marcado principalmente por el desarrollo de daño cerebral secundario. Es importante distinguir entre el daño primario o lesión cerebral primaria, que sería aquella infligida en el momento de la lesión y causada directamente por el impacto del traumatismo; esta lesión es, por definición, irreversible e imposible de prevenir; y el daño cerebral secundario, el cual evoluciona como progresión del daño cerebral derivado del traumatismo durante horas, días, semanas o meses e incluso durante toda una vida en algunos casos.

La lesión secundaria puede ser resultado de la hipoxia cerebral (debido, por ejemplo, al incremento de la presión intracraneal, la disminución del flujo sanguíneo cerebral, anomalías microvasculares, convulsiones...) ^{14,15}. La situación de hipoxia cerebral va a promover la activación de la neuroinflamación y la excitotoxicidad mediada por glutamato, así como el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica ¹⁶. Sin embargo, la lesión cerebral secundaria también puede desarrollarse en relación con alteraciones sistémicas como pueden ser la hipotensión, fiebre, hipoxemia, hipocapnia, anemia, hionatremia... sería la denominada lesión secundaria sistémica.

Es importante destacar que estos insultos cerebrales secundarios son frecuentemente prevenibles o reversibles ¹⁷. Dado que esta lesión secundaria va a incrementar la extensión del daño cerebral tras el TCE ¹⁸, el reconocimiento del mecanismo de daño cerebral secundario va a resultar un aspecto fundamental en el manejo de la lesión cerebral y puede suponer un objetivo clave en el tratamiento de estos pacientes con la finalidad de mejorar el pronóstico neurológico. El manejo del paciente con TCE ha de estar dirigido a prevenir o tratar esta lesión secundaria de la forma más precoz posible.

Así pues, tanto la hipoxemia como la hipotensión sistémica son importantes determinantes de mal pronóstico tras el TCE ya que pueden exacerbar la lesión cerebral hasta el punto de que no se produzca una recuperación de la conciencia ¹⁹.

La hipotensión es reconocida como uno de los insultos secundarios sistémicos más importantes tras el TCE ¹⁴. La hipotensión en el hospital (definida como cualquier

episodio con una presión arterial sistólica <90 mmHg) se asocia con un peor pronóstico con un 67% de valor predictivo positivo (VPP)¹⁵ y si además se suma la hipoxia (definida como una PaO₂ <60 mmHg) el VPP aumenta hasta el 79%¹⁴. Se ha demostrado que las presiones sanguíneas bajas desde el momento del traumatismo y atención prehospitalaria hasta la reanimación y la estabilización del paciente son un factor pronóstico independiente de peor pronóstico neurológico conjuntamente con la edad, el GCS, las lesiones en el TAC y la reactividad pupilar¹⁸. Perder la oportunidad de prevenir o tratar estos problemas puede tener consecuencias devastadoras.

Por otro lado, la evidencia experimental y la reciente experiencia clínica sugieren que la disfunción energética y, por tanto, la regulación del metabolismo energético cerebral, son factores clave en la patogénesis del daño cerebral secundario. La glucosa es un factor especialmente implicado. El sistema nervioso central precisa de la glucosa como fuente obligada de energía y depende casi por completo del suministro procedente de la circulación sistémica para el mantenimiento de una función cerebral normal. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se han asociado con mal pronóstico clínico tras el TCE. Sin embargo, el tema de la glucosa y la disfunción energética en el TCE serán abordados de forma más extensa en posteriores puntos.

4. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TCE

La estimación del pronóstico de un paciente con TCE suele ser de forma frecuente uno de los retos más controvertidos y desafiantes a los que los médicos especialistas en este tema deben enfrentarse. La estimación adecuada del pronóstico es un componente crucial en la toma de decisiones clínicas. Una estimación rigurosa del pronóstico para un paciente dado va a permitir una información más precisa a los familiares y unas decisiones clínicas más coherentes, tanto a nivel clínico como ético. En este sentido, debemos tener en cuenta que una determinación de mal pronóstico puede resultar en la decisión de retirar el soporte vital del paciente; ahí radica la importancia de entender los aspectos implicados en la adecuada evaluación del pronóstico de la forma más amplia posible.

Actualmente, la disponibilidad de extensas bases de datos y el importante incremento que ha experimentado la investigación de los factores pronósticos en el TCE han facilitado el análisis y el desarrollo de modelos pronóstico validados y con buena generalización. El conocimiento exhaustivo de los factores pronósticos ofrece nuevas oportunidades y debe considerarse un instrumento importante en la toma de decisiones clínicas y en investigación. Sin embargo, a día de hoy continúa considerándose una difícil tarea predecir el pronóstico de los pacientes con TCE.

Existen múltiples factores pronóstico en el TCE. Para facilitar su estudio, se pueden dividir de diferentes formas. Por ejemplo los presentes en la fase de admisión, estos factores son realmente importantes en la predicción de un pronóstico desfavorable, y en parte explican la alta tasa de mortalidad temprana en estos pacientes; o los factores pronósticos durante la primera etapa de ingreso hospitalario, eventos neurológicos o no neurológicos que influyen en el pronóstico de los pacientes y que tal vez tengan una mayor importancia para el conocimiento de sus consecuencias que como verdadero modelo predictivo.

Factores pronósticos durante la admisión hospitalaria:

- Edad
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Anormalidades en el TAC craneal

- Hipotensión al ingreso

Factores pronósticos durante el ingreso hospitalario:

- Presión intracraneal (PIC)
- Hipotensión
- Presión de perfusión cerebral (PPC)
- Presión tisular de O₂ (ptiO₂): todavía no está validado como factor pronóstico, pero está siendo muy estudiado actualmente y los resultados obtenidos ponen de manifiesto su importancia

También podemos dividir los factores pronóstico según el tipo de factor del que estemos hablando, por ejemplo:

Laboratorio:

- Plasma/orina S100B y S100BB
- GFAP (Glial fibrillary acidic protein (Proteína ácida gliofibrilar))
- Pentraxina
- Interleukina-2
- Perfil de coagulación (Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, INR)
- Hidrolasa Ubiquitin C-terminal
- Proteína C reactiva (PCR)
- Isoenzima Creatin kinasa cerebral
- Plasma de ácido deoxiribonucleico
- Factor neurotrópico derivado del cerebro
- Secretagogina
- Interleukina-10
- Proteína del golpe de calor 70

Neuroimagen:

- Lesiones del tronco encefálico en la RMN
- DTI (imagen de tensor de difusión) y valores bajos de difusión axial
- Flujo sanguíneo cerebral (FSC) en el TAC con xenón
- TAC cuantitativo (desplazamiento de la línea media, desaparición de las

cisternas, volumen del hematoma subdural)

Electrofisiología:

- Despolarización de la dispersión cortical isoeléctrica

Lesiones extracraniales:

- Número elevado de lesiones extracraneales / lesiones no-neurológicas

Actualmente, están apareciendo factores pronóstico "nuevos y emergentes" que pueden ofrecer una mejor caracterización del TCE y un mejor seguimiento de los diferentes procesos de la enfermedad, además de aportar información pronóstica. Así pues, podríamos dividirlos en clásicos y en nuevos:

Factores pronósticos clásicos:

- Factores demográficos
- Mecanismo de lesión
- Lesiones asociadas: Intra o extracraneales
- Hipotensión e hipoxia
- Anormalidades en las pruebas de imagen
- Reactividad pupilar

Nuevos factores pronósticos:

- Neuromonitorización avanzada
- Constitución genética
- Valores de laboratorio y biomarcadores
- Técnicas de RMN avanzada
- **Disfunción energética cerebral**

En este sentido, la disfunción energética cerebral ha emergido recientemente como un importante determinante pronóstico tras el TCE²⁰ incluido en el grupo de "nuevos factores pronósticos". La medición de la relación lactato/piruvato (LPR) mediante microdiálisis cerebral por ejemplo (entre otras mediciones), proporciona un índice del nivel de utilización anaeróbica de glucosa en el cerebro que aporta información pronóstico relevante²¹.

La monitorización de la disfunción energética cerebral y la detección temprana de trastornos metabólicos mejoraría nuestra comprensión de la fisiopatología de la lesión cerebral y podría ser un monitor clínico que, empleado en combinación con otros métodos de neuromonitorización (como la oximetría cerebral y la presión intracraneal), ayudaría a alcanzar un manejo más individualizado de estos pacientes^{22,23}.

El estudio pormenorizado de la alteración energética a nivel cerebral puede llevarnos a identificar rutas poco conocidas de fallo energético como serían la hipoxia por difusión²⁴, la disfunción mitocondrial²⁵ y los niveles disminuidos de glucosa cerebral^{21,26} como desencadenantes de la fisiopatología intracraneal. Esto nos permitiría prevenir el daño cerebral secundario derivado que, como hemos visto anteriormente, influye de forma negativa en el pronóstico de estos pacientes.

5. ANTECEDENTES

5.1. *Metabolismo cerebral*

El cerebro normal, que pesa de 1.200 a 1.400g y representa del 2% al 3% del peso corporal total, posee una tasa metabólica más elevada que cualquier otro órgano del cuerpo. El cerebro consume el 20% del oxígeno total y el 25% del gasto total de glucosa, y recibe del 15 al 20% del gasto cardiaco en reposo. Sin embargo, los almacenes de oxígeno no existen en el cerebro; es decir, no cuenta con reservas de nutrientes, de modo que una breve interrupción de la circulación sanguínea o del aporte de oxígeno amenaza la vitalidad del tejido²⁷.

El metabolismo cerebral está determinado por la energía requerida para mantener el gradiente iónico a través de membranas nerviosas, la adecuada función neuronal, la homeostasis celular y para generar señales electrofisiológicas.

El gasto energético cerebral se puede clasificar en dos amplias categorías:

- Energía de activación: La energía utilizada por el cerebro en la generación de señales eléctricas, representa el 55% del consumo energético cerebral total.
- Los procesos metabólicos basales consumen el 45% restante. Estos procesos incluyen la estabilización de membranas, la bomba iónica para preservar los gradientes iónicos de membrana y la síntesis de moléculas estructurales y funcionales.

Para generar la energía necesaria para estos procesos el cerebro tiene la capacidad de metabolizar ciertos sustratos energéticos, incluyendo glucosa, cuerpos cetónicos, lactato, glicerol, ácidos grasos y aminoácidos; pero la glucosa es el sustrato preferido por el cerebro adulto.

El cerebro depende casi exclusivamente del consumo aeróbico de glucosa para la producción de energía. La glucosa es metabolizada en dos vías secuenciales: la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Estas dos reacciones juntas generan un total de 38 moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) por molécula de glucosa consumida. Cuando el oxígeno no está disponible o existe un incremento en los requerimientos energéticos, la vía de la glucólisis sola puede producir una cantidad de energía muy pequeña, que consiste en dos moléculas de ATP y de lactato por cada molécula de glucosa²⁸, esta vía se analizará

de forma más extensa en el siguiente punto.

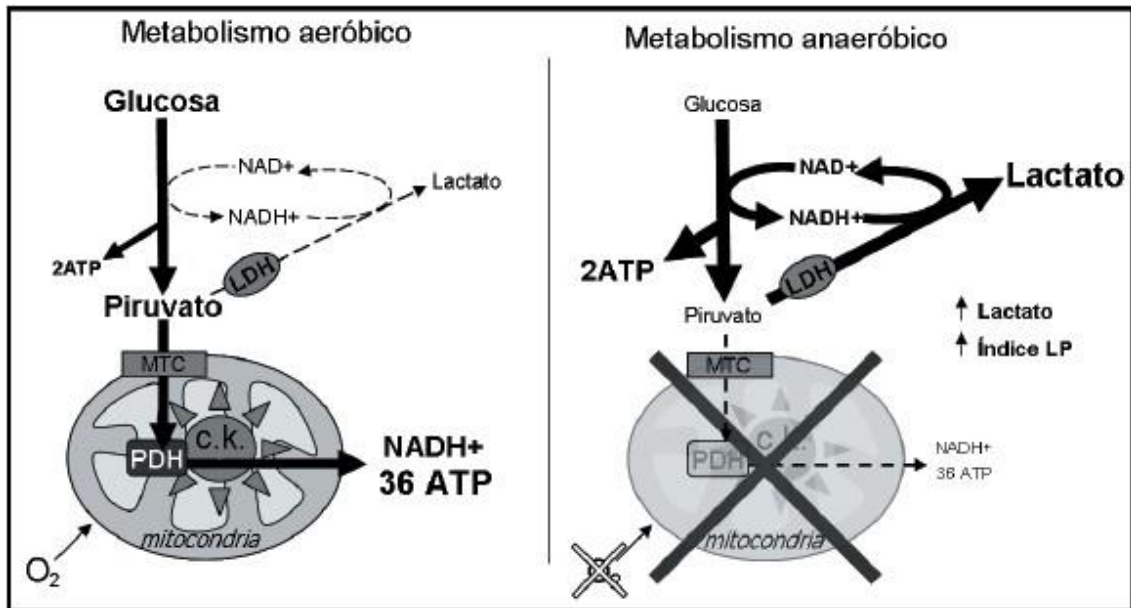


Figura 1. Diferencias a nivel metabólico entre una situación aeróbica y anaeróbica.

En situación de falta de oxígeno, el metabolismo aeróbico se detiene y la velocidad de la glucólisis se incrementa para suplir con el máximo ATP posible la energía que necesita la célula para su supervivencia; esto produce un incremento del lactato y del índice lactato/piruvato.

ATP: adenosin trifosfato; LDH: enzima lactato deshidrogenasa; MTC: transportador para monocarboxilatos; NADH+: nicotinamida adenin nucleótido (forma reducida); NAD+: nicotinamida adenin nucleótido (forma oxidada); O₂: oxígeno PDH: enzima piruvato deshidrogenasa²⁸.

La relación oxígeno/glucosa (o índice aeróbico) tiene una medida de 5.5 en el adulto en reposo, lo cual indica que más de 90% del consumo de la glucosa en reposo es oxidativa o por vía de metabolismo aerobio, siendo menos o igual al 5% metabolizado a lactato. Los cuerpos cetónicos y otros sustratos normalmente proporcionan menos de 1% del total de la energía cerebral.

Gracias a estos descubrimientos se ha asumido que tanto las neuronas como la glía metabolizan la glucosa como único sustrato energético.

No obstante, algunas evidencias recientes indican que existe una compartimentalización de los sustratos energéticos y que la glucosa transportada al cerebro desde la circulación es consumida anaerómicamente en los astrocitos de forma primaria. El lactato liberado al espacio extracelular por el metabolismo de los astrocitos, es subsecuentemente consumido de manera aeróbica por las neuronas. Los astrocitos y las neuronas están funcionalmente acoplados, de forma que un incremento en la

actividad neuronal producirá la liberación de potasio y glutamato (entre otros neurotransmisores) al espacio extracelular. El potasio y el glutamato son captados por los astrocitos para restaurar la composición del microambiente cortical cerebral. La captación de potasio y glutamato por los astrocitos es un proceso dependiente de energía que requiere un incremento de la glucólisis por parte de estos y la consecuente producción de lactato. Y este lactato producido sirve como sustrato energético para la actividad neuronal.

El aumento de la actividad neuronal producirá un incremento de la glucólisis en los astrocitos, lo cual puede medirse como la tasa metabólica cerebral de glucosa (CMRG) y 2-deoxiglucosa fosforilación. Así pues, el lactato producido por los astrocitos en este proceso es consumido de manera aeróbica por las neuronas y esta actividad metabólica se refleja en la tasa metabólica cerebral de oxígeno (CMRO₂). Los astrocitos compensan el incremento en la actividad neuronal mediante el aumento de su propia glucólisis y la liberación de lactato. Esta glucólisis compensatoria no se asocia con una depleción de la glucosa en el espacio extracelular.

Aunque este concepto de compartimentalización energética cerebral está actualmente en entredicho, las consecuencias de un elevado gasto cerebral son indiscutibles.

En condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral está acoplado de manera estrecha al gasto metabólico local y se incrementa o disminuye dependiendo de la demanda metabólica cerebral local. Este mecanismo de regulación puede resultar alterado por una lesión o enfermedad provocando que el cerebro sea más vulnerable a lesiones isquémicas secundarias^{29,30}.

5.1.1. Metabolismo de la glucosa

Hace más de 60 años que diferentes estudios han demostrado la importancia de la glucosa en el mantenimiento del metabolismo cerebral, siendo el sustrato energético obligatorio del cerebro donde se encuentra prácticamente oxidada por completo³¹⁻³⁴; confirmado posteriormente por estudios más recientes, como los de Glenn et al.^{35,36}.

La glucosa no puede pasar libremente la barrera hematoencefálica (BHE) y se mueve a través de esta por medio de un sistema no dependiente de energía conocido como transporte facilitado a favor de gradiente; es decir, pasa de la parte con mayor concentración a la de menor concentración. Normalmente los niveles sanguíneos de glucosa están bien regulados de forma que la concentración intracerebral de glucosa es la adecuada; sin embargo, si los niveles sanguíneos de glucosa disminuyen puede haber un movimiento neto de glucosa fuera del cerebro. Así pues, los niveles sanguíneos de glucosa son críticos para la actividad cerebral normal.

Varios estudios han demostrado que en determinadas condiciones en las que se produce un descenso importante de los niveles sanguíneos de glucosa (como son el ayuno, la diabetes no controlada o en los recién nacidos lactantes) los cuerpos cetónicos pueden abastecer los requerimientos energéticos del cerebro³⁷. Cuando la glucosa y los niveles de oxígeno intracerebral son suficientes, la glucosa es metabolizada a piruvato por la vía de la glucólisis (Fig. 2) como ya hemos visto en el punto anterior.

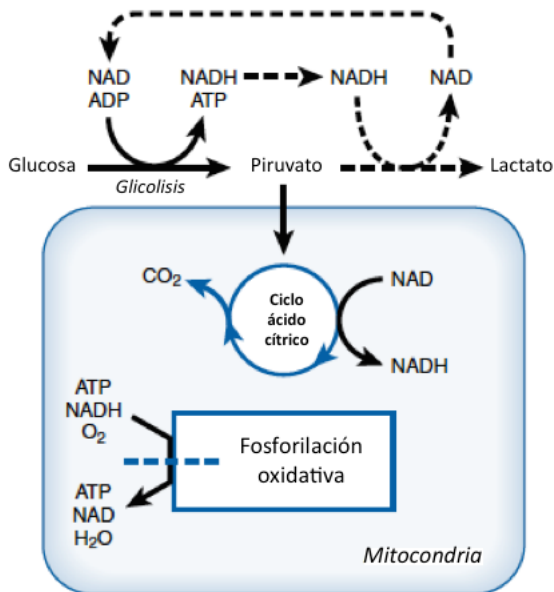


Figura 2. Metabolismo energético cerebral. Las líneas punteadas indican las reacciones que ocurren durante la isquemia. Las líneas indican vías metabólicas, las líneas discontinuas indican la glucólisis anaeróbica. La línea punteada a través de la reacción de fosforilación oxidativa indica que esta reacción se bloquea durante la isquemia. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; NAD, nicotinamida adenina dinucleótida; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido reducido. (De Bendo AA, Kass IS, Hartung J, Cottrell JE: Anesthesia for Neurosurgery. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK [eds]: Clinical Anesthesia, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

Este proceso bioquímico genera ATP a partir de difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico y produce nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) a partir de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). El piruvato derivado de esta reacción entra en el ciclo del ácido cítrico que genera principalmente NADH a partir de NAD. Las mitocondrias utilizan el oxígeno para el acoplamiento de la conversión de NADH de nuevo a NAD con la producción de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.

Este proceso, llamado fosforilación oxidativa, genera tres moléculas de ATP por cada NADH convertido, con un rendimiento máximo de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada. Debido a que numerosas partes de esta vía suplen otros requerimientos metabólicos, como la síntesis de aminoácidos y la formación de equivalentes reductores para otras vías de síntesis, el rendimiento normal de esta vía es de aproximadamente 30 a 35 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.

Esta vía requiere oxígeno, si el oxígeno no está presente las mitocondrias no pueden producir ATP ni generar NAD desde el NADH. El metabolismo de la glucosa requiere NAD como cofactor y se bloquea en su ausencia. Así pues, en ausencia de oxígeno la glucólisis se produce por una vía modificada denominada "Glucólisis anaeróbica"; esta modificación implica la conversión de piruvato a lactato, generando

NAD. Este proceso producirá ion hidrógeno, el cual puede acentuar el daño neuronal si el pH intracelular disminuye. Otro problema importante de la glucólisis anaeróbica, además de disminuir el pH, es que sólo se forman dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa metabolizada.

Este nivel de producción de ATP es insuficiente para satisfacer las necesidades energéticas del cerebro. Además, la isquemia corta el suministro de glucosa por lo que incluso la glicólisis anaeróbica se bloquea.

Cuando el suministro de oxígeno a una neurona se reduce los mecanismos que disminuyen y/o retardan la caída en los niveles de ATP incluyen:

1. La utilización de las reservas de fosfocreatina (un fosfato de alta energía que puede ceder su energía para mantener los niveles de ATP).
2. La producción de ATP a niveles bajos mediante glicólisis anaeróbica.
3. Un rápido cese de la actividad electrofisiológica espontánea.

5.1.2. Metabolismo del lactato

El cerebro humano sano es capaz de metabolizar activamente el lactato con el concomitante ahorro de consumo de glucosa cerebral³⁸. La contribución del lactato al metabolismo energético cerebral en los individuos sanos puede incrementarse del 10 al 15% (en condiciones basales de lactato plasmático de 1 mmol/L) hasta el 60% en situaciones de concentraciones suprafisiológicas de lactato plasmático (5 mmol/L)³⁹. Después de un incremento de actividad, como ocurre durante el ejercicio intenso, el lactato puede ser una importante fuente de energía a nivel cerebral⁴⁰. La captación de lactato por el cerebro durante el ejercicio es proporcional a la concentración en sangre: curiosamente, la captación de glucosa cerebral se reduce en un 25% en relación con la tasa metabólica de oxígeno cuando aumenta la captación de lactato por el cerebro durante la activación cerebral asociada con el ejercicio físico en comparación con el reposo, lo que confirma el uso preferente de lactato en este caso⁴¹.

El uso de lactato como sustrato energético puede ser de particular importancia en las condiciones en las que se reduce el suministro de glucosa: de hecho, Maran et al.^{42,43} demostraron que el lactato puede restaurar la neuroenergética y reduce parcialmente los síntomas de la neuroglucopenia en pacientes diabéticos durante la hipoglucemia.

5.1.3. Procesos que precisan energía a nivel cerebral

Existen ciertos procesos a nivel cerebral que van a precisar un aporte de energía. Dentro de ellos, las neuronas consumen el 75-80% de la energía producida, siendo el bombeo de iones a través de la membrana celular el proceso cerebral que precisa un mayor requerimiento energético^{44,45}. Las concentraciones de sodio (Na), potasio (K) y calcio (Ca) de una neurona se mantienen contra gradiente electroquímico con respecto al exterior de la célula. Cuando no hay excitación neuronal, hay escapes lentos de potasio de las células al exterior y entrada de sodio al interior celular.

El potencial de reposo de una neurona depende principalmente del potencial equilibrio electroquímico para el potasio, que en la mayoría de las neuronas es -94 mV. Existe cierta permeabilidad al sodio y el calcio, así que el potencial de reposo para una neurona es generalmente de -60 a -70 mV. Debido a que el potencial de membrana de la célula no es igual al potencial de equilibrio de un ion, hay fugas de iones por debajo de sus gradientes electroquímicos. Si esta pérdida de iones no se corrige por bombas de iones dependientes de energía, el potencial de membrana se reduciría a 0 mV y la célula se despolarizaría y moriría. Las bombas de iones se clasifican en dos categorías principales: (1) las que utilizan ATP directamente para bombear iones y (2) las que utilizan la energía del gradiente de Na para el cotransporte de otro ion.

La energía fundamental para las últimas bombas procede del ATP por la vía de la Na/K ATPasa, la cual transporta los iones de Na y mantiene el gradiente energético de Na; ejemplos de estos son el cotransportador Na/Ca y el Na/H. Ejemplos de la primera categoría de bomba son la Na/K ATPasa, principal fuente de consumo de energía en las neuronas, y la Ca ATPasa. De hecho, durante la isquemia estas bombas no tienen suficiente energía para funcionar, y esta es una causa primaria de despolarización neuronal y muerte celular.

La actividad neuronal aumenta notablemente el flujo de sodio, potasio y calcio mediante la apertura de canales iónicos. Esta apertura aumenta la tasa de bombeo de iones necesaria para mantener una concentración intracelular de iones normal. Debido a que el bombeo de iones utiliza ATP como fuente de energía, el requerimiento de ATP de las neuronas activas es mayor que el de las neuronas en reposo. Aproximadamente el 60% de la energía que el cerebro utiliza es para mantener la actividad funcional, y el

resto se utiliza para mantener la integridad celular (Fig. 3).

Los anestésicos disminuyen la actividad neuronal y por lo tanto la utilización de ATP para la actividad funcional, pero no reducen la energía necesaria para la integridad cerebral. Si la producción de energía no es suficiente para satisfacer la demanda energética, la falta de energía se traduce en unos segundos en un fallo de la función neuronal y al cabo de unos minutos en una alteración estructural permanente resultando irreversiblemente dañadas.

Las neuronas necesitan energía para mantener su estructura y su función interna. Las membranas celulares, los orgánulos internos y el citoplasma están constituidos de carbohidratos, lípidos y proteínas que requieren energía para su síntesis. Los canales iónicos, las enzimas y los componentes estructurales celulares son importantes moléculas proteicas que se forman, modifican y descomponen continuamente en la célula. Si no existe disponibilidad de ATP, la síntesis proteica no puede llevarse a cabo y la neurona muere. Los carbohidratos y los lípidos se sintetizan y degradan también de forma continua durante el funcionamiento neuronal normal y su metabolismo también requiere energía. La mayor parte de la síntesis celular tiene lugar en el cuerpo de la célula y requiere energía para el transporte de componentes a través del axón hasta las terminales nerviosas.

Por lo tanto, la energía es necesaria para mantener la integridad neuronal incluso en ausencia de actividad electrofisiológica.

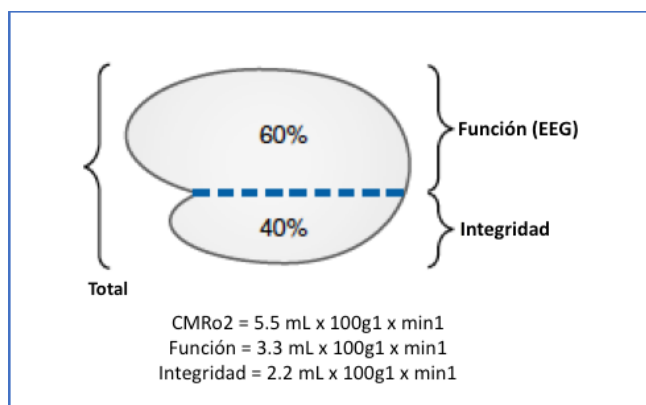


Figura 3.

Requerimiento de oxígeno del cerebro normal. Los valores son los obtenidos en el perro. CMRO₂, tasa metabólica cerebral para el oxígeno; EEG, electroencefalograma. (De Michenfelder JD: The hypothermic brain. In Anesthesia and the Brain: Clinical, Functional, Metabolic, and Vascular Correlates. New York, Churchill Livingstone, 1988.)

5.2. Alteraciones metabólicas en el TCE

5.2.1. Alteraciones del lactato en el TCE

Después del TCE, se produce una alteración del metabolismo energético que puede ser consecuencia de la isquemia o no. La monitorización de los niveles de metabolitos extracelulares nos ayudará a distinguir entre estos dos tipos de disfunción metabólica^{46,47}.

Por un lado, tras el TCE se desencadena una crisis metabólica no isquémica que producirá una elevación de los niveles de determinados biomarcadores predictivos de mal pronóstico:

- LPR 440, lactato 41,5 mmol/L, glucosa 0,2 mmol/L, piruvato 25 μ mol/l, glutamato 45 μ mol/L, y glicerol 450 μ mol/L; Con una correlación negativa entre la tasa global de consumo de oxígeno (CMRO₂) y el LPR obtenido mediante microdiálisis⁴¹⁻⁴³.

La disfunción mitocondrial producirá una afectación del metabolismo oxidativo causando un estado hiperglicémico, aunque el nivel de oxígeno tisular sea normal o elevado, en el que la demanda de glucosa excede a la oferta; la glucólisis puede estar alterada, la glucosa es desviada a otras vías y las mitocondrias son disfuncionales. En esta situación el ratio lactato/piruvato (RLP) podría elevarse por encima del rango normal de 20 a 25 debido al incremento de los niveles de lactato con niveles normales o ligeramente elevados de piruvato⁴⁸, tratándose por tanto de un incremento que no es secundario a la presencia de isquemia. Una crisis metabólica con niveles normales de oxígeno y piruvato sugiere un incremento en la tasa metabólica cerebral de glucosa (CMRG) a través de la glucólisis, suficiente suministro de glucosa y una disfunción mitocondrial⁴⁹⁻⁵².

Por otra parte, durante la isquemia se produce una limitación del aporte de sangre al cerebro que agota rápidamente el oxígeno tisular, la glucosa, el piruvato y otros metabolitos, causando una elevación importante de los niveles de lactato y de la relación lactato/piruvato (RLP) debido a unos niveles elevados de lactato con bajos niveles de piruvato⁵³.

El cerebro es el órgano más sensible al daño isquémico, y esta isquemia puede dañar las neuronas. El evento central que precipita el daño por hipoxia o isquemia es el descenso en la producción de energía debido al bloqueo de la fosforilación oxidativa. Esto provoca que la producción de ATP por molécula de glucosa disminuya en un 95%. Con este descenso de producción, los niveles de ATP disminuyen y esto conlleva la pérdida de los mecanismos homeostáticos dependientes de energía. Además, durante la isquemia el suministro de glucosa se interrumpe, al igual que el lavado de metabolitos. La actividad de las bombas de iones dependientes de ATP se reduce y los niveles intracelulares de sodio y calcio aumentan, mientras que los de potasio disminuyen (Fig. 4).

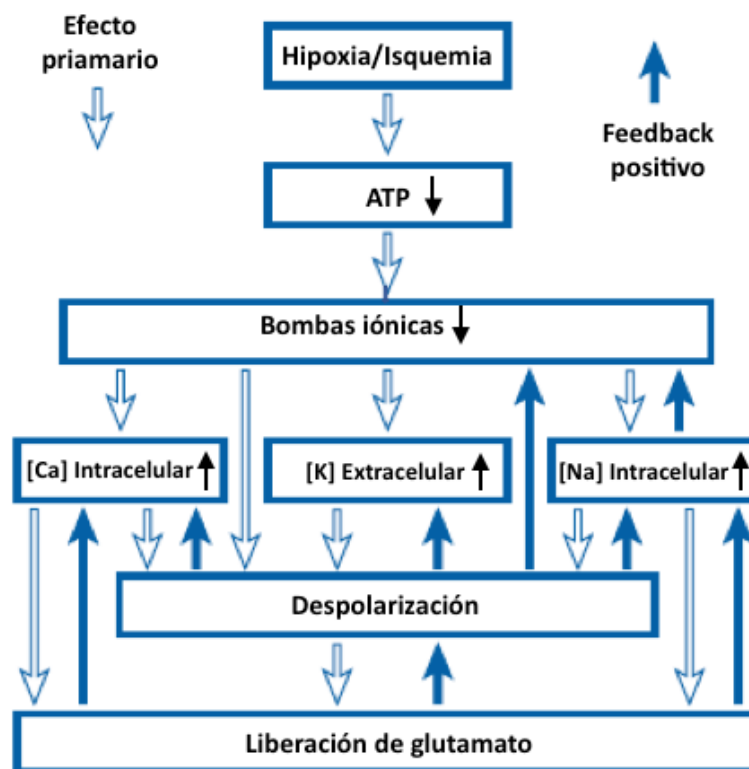


Figura 4.

Diagrama lineal de los eventos iónicos celulares que ocurren durante la situación de anoxia o isquemia. Los eventos indicados son los principales factores que llevan a la muerte celular neuronal. Los bucles de retroalimentación positivos son inestables y rápidamente empeoran los acontecimientos.

ATP, trifosfato de adenosina; ↑, aumento; ↓, disminución.

(De Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev.* 1985;65:101-48)

5.2.2. Alteraciones de la glucosa en el TCE

Como ya hemos comentado en numerosas ocasiones, la glucosa es la principal fuente energética en condiciones normales para las neuronas y es necesaria para mantener la homeostasis celular y la adecuada función cerebral. La concentración cerebral de glucosa depende principalmente de los niveles de glucosa arterial; sin embargo, en caso de alteración del metabolismo cerebral como en los pacientes con TCE, los niveles cerebrales de glucosa pueden descender por debajo del umbral crítico incluso con niveles sistémicos de glucosa dentro de rangos considerados "normales"⁵⁴.

Las anomalías de la glucosa, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, se han asociado con un mayor riesgo de mal pronóstico tras el TCE²⁰.

La hiperglucemia induce acidosis tisular, aumento del estrés oxidativo e inmunosupresión celular⁵⁵⁻⁵⁷, agravando así el daño cerebral preexistente y contribuyendo a la muerte celular; el mecanismo exacto por el cual la hiperglucemia exacerba el daño no se conoce. Debido a esto, las recomendaciones clínicas son de mantener los niveles normales de glucosa en suero y tratar la hiperglucemia. Con el fin de reducir el valor de glucosa a niveles prácticamente normales está ampliamente extendida la corrección de la hiperglucemia mediante terapia insulínica específica (IT) en pacientes con TCE; especialmente tras los resultados obtenidos en ciertos ensayos aleatorizados de gran magnitud que muestran los beneficios de un estricto control glucémico en el paciente crítico^{58,59}.

Sin embargo, existe una seria preocupación acerca de los niveles óptimos objetivo de glucosa a obtener durante la terapia con insulina (IT) en estos pacientes, así como por el aumento en el riesgo de producirse hipoglucemia, ya que la neuroglucopenia puede promover la despolarización cortical causando importantes daños funcionales cerebrales⁶⁰⁻⁶² pudiéndose asociar también con un incremento de la morbilidad y mortalidad en este contexto clínico⁶⁴; ya en estudios previos como el NICE-SUGAR se observó una mayor mortalidad en pacientes con cifras objetivo de glucemia entre 81-108 mg/dL comparado con pacientes cuya cifra objetivo de glucemia fue de 180 mg/dL o menos⁶⁴. Así pues, sería obligatorio optimizar los niveles de glucosa en sangre arterial en los pacientes con TCE evitando siempre una IT excesiva.

5.2.3. El rol emergente del lactato en el TCE

El lactato ha sido considerado tradicionalmente como un producto de desecho del metabolismo anaeróbico de la glucosa. Sin embargo, existe evidencia de que el lactato juega un importante papel en el metabolismo energético cerebral pudiendo ser utilizado como fuente de energía alternativa y preferente y como molécula de señalización. En este sentido, la evidencia de numerosos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* en los últimos 20 años parece indicar que, efectivamente, el lactato sería un sustrato energético eficiente y suficiente para mantener la adecuada actividad neuronal^{39,65-69}.

Como ya hemos visto, la glucosa es claramente el sustrato energético cerebral predominante y aparte de su implicación clave en la neuroenergética es también un elemento crucial para regular la neurotransmisión, la respuesta al estrés oxidativo y la biosíntesis de componentes cerebrales esenciales. El cerebro, sin embargo, puede utilizar sustratos energéticos distintos de la glucosa para mantener su actividad, incluyendo cetonas⁷⁰ y lactato⁶⁹.

La evidencia del papel del lactato como combustible complementario se demostró por primera vez *in vitro*, donde el transporte y liberación de lactato endógeno permitió el mantenimiento de la función neuronal^{71,72} y limitó la muerte de células neuronales por falta de glucosa⁷³.

Gallagher et al.⁴⁶ fueron los primeros en demostrar la utilización cerebral de lactato como fuente energética en humanos con TCE usando la infusión de [13C] – lactato a través de un catéter CMD. Se encontraron señales C para glutamina y glutamato usando resonancia magnética nuclear de alta resolución, indicando actividad de ciclo del ácido tricarboxílico (TCA).

Estudios más recientes^{47,74}, utilizando monitorización cerebral regional con microdiálisis (MCD) y ptiO₂ junto con TAC de perfusión cerebral, han proporcionado evidencia clínica que sugiere un aumento de lactato cerebral predominantemente no isquémico en pacientes con TCE, lo cual indicaría el potencial uso del lactato por el cerebro humano lesionado. Estos hallazgos también son consistentes con estudios previos que sugieren que el mecanismo subyacente predominante del aumento de lactato es la hiperglicolisis cerebral en lugar de la isquemia⁷⁵.

La captación y la utilización del lactato cerebral tras el TCE se ha demostrado en animales⁷⁶ y en humanos²⁰. Curiosamente, usando de forma combinada lactato extraído de sangre arterial y lactato venoso del bulbo yugular en pacientes con TCE grave, Glenn et al.²⁰ encontraron que las altas concentraciones de lactato en sangre arterial se asociaban con un peor pronóstico pero que un mayor gradiente arteriovenoso de lactato (es decir, una mayor fracción de extracción de lactato por el cerebro en relación con la concentración de lactato arterial, indicando así una mayor captación de lactato cerebral) se asoció con un mejor pronóstico neurológico.

La evidencia más reciente sugiere además que el lactato es una molécula de señalización esencial que participa en la regulación del tono vascular cerebral actuando como vasodilatador⁷⁷, en el procesamiento de la memoria a largo plazo⁷⁸, y en la regeneración axonal⁷⁹.

Así pues, la suplementación con lactato exógeno podría resultar una opción terapéutica válida para atenuar la disfunción metabólica tras el TCE. In vivo, la evidencia experimental ya ha demostrado que el tratamiento suplementario con lactato sódico tras el TCE sería neuroprotector⁸⁰⁻⁸².

5.3. Insulinoterapia en el paciente con TCE

Es bien sabido y estudiado que la hiperglucemia en el paciente con TCE induce acidosis tisular, incremento del estrés oxidativo e inmunosupresión celular; todo lo cual agrava el daño cerebral preexistente y contribuye a la muerte celular⁸³. Así pues, la corrección de la hiperglucemia mediante el uso de una terapia insulínica (IT) específica en pacientes con TCE se ha utilizado ampliamente, particularmente tras los resultados obtenidos en grandes ensayos aleatorizados que demostraron los beneficios de un control estricto de las cifras de glucemia en el paciente crítico en general^{58,59}. Sin embargo, se han planteado serias preocupaciones acerca del rango de niveles óptimos de glucosa durante la IT en estos pacientes y del elevado riesgo de hipoglucemia que implica el control estricto de las cifras de glucemia mediante IT, la cual puede asociarse igualmente a morbilidad y mortalidad en estos pacientes⁶¹. Además, en caso de metabolismo cerebral alterado como ocurre con los pacientes con TCE, las concentraciones de glucosa cerebral pueden descender por debajo del umbral crítico para niveles sistémicos de glucosa dentro de un rango “normal” debido al incremento del metabolismo cerebral⁷⁵. Así pues, parece obligatorio optimizar los niveles arteriales de glucosa en pacientes con TCE severo y evitar una IT excesiva. Aun así, la mayoría de estudios realizados sobre esto se han llevado a cabo mediante catéteres de MCD situados en el parénquima cerebral para la determinación de los niveles intersticiales de glucosa^{84,54,60}. Las investigaciones clínicas mediante el uso de MCD han demostrado de manera contundente los riesgos de neuroglucopenia durante la IT, así como un incremento en la demanda cerebral de glucosa y en el metabolismo cerebral tras el TCE, el cual se caracteriza por una elevación de los niveles cerebrales de lactato incluso en presencia de un adecuado aporte de oxígeno^{54,60,84,85}. Esto refleja una mayor captación de lactato de la circulación, así como un incremento en su producción por parte de los astrocitos relacionado con el aumento de la actividad metabólica tras el TCE (o la hiperglicolisis con utilización aeróbica del lactato)⁸⁶.

5.4. Uso de la microdiálisis en el paciente con TCE

Actualmente, la mayoría de estudios realizados en el paciente con traumatismo craneoencefálico en el campo del metabolismo cerebral han sido llevados a cabo mediante el uso de catéteres de microdiálisis (MCD) colocados en el parénquima cerebral para medir los niveles intersticiales de los diferentes metabolitos^{54,60,84,87}. La MCD proporciona un análisis en tiempo real de la concentración de glucosa, lactato y piruvato en líquido extracelular como indicadores del metabolismo energético, las de glutamato como medida del potencial daño excitotóxico, y el glicerol como índice de la degradación de membrana⁸⁸.

El análisis mediante MCD ha permitido el estudio del metabolismo energético cerebral mediante el análisis de los cambios en las concentraciones de glucosa, así como de los productos intermedios de la glucólisis (como por ejemplo el piruvato) y/o del metabolismo tanto aeróbico como anaeróbico (como el lactato)⁸⁹.

Las investigaciones clínicas con MCD han demostrado que existe un incremento en la demanda de glucosa y del metabolismo cerebral tras el TCE que se caracteriza por un incremento en los niveles de lactato cerebral que puede darse incluso en presencia de un suministro de oxígeno adecuado⁹⁰. Esto refleja una mayor captación de lactato de la circulación sistémica, además de un aumento en la producción por los astrocitos, relacionados con el incremento de la actividad metabólica que se produce tras una lesión cerebral aguda; pudiéndose tratar también de una hiperglicólisis con utilización de lactato aeróbico⁷⁴ como ya hemos desarrollado en puntos anteriores.

Aun así, la MCD presenta ciertas limitaciones (que desarrollamos en el siguiente apartado) y además no es una técnica de uso rutinario en la práctica clínica habitual; actualmente sigue siendo considerada una herramienta de investigación en centros especializados en el manejo del paciente neurocrítico⁹¹ con poca disponibilidad en el día a día de la práctica clínica. En este sentido, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) que propone nuestro estudio como alternativa podría proporcionar información del metabolismo cerebral tras el TCE de una forma más rápida, fácil y accesible. En efecto, el LCR se produce en los plexos coroideos de los ventrículos y su composición final depende del intercambio entre la circulación sistémica y el tejido cerebral adyacente.

Actualmente existen muy pocos estudios disponibles sobre el análisis de glucosa y lactato en LCR en pacientes con TCE. El hecho de realizar el análisis en LCR supondría un avance en varios sentidos; por un lado, es una técnica accesible para la gran mayoría de hospitales, mientras que la MCD queda limitada a los centros más especializados en el paciente neurocrítico que son los que poseen esta técnica. En este sentido, el hecho de que se trate de una técnica fácil y accesible permitiría la mayor reproducibilidad y difusión de los datos, así como el hecho de poseer una herramienta de gran utilidad a nivel pronóstico y de inestimable ayuda en la toma de decisiones y en el manejo clínico de estos pacientes.

5.4.1. Limitaciones de la microdiálisis

Son varios los investigadores que reconocen que las concentraciones de metabolitos medidas mediante MCD no reflejan las tasas metabólicas, como en el ejemplo clásico de que las concentraciones de glucosa son relativamente uniformes en todo el cerebro a pesar de un rango de 10 veces en la CMRG local^{92,93}, coincidiendo la oferta con la demanda. En los estudios con MCD, los cambios metabólicos son inferidos de los cambios en la concentración de los biomarcadores extracelulares. Las concentraciones son el resultado neto de la entrada y la salida a un pool de metabolitos, y uno o ambos procesos pueden afectar los niveles de metabolitos. La complejidad en la interpretación de los datos obtenidos compuesta por la heterogeneidad del tipo, localización y severidad del TCE, así como por los protocolos de manejo clínico estandarizados que utilizan drogas para la sedación o anestesia (como barbitúricos y propofol) que pueden inhibir el transporte de la glucosa mediado por la GLUT-1^{94,95} así como una depresión de la función cerebral, la demanda energética, el flujo sanguíneo y la actividad metabólica, todo lo cual puede influenciar los niveles de los metabolitos medidos.

Así pues, teniendo en cuenta la elevada morbilidad del TCE, todo aquello que favorezca la intervención temprana y la prevención puede suponer un significativo impacto en los resultados y el pronóstico de estos pacientes, así como orientar de forma precoz el manejo individualizado y las decisiones e intervenciones terapéuticas necesarias en cada uno de ellos.

En este sentido el estudio del metabolismo cerebral mediante el uso de la microdiálisis en el paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE) ha puesto de manifiesto que un descenso a nivel cerebral en la concentración de glucosa o un ascenso de los niveles de lactato son marcadores de alteraciones en el metabolismo cerebral. Aun así, como hemos visto, la microdiálisis no es una técnica de uso rutinario en la práctica clínica habitual en el momento actual y existen pocos datos y estudios acerca de las concentraciones de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes. Es por ello que nos planteamos como objetivo principal del estudio el análisis de la relación existente entre los niveles de glucosa y lactato medidos en LCR con los

niveles de los mismos en sangre y la relación que pudieran tener los mismos con la severidad y el pronóstico del TCE. Por otro lado, como objetivo secundario se planteó el análisis de la probable influencia o no de la IT sobre estos parámetros.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Actualmente existen muy pocos datos disponibles del análisis de las concentraciones de glucosa y lactato en LCR en pacientes con TCE.

El objetivo primario de nuestro estudio fue analizar la relación existente entre los niveles de glucosa y lactato medidos en LCR con los niveles de glucosa y lactato en sangre, y su relación con la severidad y el pronóstico del TCE.

Como objetivo secundario se estableció analizar la probable influencia o no de la terapia insulínica sobre los valores de los parámetros establecidos en el objetivo primario.

Así pues, los objetivos de este estudio fueron analizar la relación entre los niveles cerebrales de glucosa y lactato, medidos en LCR, con los niveles de glucosa y lactato en sangre; así como el impacto de la insulino terapia sobre estos valores y su relación con el pronóstico del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población a estudio

Estudio retrospectivo en todos los pacientes admitidos en una UCI médico-quirúrgica de 35 camas tras un TCE durante un periodo de 4 años (de 2011 a 2014).

Criterios de inclusión:

1. Edad >18 años
2. Portador de drenaje ventricular externo (DVE) para la monitorización de la presión intracraneal (PIC)
3. Análisis diario del LCR, incluyendo concentraciones de glucosa y lactato, al menos 4 días consecutivos
4. Análisis concomitante de concentraciones de glucosa/lactato en sangre arterial (gasometría arterial dentro de los 30 minutos tras el análisis de LCR)

El Comité de Ética local aprobó el estudio (número de protocolo: 2017/033), pero obvió la necesidad de un consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

2. Datos recogidos

Se recogieron datos demográficos y características clínicas al ingreso, la presencia de enfermedades concomitantes (particularmente diabetes). Se recogieron también factores pronósticos de importancia en el paciente con TCE, incluyendo niveles de glucosa y hemoglobina en el momento del ingreso, Glasgow Coma Scale (GCS) inicial, reactividad pupilar al ingreso y la presencia de hipotensión o hipoxemia pre-ingreso (84).

La gradación de la severidad de las lesiones intracraneales al ingreso se realizó mediante la Marshall CT-score y se determinó el Injury Severity Score (ISS) para cabeza, tórax y abdomen de cada uno de los pacientes⁹⁶.

Se registró también la presencia de cualquier infección durante la estancia en UCI. Así como la aparición de convulsiones, ya sea clínicamente diagnosticadas o no convulsivas (únicamente en registro EEG). Se registró la necesidad de insulino terapia continua (IT; target glucose levels: 110-150 mg/dL o 6.1-8.3 mmol/L) en el momento de la toma de muestra de LCR/sangre para los niveles de glucosa y lactato, así como los valores de presión intracraneal (PIC), tensión arterial media (PAM) y presión de perfusión cerebral (PPC), la temperatura y la presencia de complicaciones durante su estancia en UCI (como por ejemplo convulsiones, infección, hipertensión intracraneal...).

En LCR y sangre arterial, se recogieron los niveles de glucosa (mg/dL) y lactato y se calculó la ratio entre los niveles de glucosa y lactato en suero y LCR, así como la ratio entre las concentraciones de glucosa y lactato en sangre. Los datos diarios se recopilaban durante cuatro días consecutivos.

3. Definiciones

Se definió hipoglucemia como niveles de glucosa inferiores a 80mg/dL (4.4 mmol/L). La ventriculitis fue definida como la identificación de un microorganismo del LCR por una tinción de Gram y cultivo de la punta proximal del catéter de DVE y la presencia de fiebre ($> 38.0^{\circ}\text{C}$) y el incremento de células blancas en LCR ($> 6/\text{mm}^3$). El shock se definió como el requerimiento de vasopresores para mantener la presión arterial media >65 mmHg a pesar de la resucitación con fluidos durante más de 6 horas, asociado al incremento de los niveles de lactato en sangre (>2 mmol/L) y disfunción orgánica. La isquemia cerebral fue definida como la aparición de nuevas zonas de infarto en el TAC o la RMN, independientemente de los procedimientos quirúrgicos. Se definió la hipertensión intracraneal como un incremento en la presión intracraneal superior a 20 mmHg durante más de 30 minutos en ausencia de otros factores de confusión (como dolor, agitación, hipertensión, temblor, fiebre, etc.). La hiponatremia fue definida como unos niveles de sodio en sangre < 135 mEq/L.

4. Variables pronóstico

Las variables pronóstico estudiadas incluyeron mortalidad en UCI, tiempo de estancia en UCI y tiempo de estancia hospitalaria.

El pronóstico neurológico se valoró mediante la Glasgow Outcome Scale (GOS) al alta de UCI y a los 3 meses posteriores (definiéndose un pronóstico neurológico desfavorable (PD) como una extended GOS entre 1-4).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron expresados como media \pm desviación estándar (DS), mediana [rango intercuartil] o porcentaje, según sea apropiado. Para las variables continuas, la comprobación de la suposición de normalidad fue llevada a cabo mediante la inspección de parcelas residuales y normales, y usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos fueron determinadas mediante el uso del análisis de la varianza (ANOVA), el test de Kruskal-Wallis, el test de la T de Student, el test de Mann-Whitney, el test χ^2 , o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado. La variabilidad en el tiempo de las concentraciones de glucosa y lactato en los pacientes supervivientes y en los no supervivientes o en los pacientes con pronóstico neurológico favorable (PF) o desfavorable (PD) fueron analizados usando el two-way ANOVA para medidas repetidas con la corrección de Bonferroni post-hoc. Se utilizó la regresión lineal para investigar la relación entre los niveles de glucemia y de lactato en sangre y LCR. Dos regresiones logísticas multivariable con la mortalidad y el pronóstico desfavorable, respectivamente, como variables dependientes, fueron llevadas a cabo en todos los pacientes; la colinearidad entre variables fue eliminada; solo las variables asociadas con un mayor riesgo de mortalidad o UO ($p < 0.05$) en una base univariante fueron incluidas en los modelos multivariante. Los Odds ratios (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% fueron computerizados. Se utilizó el análisis de la *receiver operating characteristic (ROC) curve* para estimar los valores de corte óptimos, y su respectiva sensibilidad (SE) y especificidad (ES), capaces de predecir la mortalidad y el PD para las variables independientes asociadas con las variables dependientes de los modelos multivariante. Todos los p-valor considerados son de ambos lados y un p-valor inferior a 0.05 fue utilizado para indicar significación estadística. Los datos fueron analizados usando IBM® SPSS® Statistics software, version 22 for Windows (IBM, Armonk, NY).

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO

2.1. Población a estudio

Durante el periodo de estudio, 276 pacientes fueron admitidos en la UCI a causa de un TCE. De estos, 151 pacientes, precisaron la colocación de DVE y 56 cumplieron los criterios de inclusión (edad media: 37 [26-59] años; hombres: 40/56 – Tabla 2). La mayoría de los DVE fueron colocados el mismo día del ingreso en UCI y se mantuvieron durante 10 [6-12] días. El GCS medio en el momento del ingreso fue 7 [3-10] y la mayoría de TACs iniciales fueron clasificados como V o VI según el Marshall score (54/57). Un total de 20 (36%) pacientes fallecieron durante su estancia en UCI y 33 (59%) presentaron un pronóstico desfavorable (PD). Las características de la población a estudio se recogen en la Tabla 2.

3. GLUCOSA Y LACTATO EN SANGRE, GLUCOSA Y LACTATO EN LCR E INSULINOTERAPIA.

Los pacientes que recibieron IT (n=47) el primer día de la monitorización con DVE presentaron concentraciones de glucosa en sangre y LCR similares al resto, así como los niveles de lactato en sangre y LCR, y el ratio glucosa/lactato (Tabla 3). Se obtuvieron resultados similares considerando los datos generales recogidos durante los cuatro días de monitorización (224 datos recogidos; 162 con IT y 62 sin IT) (Tabla suplementaria 1). Encontramos una correlación débil pero estadísticamente significativa ($R^2=0.07$; $p=0.04$) entre las concentraciones de glucosa en sangre y LCR, y entre las concentraciones de lactato en sangre y LCR ($R^2=0.32$, $p<0.001$) el primer día (Figura 5). Únicamente un paciente presentó niveles de glucosa por debajo de 80 mg/dl (4.4 mmol/L) al menos una vez durante el periodo de estudio.

4. GLUCOSA EN LCR, LACTATO EN LCR Y PRONÓSTICO

Los niveles de glucosa en LCR y sangre fueron similares entre los supervivientes y los no supervivientes, pero los pacientes no supervivientes presentaron niveles más elevados de lactato en LCR (4.2 [2.9-6.0] vs. 2.4 [2.0-3.7] mmol/L; $p=0.003$) y en sangre (1.8 [1.0-3.1] vs. 1.1 [0.7-1.4] mmol/L; $p=0.03$) en el primer análisis de LCR. Además, el ratio glucosa/lactato en LCR fue más bajo en los no supervivientes que en los supervivientes (1.03 [0.82-1.67] vs. 1.94 [1.35-2.34]; $p=0.008$) (Tabla 4). El nivel de proteínas en LCR fue significativamente mayor en los no supervivientes que en los supervivientes. Se encontraron resultados similares al comparar pacientes con PD con el resto (Tabla 4).

El análisis tiempo-progreso mostró una concentración de lactato en LCR significativamente mayor, una concentración significativamente menor de glucosa en LCR y un ratio glucosa/lactato menor en los pacientes no supervivientes comparado con aquellos que sobrevivieron (Figura 6, Tabla 5). Se obtuvieron resultados similares para las concentraciones de lactato y el ratio glucosa/lactato en LCR al comparar pacientes con PD y PF (Tabla suplementaria 2). El análisis multivariante mostró que el ratio glucosa/lactato en LCR fue la única variable independiente asociada con la mortalidad (OR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.61; $p=0.003$); por otra parte, la concentración de lactato en LCR fue la única variable independiente asociada con un PD (OR 4.86, 95% CI 1.86 to 12.67; $p=0.001$). Tras el ajuste para factores de confusión (PIC, PPC, edad y reactividad pupilar), la OR del ratio glucosa/lactato en LCR para la mortalidad fue 0.18 (CI 0.06 to 0.58; $p=0.004$), y la OR para la concentración de lactato en LCR para un PD fue 4.54 (CI 1.66 to 12.43; $p=0.003$).

La AUC del ratio glucosa/lactato para predecir la mortalidad fue 0.78 (95% CI 0.65-0.91; $p<0.001$) (Figura 3A). La AUC del lactato en LCR para predecir el pronóstico neurológico desfavorable fue 0.89 (95% CI 0.80-0.97; $p<0.001$) (Figura 7B). El punto de corte óptimo para el ratio glucosa/lactato en LCR para predecir mortalidad fue 1.47, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 72%. Un lactato en LCR >3.00 hace posible la predicción de un pronóstico neurológico desfavorable con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 87%, respectivamente.

Tabla 2. Características de la población a estudio, según la mortalidad hospitalaria y el pronóstico neurológico a largo plazo (PF = favorable, PD = desfavorable).

	Todos los pacientes (n=56)	Supervivientes (n=36)	No supervivientes (n=20)	FO (n=23)	UO (n=33)
Edad, años	37 [26-59]	35 [26-48]	44 [31-68]	35 [27-48]	41 [25-65]
Sexo masculino, n (%)	40 (71)	26 (72)	14 (70)	17 (74)	23 (70)
ENFERMEDADES CONCOMITANTES (COMORBILIDAD)					
Cardiopatía, n (%)	4 (7)	3 (8)	1 (5)	3 (13)	1 (3)
Hipertensión, n (%)	12 (21)	8 (22)	4 (20)	6 (26)	6 (18)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (9)	4 (11)	1 (5)	3 (13)	2 (6)
EPOC/asma, n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Enfermedad renal crónica, n (%)	2 (4)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Cirrosis hepática, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad neurológica previa, n (%)	3 (5)	2 (6)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Cancer, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agentes inmunosupresores, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CARACTERÍSTICAS DEL TCE					
Tiempo desde el ingreso hasta el DVE, días	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
Tiempo de monitorización con DVE, días	10 [6-14]	11 [7-15]	7 [4-11]	10 [7-16]	8 [5-14]
Caída, n (%)	29 (52)	19 (53)	10 (50)	16 (70)	11 (33)
Accidente de tráfico, n (%)	25 (44)	15 (42)	10 (50)	6 (26)	17 (52)
Disparo, n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Suicidio, n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Hipotensión pre-ingreso, n (%)	9 (16)	5 (14)	4 (20)	3 (13)	6 (18)
Hipoxemia pre-ingreso, n (%)	8 (14)	5 (14)	3 (15)	2 (9)	6 (18)
GCS al ingreso	7 [3-10]	7 [4-11]	4 [3-9]	7 [5-11]	5 [3-9]
Respuesta motora al ingreso	4 [1-5]	4 [2-5] *	2 [1-3]	4 [3-5]	3 [1-5]
Pupilas					
- No reactivas	10 (18)	4 (11)	6 (30)	3 (13)	7 (21)
- Solo una reactiva	1 (2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
- Ambas reactivas	45 (80)	32 (89)	13 (65)	20 (87)	25 (76)
Marshall TAC-scan score					
- I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- II	1 (2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (3)
- III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- IV	2 (4)	1 (3)	1 (7)	0 (0)	1 (3)
- V	37 (66)	25 (69)	12 (60)	15 (65)	22 (67)
- VI	17 (32)	10 (18)	7 (18)	8 (24)	9 (27)
Hemorragia intracraneal en el TAC, n (%)	46 (82)	29 (81)	17 (85)	20 (87)	33 (100)
Glucosa al ingreso, mg/dL	150 [124-183]	134 [115-180]	160 [144-184]	144 [119-179]	157 [133-184]
Hemoglobina al ingreso, g/dL	11.5 [9.6-13.9]	11.3 [9.6-13.2]	12.7 [9.6-14.0]	11.3 [9.2-13.4]	11.8 [9.9-14]
ISS score	43 [35-57]	46 [41-57]	42 [32-57]	41 [39-54]	48 [34-57]
DURANTE SU ESTANCIA EN UCI					
Nutrición enteral, n (%)	39 (70)	28 (79)	11 (55)	18 (78)	21 (64)
Nutrición parenteral, n (%)	17 (30)	8 (22)	9 (45)	5 (22)	12 (36)
Insulinoterapia, n (%)	46 (82)	29 (81)	17 (85)	20 (87)	26 (79)
Infecciones, n (%)	39 (70)	28 (78)	11 (55)	16 (70)	23 (70)
Ventriculitis, n (%)	8 (14)	8 (22)	0 (0) *	6 (26)	2 (6)
Shock, n (%)	5 (9)	2 (6)	3 (15)	2 (9)	3 (9)
Ischemia cerebral, n (%)	6 (11)	2 (6)	4 (20)	1 (4)	5 (15)

Hidrocefalia, n (%)	3 (5)	3 (8)	0 (0)	1 (4)	2 (6)
Hipertensión Intracraneal, n (%)	39 (70)	23 (64)	16 (80)	16 (70)	23 (70)
Convulsiones, n (%)	18 (32)	15 (42)	3 (15)	6 (26)	12 (36)
Hiponatremia, n (%)	23 (41)	18 (50)	5 (25)	11 (48)	12 (36)
Fiebre, n (%)	43 (77)	30 (83)	13 (65)	18 (78)	24 (76)
FACTORES PRONÓSTICO					
Tiempo de estancia en UCI, days	14 [8-18]	16 [11-21] *	8 [5-13]	15 [10-23]	12 [6-16]
Mortalidad en UCI, n (%)	20 (36)	-	20 (100)	-	20 (61)
PF a los 3 meses, n (%)	23 (41)	23 (64)	-	23 (100)	-

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DVE = Drenaje ventricular externo; GCS = Glasgow coma scale; TAC = Tomografía axial computerizada; ISS = injury severity score; UCI = Unidad de cuidados intensivos; PF = Pronóstico favorable.

* $p < 0.05$

Tabla 3. Diferencias en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) en los datos recogidos el primer día tras la colocación del drenaje ventricular externo (DVE), según el uso concomitante de insulino terapia. *p < 0.05

	Insulinoterapia (n=46)	No Insulinoterapia (n=10)	P Valor
Glucosa-LCR, mmol/L	4.9 [3.8-5.5]	4.7 [3.7-5]	0.078
Lactato-LCR, mmol/L	2.5 [1.9-4.2]	2.9 [2.3-4.2]	0.772
Ratio Glucosa-LCR/Lactato	1.51 [1.04-2.12]	1.85 [1.09-2.35]	0.433
Glucosa-Sangre, mmol/L	7.3 [6.5-9.1]	7.3 [5.8-8.2]	0.955
Lactato-sangre, mmol/L	1.2 [0.9-2.0]	1.0 [0.8-1.9]	0.792
Ratio Glucosa LCR/Sangre	0.65 [0.47-0.72]	0.60 [0.58-0.74]	0.257
Ratio Lactato LCR/Sangre	2.06 [1.54-3.43]	2.10 [1.45-3.30]	0.250

Tabla 4. Datos en las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre recogidas el primer día tras la colocación del drenaje ventricular externo, conforme a la mortalidad hospitalaria y el pronóstico neurológico a largo plazo (PF = favorable; PD = desfavorable).

*p < 0.05

	Todos los pacientes (n=56)	Supervivientes (n=36)	No-supervivientes (n=20)	PF (n=23)	PD (n=33)
Temperatura, C°	37.0 [36.0-38.0]	37.4 [36.7-38.0]	36.8 [34.2-37.8]*	37.4 [37.0-38.0]	37.2 [35.1-37.8]*
Presión arterial media, mmHg	95 [86-105]	94 [85-104]	96 [86-108]	96 [80-108]	95 [81-103]
Presión intracraneal, mmHg	14 [9-20]	13 [7-19]	18 [9-22]	13 [9-19]	15 [9-20]
Presión de perfusión cerebral, mmHg	78 [69-96]	79 [70-96]	78 [67-96]	84 [74-97]	76 [67-95]
Glóbulos rojos-LCR, n/μl	108 [57-190]	100 [56-200]	113 [73-159]	105 [56-192]	108 [57-183]
Glóbulos blancos-LCR, n/μl	28 [16-52]	26 [18-61]	37 [11-47]	23 [12-53]	35 [17-51]
Proteínas-LCR, mg/dl	55 [24-87]	43 [16-76]	86 [42-297]*	42 [12-67]	77 [30-174]*
Glucosa-LCR, mmol/L	4.8 [3.7-5.4]	4.8 [3.6-5.3]	4.8 [3.9-5.8]	4.9 [3.6-5.2]	4.8 [4.2-5.3]
Lactato-LCR, mmol/L	2.8 [2.2-4.2]	2.5 [2.0-3.7]	4.1 [2.9-6.0]*	2.2 [1.8-2.6]	3.8 [2.8-5.9]*
Ratio Glucosa/Lactato-LCR	1.56 [1.06-2.13]	1.94 [1.35-2.34]	1.03 [0.82-1.67]*	2.12 [1.53-2.58]	1.12 [0.85-1.77]*
Glucosa-sangre, mmol/L	7.3 [6.5-8.9]	7.3 [6.1-8.8]	7.4 [6.6-9.3]	7.3 [6.4-8.8]	7.4 [6.5-9.1]

Lactato-sangre, mmol/L	1.2 [0.9-2.0]	1.1 [0.7-1.4]	1.8 [1.0-3.1]*	1.1 [0.8-1.4]	1.4 [0.9-2.7]*
Ratio Glucosa LCR/Sangre	0.63 [0.50-0.73]	0.65 [0.55-0.73]	0.60 [0.46-0.76]	0.63 [0.56-0.74]	0.64 [0.49-0.73]
Ratio Lactate LCR/Sangre	2.06 [1.54-3.35]	2.34 [1.54-3.35]	1.81 [1.54-3.38]	1.92 [1.43-2.78]	2.30 [1.65-3.43]

Tabla 5. Time-course de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes y en los diferentes subgrupos (supervivientes vs. no supervivientes, pronóstico favorable vs. desfavorable).

		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Glucosa-LCR, mmol/L	Todos los pacientes (n=56)	4.8 [3.7-5.5]	4.9 [4.2-5.3]	4.6 [4.0-5.1]	4.4 [3.8-5.0]
	Supervivientes (n=36)	4.9 [3.7-5.2]	4.9 [4.4-5.3]	4.6 [4.1-4.9]	4.3 [4.0-5.0]
	No-supervivientes (n=20)	4.8 [3.9-5.8]	4.3 [3.9-5.4]	4.8 [3.2-5.7]	5.0 [3.3-5.1]
	PF (n=23)	4.9 [3.7-5.2]	4.9 [4.3-5.3]	4.6 [4.1-4.9]	4.4 [3.8-5.0]
	PD (n=33)	4.8 [3.7-5.5]	4.8 [4.2-5.3]	4.6 [3.9-5.2]	4.4 [3.7-5.0]
Lactato-LCR, mEq/L	Todos los pacientes (n=56)	2.8 [2.2-4.2]	2.8 [2.2-3.5]	2.7 [1.9-3.8]	2.3 [1.7-3.4]
	Supervivientes (n=36)	2.3 [2.0-3.7]	2.3 [2.1-3.1]	2.3 [1.9-3.0]	2.1 [1.6-2.8]
	No-supervivientes (n=20)	4.1 [2.9-6.0]	3.7 [2.8-5.1]	3.7 [2.5-5.6]	3.6 [2.7-5.6]
	PF (n=23)	2.2 [1.8-2.6]	2.3 [2.0-3.0]	2.3 [1.9-2.9]	2.1 [1.6-2.7]
	PD (n=33)	3.8 [2.8-5.9]	3.2 [2.3-4.0]	3.2 [2.1-4.4]	2.9 [2.0-4.7]
Ratio Glucosa/Lactato - LCR	Todos los pacientes (n=56)	1.56 [1.10-2.13]	1.73 [1.29-2.24]	1.63 [1.21-2.27]	1.80 [1.08-2.35]
	Supervivientes (n=36)	1.94 [1.35-2.34]	1.93 [1.65-2.39]	1.88 [1.48-2.36]	2.11 [1.66-2.46]
	No-supervivientes (n=20)	1.03 [0.82-1.67]	1.16 [0.85-1.80]	1.22 [0.80-1.83]	1.12 [0.77-1.64]
Ratio Glucosa/Lactato	PF (n=23)	2.12 [1.53-2.58]	2.12 [1.73-2.58]	1.87 [1.49-2.54]	2.11 [1.65-2.91]
	PD (n=33)	1.12 [0.85-1.77]	1.54 [0.96-1.98]	1.44 [1.00-2.08]	1.55 [0.93-2.19]

Tabla suplementaria 1. Diferencias en los datos de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) recopilados el primer día después de la colocación del drenaje extraventricular, de acuerdo con el uso concomitante de terapia con insulina.

	Terapia con insulina (n=46)	Sin terapia con insulina (n=10)	P Valor
Gucosa-LCR, mmol/L	4.9 [3.8-5.5]	4.7 [3.7-5]	0.078
Lactato-LCR, mmol/L	2.5 [1.9-4.2]	2.9 [2.3-4.2]	0.772
Ratio Glucosa/Lactato en LCR	1.51 [1.04-2.12]	1.85 [1.09-2.35]	0.433
Glucosa-sangre, mmol/L	7.3 [6.5-9.1]	7.3 [5.8-8.2]	0.955
Lactato-sangre, mmol/L	1.2 [0.9-2.0]	1.0 [0.8-1.9]	0.792
Ratio Glucosa-LCR/Glucosa-sangre	0.65 [0.47-0.72]	0.60 [0.58-0.74]	0.257
Ratio Lactato-LCR/Lactato-sangre	2.06 [1.54-3.43]	2.10 [1.45-3.30]	0.250

Tabla suplementaria 2. Concentraciones de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los pacientes y en diferentes subgrupos durante los 4 días posteriores a la inserción de un drenaje extraventricular.

		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Glucosa-LCR, mmol/L	Todos los pacientes (n=56)	4.8 [3.7-5.5]	4.9 [4.2-5.3]	4.6 [4.0-5.1]	4.4 [3.8-5.0]
	Supervivientes (n=36)	4.9 [3.7-5.2]	4.9 [4.4-5.3]	4.6 [4.1-4.9]	4.3 [4.0-5.0]
	No supervivientes (n=20)	4.8 [3.9-5.8]	4.3 [3.9-5.4]	4.8 [3.2-5.7]	5.0 [3.3-5.1]
	Pronóstico favorable (n=23)	4.9 [3.7-5.2]	4.9 [4.3-5.3]	4.6 [4.1-4.9]	4.4 [3.8-5.0]
	Pronóstico desfavorable (n=33)	4.8 [3.7-5.5]	4.8 [4.2-5.3]	4.6 [3.9-5.2]	4.4 [3.7-5.0]
Lactato-LCR, mEq/L	Todos los pacientes (n=56)	2.8 [2.2-4.2]	2.8 [2.2-3.5]	2.7 [1.9-3.8]	2.3 [1.7-3.4]
	Supervivientes (n=36)	2.3 [2.0-3.7]	2.3 [2.1-3.1]	2.3 [1.9-3.0]	2.1 [1.6-2.8]
	No supervivientes (n=20)	4.1 [2.9-6.0]	3.7 [2.8-5.1]	3.7 [2.5-5.6]	3.6 [2.7-5.6]
	Pronóstico favorable (n=23)	2.2 [1.8-2.6]	2.3 [2.0-3.0]	2.3 [1.9-2.9]	2.1 [1.6-2.7]
	Pronóstico desfavorable (n=33)	3.8 [2.8-5.9]	3.2 [2.3-4.0]	3.2 [2.1-4.4]	2.9 [2.0-4.7]
Ratio Glucosa/Lactato en LCR	Todos los pacientes (n=56)	1.56 [1.10-2.13]	1.73 [1.29-2.24]	1.63 [1.21-2.27]	1.80 [1.08-2.35]
	Supervivientes (n=36)	1.94 [1.35-2.34]	1.93 [1.65-2.39]	1.88 [1.48-2.36]	2.11 [1.66-2.46]
	No supervivientes (n=20)	1.03 [0.82-1.67]	1.16 [0.85-1.80]	1.22 [0.80-1.83]	1.12 [0.77-1.64]
	Pronóstico favorable (n=23)	2.12 [1.53-2.58]	2.12 [1.73-2.58]	1.87 [1.49-2.54]	2.11 [1.65-2.91]
	Pronóstico desfavorable (n=33)	1.12 [0.85-1.77]	1.54 [0.96-1.98]	1.44 [1.00-2.08]	1.55 [0.93-2.19]

Tabla suplementaria 3. Características de la población de estudio, de acuerdo con un ratio Glucosa/lactato en LCR bajo (< 0.78) o con un lactato en LCR elevado (> 3.0 mmol/L).

	Glu/Lact LCR ≤ 1.47 (n=24)	Glu/Lact LCR > 1.47 (n=32)	Lactato LCR < 3.0 mmol/L (n=30)	Lactato LCR ≥3.0 mmol/L (n=26)
Edad, años	36 [24-64]	44 [31-68]	34 [25-50]	41 [27-65]
Varones, n (%)	16 (67)	24 (75)	24 (80)	16 (61)
COMORBILIDADES				
Enfermedad cardíaca, n (%)	0 (0)	4 (12)	3 (10)	1 (4)
Hipertensión, n (%)	4 (17)	8 (25)	5 (17)	7 (27)
Diabetes, n (%)	2 (8)	3 (9)	2 (7)	3 (11)
EPOC/asma, n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (4)
Enf. Renal crónica, n (%)	1 (4)	1 (3)	0 (0)	2 (8)
Cirrosis hepática, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enf. Neurológica previa, n (%)	1 (4)	2 (6)	2 (7)	1 (4)
CARACTERÍSTICAS DEL TCE				
Caída, n (%)	9 (37)	20 (62)	17 (57)	12 (46)
Accidente de tráfico, n (%)	14 (58)	11 (34)	12 (40)	13 (50)
Otros, n (%)	1 (4)	1 (3)	1 (3)	1 (4)
Hipotensión antes del ingreso, n (%)	6 (25)	3 (9)	3 (10)	6 (23)
Hipoxemia antes del ingreso, n (%)	4 (17)	4 (12)	4 (13)	4 (15)
GCS al ingreso	4 [3-9]	7 [4-11]	7 [4-10]	4 [3-10]
Pupilas				
- No reactivas	4 (17)	6 (19)	4 (13)	6 (23)
- Sólo una reactiva	19 (79)	26 (81)	26 (87)	19 (73)
- Ambas reactivas				

	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Marshall CT-scan score	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- I	2 (9)	2 (6)	2 (7)	2 (8)
- II	5 (21)	5 (16)	4 (13)	6 (23)
- III	5 (21)	7 (22)	6 (20)	6 (23)
- IV	5 (21)	8 (25)	6 (20)	7 (27)
- V	7 (29)	10 (31)	9 (30)	8 (31)
- VI				
Hemorragia intracraneal en TAC, n (%)	20 (83)	26 (81)	25 (83)	21 (81)
Glucosa al ingreso, mmol/L	8.7 [7.4-10.6]	7.9 [6.7-10.1]	7.9 [6.7-10.2]	8.7 [7.2-10.1]
Hemoglobina al ingreso, g/dL	10.6 [9.0-13.0]	12.4 [9.7-14.4]	12.4 [9.8-14.2]	11.0 [8.7-13.1]
ISS score	50 [36-57]	41 [34-57]	42 [36-57]	46 [32-57]
DURANTE ESTANCIA EN UCI				
Nutrición enteral, n (%)	9 (37)	8 (25)	8 (27)	9 (35)
Nutrición parenteral, n (%)	15 (62)	24 (75)	22 (73)	17 (65)
Terapia con insulina, n (%)	21 (87)	25 (78)	24 (80)	22 (85)
Infecciones, n (%)	14 (36)	25 (78)	26 (87)	13 (50) *
Ventriculitis, n (%)	3 (12)	5 (16)	6 (20)	2 (8)
Shock, n (%)	3 (12)	2 (6)	3 (10)	2 (8)
Hidrocefalia, n (%)	1 (4)	2 (6)	1 (3)	2 (8)
Hipertensión intracraneal, n (%)	17 (71)	22 (69)	21 (70)	18 (69)
Convulsiones, n (%)	7 (29)	11 (34)	10 (33)	8 (31)
Hiponatremia, n (%)	9 (38)	14 (44)	13 (43)	10 (38)

Fiebre, n (%)	15 (62)	28 (88) *	28 (93)	15 (58)
DATOS EL DÍA 1 TRAS COLOCACIÓN DEL DVE				
Temperatura, C°	37.3 [35.1-37.9]	37.2 [36.4-37.9]	37.5 [36.7-38.0]	37.0 [34.6-37.7]
Presión Arterial Media, mmHg	94 [79-103]	98 [89-109]	96 [87-106]	95 [82-105] *
Presión Intracranial, mmHg	14 [9-20]	13 [9-20]	13 [9-19]	14 [8-21]
Presión de perfusión Cerebral, mmHg	75 [64-93]	81 [72-97]	79 [70-97]	78 [67-96]
Glóbulos rojos-LCR, n/μl	100 [57-159]	109 [57-208]	100 [62-213]	110 [47-150]
Glóbulos blancos-LCR, n/μl	25 [12-45]	36 [18-55]	33 [15-54]	26 [16-46]
Proteínas-LCR, mg/dl	86 [42-219]	42 [12-67] *	42 [12-66]	83 [37-233] *
Glucosa-LCR, mmol/L	4.7 [3.4-5.3]	4.9 [4.0-5.5]	4.7 [3.6-5.3]	4.9 [4.1-5.7]
Lactato-LCR, mmol/L	4.6 [3.8-6.1]	2.3 [2.0-2.6] *	-	-
Ratio Glucosa/Lactato en LCR	-	-	2.1 [1.8-2.5]	1.1 [0.8-1.4]
Glucosa-sangre, mmol/L	7.7 [6.5-9.2]	7.3 [6.4-8.9]	7.4 [6.3-8.8]	7.5 [6.5-9.1]
Lactato-sangre, mmol/L	1.6 [0.9-3.3]	1.0 [0.8-1.4] *	1.0 [0.8-1.4]	1.6 [1.1-3.3] *
Ratio Glucosa LCR/Sangre	0.6 [0.5-0.7]	0.6 [0.5-0.8]	0.6 [0.5-0.7]	0.6 [0.5-0.7]
Ratio Lactato LCR/Sangre	2.5 [1.7-3.9]	1.9 [1.5-2.9] *	1.9 [1.4-3.0]	2.6 [1.6-3.9] *

* $p < 0.05$ para $Glu/Lact\ LCR \leq 1.47$ vs. $Glu/Lact\ LCR > 1.47$ o $Lactato-LCR < 3.0$ mmol/L vs. $Lactato-LCR \geq 3.0$ mmol/L (análisis univariante)

Legendas de las figuras

Figura 5: Correlación entre las concentraciones de glucosa (izda) y lactato (dcha) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre.

Figura 6: Time-course del ratio glucosa/lactato (A) en líquido cefalorraquídeo (LCR), glucosa en LCR (B) o lactato en LCR (C), según el pronóstico neurológico (PF = favorable, PD = desfavorable) o la mortalidad hospitalaria. La p valor presentada en cada figura representa el análisis two-way ANOVA. * = $p < 0.05$ with *post hoc* Bonferroni analysis.

Figure 7: Receiver operating curve (ROC) para el lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) (izda, AUC 0.89 [CI 95% 0.89-0.97; $p < 0.001$]) o para el ratio glucosa/lactato en LCR (dcha, AUC 0.78 [CI 95% 0.65-0.91; $p < 0.001$]) para predecir el pronóstico desfavorable a largo plazo o la mortalidad hospitalaria, respectivamente.

Figura 5.

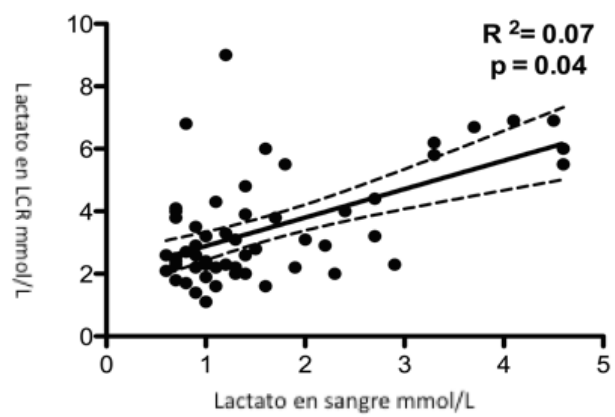
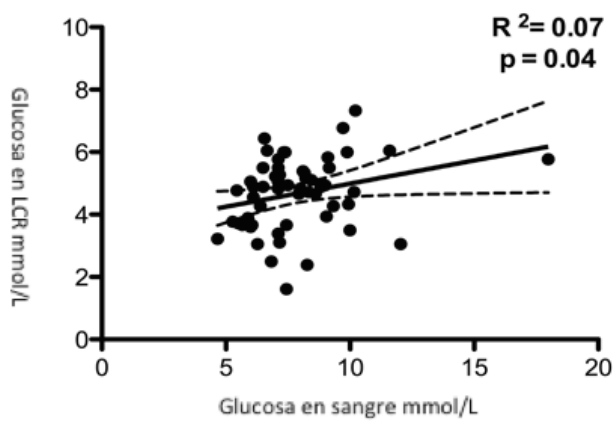


Figura 6.

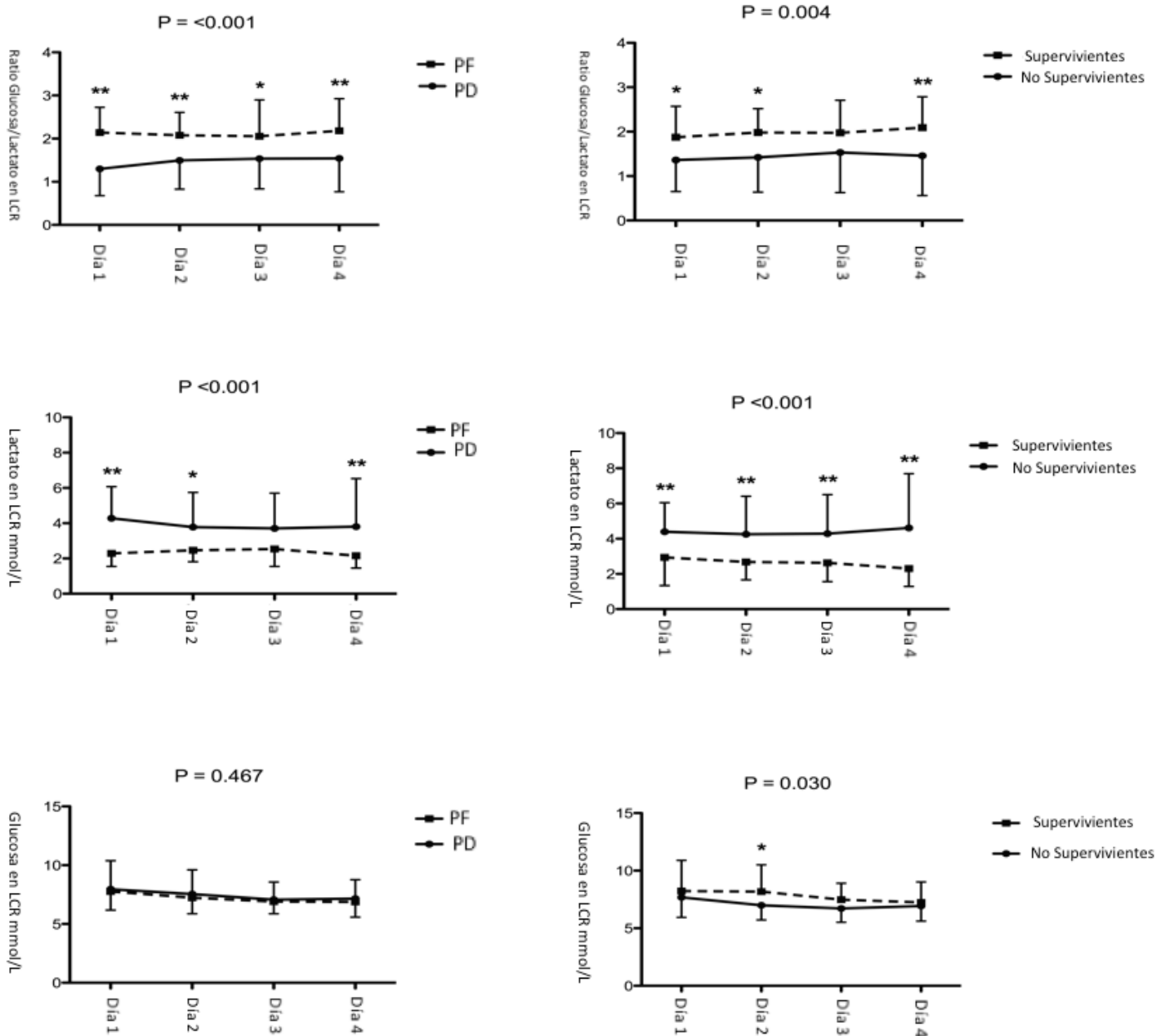
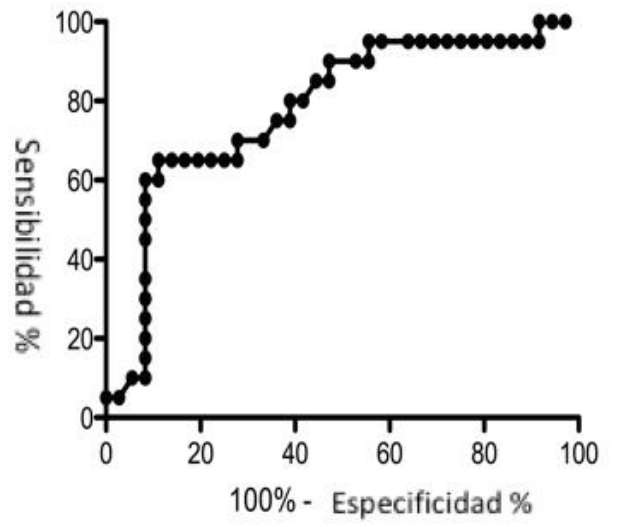
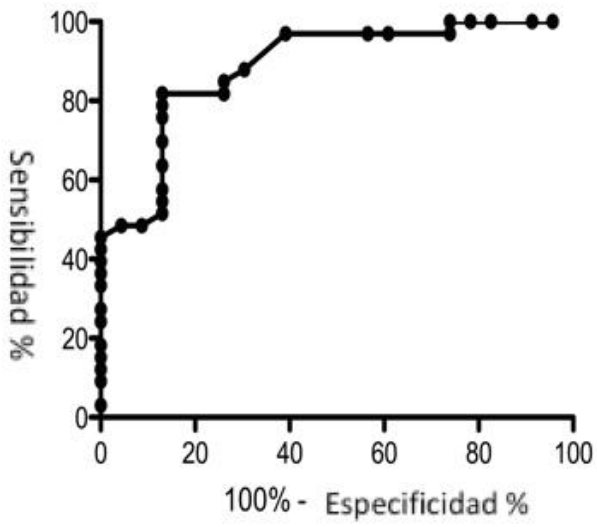


Figura 7.



DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El objetivo primario de nuestro estudio fue analizar la relación existente entre los niveles de glucosa y lactato medidos en LCR con los niveles de glucosa y lactato en sangre, y su relación con la severidad y el pronóstico del TCE. En este sentido, hemos observado que los niveles cerebrales de glucosa y lactato se correlacionan con las concentraciones sistémicas.

Asimismo, en cuanto al objetivo secundario, analizar la probable influencia o no de la IT sobre los valores de los parámetros establecidos en el objetivo primario, se ha podido concluir que la insulino terapia, dentro de los rangos de glucosa utilizados en nuestro hospital, no influyó los niveles de glucosa.

Finalmente, en lo referente a la relación con el pronóstico del paciente y la severidad del TCE, se ha observado que un ratio glucosa/lactato en LCR bajo y unos niveles de lactato en LCR elevados fueron los mejores predictores de mal pronóstico en nuestra población de pacientes.

La respuesta metabólica sistémica inicial al trauma y/o daño cerebral incluye la llamada “hiperglucemia de estrés”, la cual es probablemente un marcador de la severidad de la lesión⁹⁷. A pesar de la asociación entre los niveles elevados de glucosa durante la estancia hospitalaria y el incremento de mortalidad en el paciente crítico, la IT para el manejo de la hiperglucemia no ha demostrado mejorar el pronóstico neurológico en pacientes con daño cerebral, al menos cuando en el grupo de pacientes control no se permite la hiperglucemia severa^{63,98,99}. Como en los estudios existentes que evalúan las concentraciones cerebrales de glucosa mediante el uso de la MCD, observamos que los niveles de glucosa en LCR son dependientes del aporte sistémico. A pesar de ello, esto se observó también en los pacientes que no llevaron IT.

Dado que el aporte de glucosa al cerebro es dependiente de la insulina, pero depende de transportadores localizados en los capilares y la barrera hemato-encefálica (BHE), podemos especular que los niveles sanguíneos de glucosa son de particular interés en los pacientes con TCE, independientemente del uso de terapias específicas para modularlos. Estudios previos mediante MCD demostraron que un control estricto

de los niveles de glucosa sistémicos (4.4-6.7 mmol/L) se asocia con un incremento de la prevalencia de neuroglucopenia y crisis metabólicas, como sugiere el incremento en el ratio lactato/piruvato, comparado con un rango de niveles glucémicos en sangre menos restrictivo (6.8-10.0 mmol/L)^{54,60}. Dado que todos los pacientes incluidos en este estudio presentaron niveles de glucosa en sangre superiores a 6 mmol/L (108 mg/dl) ya sea con o sin IT, no se pudieron evaluar las concentraciones de glucosa y lactato en LCR en este subgrupo de pacientes en particular. Por supuesto, continuamos sin tener datos fiables para evaluar si los niveles de glucosa en LCR se correlacionan con las concentraciones de glucosa medidas mediante MCD y cómo la monitorización de estos niveles podría ser de ayuda para ajustar mejor la IT en los pacientes con TCE.

En este estudio, los niveles de glucosa en LCR fueron similares entre los pacientes supervivientes y los no supervivientes y no se encontró asociación con el pronóstico neurológico. Si unos niveles de glucosa en sangre de alrededor de 6 mmol/L serían lo suficientemente adecuados para mantener el metabolismo del tejido cerebral durante la fase precoz tras el TCE severo o si la glucosa en LCR no es lo suficientemente sensible a la insulina, son preguntas que precisan ser contestadas en futuros estudios.

El pequeño número de pacientes incluido en nuestra cohorte podría haber limitado el poder del análisis estadístico. Kurtz et al. demostraron que un ratio glucosa cerebral/glucosa sanguínea reducido puede inducir un distrés metabólico cerebral y un incremento en la mortalidad tras el daño cerebral severo⁸⁷. Los niveles cerebrales de glucosa parecieron estar más relacionados con los ratios glucosa cerebral/glucosa sanguínea que con los niveles absolutos de glucosa en sangre, lo que implica un transporte de glucosa alterado como potencial causa principal de la neuroglucopenia. El análisis de la glucosa en LCR y MCD en una mayor cohorte de pacientes heterogéneos con TCE estaría justificado para entender mejor el impacto de los niveles cerebrales de glucosa sobre el pronóstico de estos pacientes.

Igual que la hiperglucemia inicial, unos niveles de lactato en sangre elevados son un hallazgo frecuente en el paciente crítico, principalmente debido a la hipoperfusión tisular, la hiperglicolisis o la estimulación adrenérgica¹⁰⁰. Observamos que solo el lactato en LCR y el ratio glucosa/lactato en LCR fueron factores independientes asociados con

un peor pronóstico. Algunos estudios pequeños han comparado la evolución de las concentraciones de lactato en LCR en la fase aguda tras el TCE con el pronóstico de los pacientes. En un estudio experimental¹⁰¹, los niveles elevados de lactato a nivel cerebral fueron considerados secundarios al grado de lesión cerebral y al metabolismo cerebral alterado sin limitaciones en el sustrato energético cerebral (niveles de glucosa normales). Una potencial explicación para este hallazgo es la disfunción mitocondrial post-TCE que puede resultar en una sobreproducción de lactato junto con un aclaramiento vía los plexos coroideos disminuido del lactato producido por el tejido cerebral lesionado¹⁰². Más recientemente, Sala et al. demostraron que más del 40% de las muestras de MCD cerebral en pacientes con TCE presentaban niveles cerebrales de lactato elevados (>4 mmol/L), y estos niveles estaban predominantemente asociados con una situación de hiperglicolisis y una oxigenación o perfusión cerebral normal, lo cual sugiere una liberación de lactato cerebral extracelular predominantemente no isquémica tras el TCE⁴⁷.

Se ha visto, que los primeros 6 días tras el TCE moderado o severo, la CMRO₂ y los niveles arteriales de lactato son los predictores más potentes de pronóstico neurológico. Aun así, el hallazgo frecuente de absorción de lactato cerebral con solo una elevación moderada de los niveles de lactato en sangre arterial en el paciente con pronóstico favorable sugiere que la capacidad del cerebro para usar el lactato como fuente de energía podría ser otro factor pronóstico clave en la predicción del pronóstico de estos pacientes²⁰.

De nuestros hallazgos podemos hipotetizar que:

- a. Los niveles elevados de lactato se asocian con un peor pronóstico, ya que podrían ser un reflejo del distrés metabólico cerebral.
- b. Un ratio glucosa/lactato bajo puede representar tanto un estado hiperglicolítico como un metabolismo anaerobio, lo cual no se ha podido caracterizar mejor debido a la falta de valoración del piruvato en este estudio. Teniendo en cuenta que un ratio glucosa/lactato bajo se asoció con un peor pronóstico, podríamos considerar este hallazgo como un marcador de insuficiente disponibilidad de sustrato energético (hipoxia tisular o hipoperfusión) más que como una

liberación de lactato de origen no isquémico, la cual se ha visto que se trata de un marcador de potencial recuperación.

1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta numerosas limitaciones. Lo primero, el diseño retrospectivo del mismo, el pequeño tamaño de la cohorte a estudio y la falta de intervenciones específicas que podrían limitar la generalización de estos hallazgos, así como la interpretación de los niveles de glucosa y lactato en este sentido.

Segundo, solo se consideró una medida al día, mientras que los estudios con MCD habitualmente evalúan el metabolismo cerebral de forma horaria durante varios días. Si los cambios en los metabolitos medidos en LCR son comparables con los datos obtenidos mediante MCD y qué rangos o niveles “normales” deberían utilizarse en estos casos, queda pendiente de definir.

Tercero, no se utilizó un protocolo específico para el manejo del paciente con TCE y no podemos explicar los riesgos relacionados con el manejo de los pacientes y las decisiones tomadas para la limitación de las terapias de soporte vital en el análisis de los factores pronóstico.

Cuarto, los datos obtenidos del LCR podrían estar alterados por ciertos factores, incluida la cirugía, la neuro-inflamación y las alteraciones de la BHE, los cuales no fueron tenidos en cuenta en el análisis.

CONCLUSIONS

VI. CONCLUSIONS

- As for studies using microdialysis, cerebral glucose and lactate levels correlated with systemic concentrations. Low CSF glucose/lactate ratio and high CSF lactate levels were independent predictors of poor outcome in these patients.
- CSF glucose levels are correlated with systemic concentrations, which confirms that one the main determinant of cerebral glucose availability is systemic supply.
- The brain glucose levels were more closely related to brain/serum glucose ratios than to absolute serum glucose levels implicating impaired glucose transport as potentially important cause of neuroglycopenia.
- Only the CSF lactate and the CSF glucose/lactate ratio were independent factors associated with poor outcomes.
- In summary, monitoring of CSF glucose and lactate levels could provide relevant prognostic findings in TBI patients.

1. PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente continuamos sin tener datos fiables para evaluar si los niveles de glucosa en LCR se correlacionan con las concentraciones de glucosa medidas mediante MCD y cómo la monitorización de estos niveles podría ser de ayuda para ajustar mejor la IT en los pacientes con TCE. Con lo cual una línea interesante de estudio en estos pacientes sería evaluar la correlación entre las concentraciones de glucosa y lactato cerebral medidas en LCR y mediante MCD, de forma que se pudieran extrapolar los resultados de cara a utilizar la medición de los valores de ambos metabolitos en LCR (técnica fácil y accesible) para realizar una evaluación del pronóstico de estos pacientes y mejorar el manejo de los mismos permitiendo un ajuste más óptimo de la insulino terapia y niveles de glucemia.

Así mismo, sería interesante también la realización de futuros estudios que permitan evaluar los niveles de glucosa en sangre óptimos para mantener el metabolismo del tejido cerebral durante la fase precoz tras el TCE severo. Además de estudiar si la glucosa en LCR es o no lo suficientemente sensible a la insulina.

La realización de estudios sobre una mayor cohorte de pacientes heterogéneos con TCE que nos permita entender mejor el impacto de los niveles cerebrales de glucosa sobre el pronóstico y su correlación con los ratios glucosa cerebral/glucosa sanguínea y con los niveles absolutos de glucosa en sangre sería otra línea interesante de investigación de cara al futuro.

En cuanto a los niveles de lactato, en nuestro estudio observamos que solo el lactato en LCR y el ratio glucosa/lactato en LCR fueron factores independientes asociados con un peor pronóstico; sería interesante comparar la evolución de las concentraciones de lactato en LCR en la fase aguda tras el TCE con el pronóstico de los pacientes y si los niveles elevados de lactato en LCR se asocian con una situación de hiperglicolisis y una oxigenación o perfusión cerebral normal, sugiriendo una liberación de lactato cerebral extracelular predominantemente no isquémica tras el TCE.

En este sentido, el estudio del lactato como fuente de energía cerebral alternativa podría ser otro punto clave en la predicción del pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kou Z, Gattu R, Kobeissy F et al. Combining Biochemical and Imaging Markers to Improve Diagnosis and Characterization of Mild Traumatic Brain Injury in the Acute Setting: Results from a Pilot Study. PLoS One 2013;8:e80296
2. Glushakova OY, Johnson D, Hayes RL. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. J Neurotrauma. 2014;31:1180-93.
3. Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K, et al. Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995-2009. J Safety Res 2012;43:299-307.
4. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. NeuroRehabilitation 2007;22:341-53.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
6. Forde CT, Karri SK, Young AM, Ogilvy CS. Predictive markers in traumatic brain injury: opportunities for a serum biosignature. Br J Neurosurg 2014;28:8-15.
7. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010.
8. Carroll L, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado V. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the who collaborating center task force on mild traumatic brain injury. J Rehabil Med 2004;43,Suppl:113-25.
9. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil 2010;91:1637-40.

10. Steudel WI, Cortbus F, Schwerdtfeger K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany - trends and the impact of the reunification. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:231-42.
11. McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj* 2013;27:31-40.
12. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, Mizra K, Sonnad SS. 150 Years of Treating Severe Traumatic Brain Injury: a Systematic Review of Progress in Mortality. *J Neurotrauma* 2010;27:1343-53.
13. Rosenfeld J V, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet* 2012;380:1088-98.
14. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
15. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *J Neurosurg* 1983;59:276-84.
16. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol* 2008;7:728-41.
17. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G, M et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. *Crit Care* 2015;19:186.
18. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75:S59-66.
19. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:287-93.
20. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-1250.

21. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain* 2011;134:484-94.
22. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 2004;30:2166-9.
23. Goodman JC, Robertson CS. Microdialysis: is it ready for prime time? *Curr Opin Crit Care* 2009;15:110-7.
24. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 2004;32:1384-90.
25. Hillered L, Vespa PM, Hovda DA. Translational neurochemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral microdialysis. *J Neurotrauma* 2005;22:3-41.
26. Rostami E. Glucose and the injured brain-monitored in the neurointensive care unit. *Front Neurol.* 2014;5:91.
27. Plum F et al. Estupor y coma. 2ª ed. México, El Manual Moderno, 1999:15–51, 101–113, 118–132.
28. Merino MA, Sahuquillo J, Borrull A, Poca MA, Riveiro M, Expósito L. [Is lactate a good indicator of brain tissue hypoxia in the acute phase of traumatic brain injury? Results of a pilot study in 21 patients]. *Neurocirugia (Astur).* 2010;21:289-301.
29. Rubiano A et al. Neurotrauma y neurointensivismo. 1ª ed. Bogotá, Distribuna 2007:33–76.
30. Suárez JI et al. Critical care neurology and neurosurgery. 1ª ed. Nueva Jersey, Human Press 2004:23–89.
31. Scheinberg P, Stead ea. the cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. *J Clin Invest* 1949;28:1163-71.

32. Scheinberg P, Bourne B, Reinmuth O.M. Human cerebral lactate and pyruvate extraction. Control subjects. *Arch Neurol*;12:246-250.
33. Sokoloff L. Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med* 1973;24:271-80.
34. Dienel GA, Hertz L. Glucose and lactate metabolism during brain activation. *J Neurosci Res* 2001;66:824-38.
35. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-50.
36. Glenn TC, Martin NA, Horning MA, et al. Lactate: brain fuel in human traumatic brain injury: a comparison with normal healthy control subjects. *J Neurotrauma* 2015;32:820-32.
37. P J Magistretti, L Pellerin. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 354:1155–1163.
38. Smith D, Pernet A, Hallett WA, et al. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:658–664.
39. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2010;30:13983–13991.
40. Van Hall G, Stromstad M, Rasmussen P, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:1121–1129.
41. Rasmussen P, Wyss MT, Lundby C. Cerebral glucose and lactate consumption during cerebral activation by physical activity in humans. *FASEB J* 2011;25:2865–2873.
42. Maran A, Cranston I, Lomas J, et al. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994;343:16–20.

43. Maran A, Crepaldi C, Trupiani S, et al. Brain function rescue effect of lactate following hypoglycaemia is not an adaptation process in both normal and type I diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;43:733–741.
44. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron* 2012;75:762-77.
45. Hyder F, Rothman DL, Bennett MR. Cortical energy demands of signaling and nonsignaling components in brain are conserved across mammalian species and activity levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3549-54.
46. Gallagher CN, Carpenter KL, Grice P, et al. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study. *Brain* 2009;132:2839–2849.
47. Sala N, Suys T, Zerlauth JB, et al. Cerebral extracellular lactate increase is predominantly nonischemic in patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1815–1822.
48. Nielsen TH, Olsen NV, Toft P, Nordström CH. Cerebral energy metabolism during mitochondrial dysfunction induced by cyanide in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:793–801.
49. Carre E, Ogier M, Boret H, Montcriol A, Bourdon L, Jean-Jacques R. Metabolic crisis in severely head-injured patients: is ischemia just the tip of the iceberg? *Front Neurol* 2013;4:146.
50. 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* 2006;12:112–118.
51. Nordström CH, Nielsen TH, Jacobsen A. Techniques and strategies in neurocritical care originating from southern Scandinavia. *J Rehabil Med* 2013;45:710–717.
52. Hillered L, Enblad P. Nonischemic energy metabolic crisis in acute brain injury. *Crit Care Med* 2008;36:2952–2953.

53. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 2011;14:724-38.
54. Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluderi M, Colombo A, Stocchetti N. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control. *Crit Care Med* 2012;40:1785-91.
55. Zygun DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al. Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004;55:877-81.
56. Diaz-Parejo P, Ståhl N, Xu W, Reinstrup P, Ungerstedt U, Nordström CH. Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 2003;29:544-50.
57. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
58. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
59. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-61.
60. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, 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.
61. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-7.
62. Strong AJ, Hartings JA, Dreier JP. Cortical spreading depression: an adverse but treatable factor in intensive care? *Curr Opin Crit Care* 2007;13:126-33.
63. NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group, Finfer S,

- Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med* 2015;41:1037-47.
64. NICE-SUGAR study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2009;360:1283-97.
65. Bouzier AK, Thiaudiere E, Biran M, Rouland R, Canioni P, Merle M. The metabolism of [3-(13)C]lactate in the rat brain is specific of a pyruvate carboxylase-deprived compartment. *J Neurochem* 2000;75:480-6.
66. Bouzier-Sore AK, Voisin P, Bouchaud V, Bezancon E, Franconi JM, Pellerin L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. *Eur J Neurosci*. 2006;24:1687-94.
67. Schurr A, Gozal E. Aerobic production and utilization of lactate satisfy increased energy demands upon neuronal activation in hippocampal slices and provide neuroprotection against oxidative stress. *Front Pharmacol* 2012;2:96.
68. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* 2007;55:1251-62.
69. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1152–1166.
70. Zhang Y, Kuang Y, Xu K, et al. Ketosis proportionately spares glucose utilization in brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1307–1311.
71. Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, et al. Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte–neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci* 1998;20:291–299.
72. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, et al. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 1997;744:105–111.

73. Cater HL, Chandratheva A, Benham CD, et al. Lactate and glucose as energy substrates during, and after, oxygen deprivation in rat hippocampal acute and cultured slices. *J Neurochem* 2003;87:1381–1390.
74. Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:1418–1421.
75. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, et al. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241–251.
76. Chen T, Qian YZ, Rice A, et al. Brain lactate uptake increases at the site of impact after traumatic brain injury. *Brain Res* 2000;861:281–287.
77. Gordon GR, Choi HB, Rungta RL, et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature* 2008;456:745–749.
78. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, et al. Astrocyte–neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell* 2011;144:810–823
79. Rinholm JE, Hamilton NB, Kessaris N, et al. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J Neurosci* 2011;31:538–548.
80. Ros J, Pecinska N, Alessandri B, et al. Lactate reduces glutamate-induced neurotoxicity in rat cortex. *J Neurosci Res* 2001;66:790–794.
81. Rice AC, Zsoldos R, Chen T, et al. Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 2002;928:156–159.
82. Holloway R, Zhou Z, Harvey HB, et al. Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:919–927.
83. Yamazaki Y, Harada S, Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. *Brain Res* 2012;1489:113–20.

84. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:763–774.
85. Quintard H, Patet C, Zerlauth JB, et al. Improvement of Neuroenergetics by Hypertonic Lactate Therapy in Patients with Traumatic Brain Injury Is Dependent on Baseline Cerebral Lactate/Pyruvate Ratio. *J Neurotrauma* 2016;33:681-7.
86. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M. Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:31.
87. Kurtz P, Claassen J, Schmidt JM, et al. Reduced brain/serum glucose ratios predict cerebral metabolic distress and mortality after severe brain injury. *Neurocrit Care*. 2013;19:311-9.
88. Nordström CH. Cerebral energy metabolism and microdialysis in neurocritical care. *Childs Nerv Syst* 2010;26:465–472.
89. Asgari S, Vespa P, Hu X. Is there any association between cerebral vasoconstriction/vasodilatation and microdialysis Lactate to Pyruvate ratio increase? *Neurocrit Care* 2013;19:56-64.
90. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg*. 2001;136:1118-23.
91. Tisdall MM, Smith M. Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth* 2006;97:18-25.
92. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28:897–916.
93. Nakanishi H, Cruz NF, Adachi K, Sokoloff L, Dienel GA. Influence of glucose supply and demand on determination of brain glucose content with labeled methylglucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:439–449.

94. Stephenson KN, Croxen RL, El-Barbary A, Fenstermacher JD, Haspel HC. Inhibition of glucose transport and direct interactions with type 1 facilitative glucose transporter (GLUT-1) by etomidate, ketamine, and propofol: a comparison with barbiturates. *Biochem Pharmacol* 2000;60:651–659.
95. Haspel HC, Stephenson KN, Davies-Hill T, et al. Effects of barbiturates on facilitative glucose transporters are pharmacologically specific and isoform selective. *J Membr Biol* 1999;169:45–53.
96. Marmarou A, Lu J, Butcher I, et al. IMPACT Database of Traumatic Brain Injury: Design and Description. *J Neurotrauma* 2007;24:239-50.
97. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care* 2013;17:305.
98. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
99. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
100. Ho KM, Lan NS2, Williams TA, et al. A comparison of prognostic significance of strong ion gap (SIG) with other acid-base markers in the critically ill: a cohort study. *J Intensive Care* 2016;4:43.
101. Yang MS, DeWitt DS, Becker DP, Hayes RL. Regional brain metabolite levels following mild experimental head injury in the cat. *J Neurosurg* 1985;63:617-21.
102. DeSalles AA, Kontos HA, Becker DP, et al. Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J Neurosurg* 1986;65:615-24.

ANEXOS

Publicaciones

**ABSTRACT PRESENTADO EN EL CONGRESO EUROPEO DE MEDICINA INTENSIVA
(EUROPEAN SOCIETY INTENSIVE CARE MEETING (ESICM) 29TH ANUAL CONGRESS).
MILAN, ITALY. 1-5 OCTOBER 2016.**



MEETING ABSTRACTS

Open Access

ESICM LIVES 2016: part two



Milan, Italy. 1–5 October 2016

Published: 29 September 2016

About this supplement

These abstracts have been published as part of *Intensive Care Medicine Experimental* Volume 4 Suppl 1, 2016. The full contents of the supplement are available online at <http://icm-experimental.springeropen.com/articles/supplements/volume-3-supplement-1>. Please note that this is part 2 of 3.

A718**Cerebrospinal fluid glucose and lactate concentrations after traumatic brain injury**

A. Lozano¹, O. Lheureux¹, R. Badenes², J.-L. Vincent¹, J. Creteur¹, F.S. Taccone¹

¹Erasme Hospital, Intensive Care, Brussels, Belgium; ²Hospital Clínico de Valencia, Anesthesia and Intensive Care, Valencia, Spain

Correspondence: A. Lozano - Erasme Hospital, Intensive Care, Brussels, Belgium

Intensive Care Medicine Experimental 2016, **4(Suppl 1):A718**

Introduction: In patients with traumatic brain injury (TBI), monitoring of brain metabolism using micro dialysis revealed that a decrease in brain glucose concentrations and an increase in lactate levels were markers of cellular alterations. However, such catheters are not used routinely. Few data are available on glucose and lactate concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) of these patients.

Objectives: Determine the relationship between glucose and lactate concentrations in CSF and arterial blood and the CSF glucose/lactate ratio and its correlation with outcome in severe TBI.

Methods: We reviewed data from all patients admitted to a 35-bed medico-surgical ICU following TBI over a 4-year period (2011–2014). Inclusion criteria were: a) age >18 years; b) presence of an external ventricular drain (EVD) for intracranial pressure monitoring; c) daily analysis of CSF including glucose concentrations for at least 4 consecutive days; d) concomitant measurements of blood glucose/lactate concentrations. Demographics and clinical characteristics were recorded on admission as was the need for continuous insulin therapy (IT; target glucose levels: 110–150 mg/dL) and 3-month neurological outcome (unfavourable outcome was defined as an extended Glasgow Outcome Scale of 1–4).

Results: Of 151 patients TBI patients who needed an EVD, 56 met the inclusion criteria (median age: 37 [26–59] years; male: 40). Most EVDs were placed on the day of ICU admission and they were maintained for 10 [6–14] days. Median Glasgow Coma Scale (GCS) on admission was 7 [3–10] and most initial CT-scans were classified as V or VI in the Marshall score (54/57). Twenty (36 %) patients died during the ICU stay and 23 (41 %) had a favourable neurological outcome. Patients who received IT (n=47) on the first day of EVD monitoring had similar blood and CSF glucose concentrations than those who did not (n=9). CSF and blood glucose levels were similar in survivors and non-survivors, but non-survivors had higher CSF lactate levels (4.2 [2.9-6.0] vs. 2.4 [2.0-3.7] mmol/L; p=0.003) and blood lactate levels (1.8 [1.1-2.8] vs. 1.1 [0.8-1.5] mmol/L; p=0.03) on the first CSF analysis. The CSF glucose/lactate ratio was lower in the non-survivors than in the survivors (1.0 [0.8-1.7] vs. 1.9 [1.4-2.4]; p=0.008). Similar results were found when patients with an unfavourable neurological outcome were compared with the other patients.

Conclusions: Non-surviving patients after TBI have initially higher CSF lactate levels and a lower CSF glucose/lactate ratio than survivors. These observations suggest a more profound metabolic brain distress in the non-survivors, who may benefit from an alternative energetic substrate to glucose.

**PRESENTADO COMO COMUNICACIÓN ORAL EN EL XVII SIMPOSIUM INTERNACIONAL
DE NEUROMONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE NEUROCRÍTICO.
CONGRESO PIC BARCELONA, 15-19 NOVIEMBRE 2016.**



Certificado

Angels Lozano, Fabio S Taccone, Rafael Badenes, Armando Maruenda

Han participado mediante la presentación de la comunicación oral:

Niveles de Glucosa y Lactato en el Líquido Cefalorraquídeo tras Traumatismo Craneoencefálico Grave

En el "XVII Simposium internacional de neuromonitorización y tratamiento del paciente neurocrítico"
Reconocido de Interés Sanitario por el Institut d'Estudis de la Salut del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya

Celebrado en Barcelona del 15 al 19 de noviembre de 2016

 Juan Sahuquillo Jefe de Servicio Neurocirugía Profesor TU UAB	 Marcelino Báguena Jefe de Servicio UCI Neurotraumatología	 M. Antònia Poca Médica Adjunta Neurocirugía Profesora Asociada UAB
---	--	--

Barcelona, 19 de noviembre de 2016

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL EN EL XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANESTESIA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR (SEDAR). ALICANTE, 4-6 MAYO 2017.



Cod. Pres. O-102

MARIA TERESA IBAÑEZ MARTI

Presidenta del XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor

CERTIFICA

Que los Dres.:

A. Lozano, F.S. Taccone, R. Badenes, A. Maruenda, F. Serralta, F.J. Belda

han presentado la Comunicación tipo **ORAL** titulada

NIVELES DE GLUCOSA Y LACTATO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO TRAS EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

en el **XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor** celebrado en Alicante, del 4 al 6 de Mayo de 2017.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo la presente

CERTIFICACIÓN

En Alicante, a 6 de mayo de 2017

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Dra. Maria Teresa Ibañez Martí
Presidenta del Comité Organizador
XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEDAR

ARTÍCULO PUBLICADO EN JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY, 2020.

J Neurosurg Anesthesiol. 2020 Apr;32(2):162-169.

J Neurosurg Anesthesiol. 2020 Apr;32(2):162-169. doi: 10.1097/ANA.0000000000000582.

Glucose and Lactate Concentrations in Cerebrospinal Fluid After Traumatic Brain Injury.

Lozano A^{1,2}, Franchi F^{1,3}, Seastres RJ⁴, Oddo M⁵, Lheureux O¹, Badenes R², Scolletta S³, Vincent JL¹, Creteur J¹, Taccone FS¹.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Studies in which brain metabolism has been monitored using microdialysis have indicated decreases in cerebral glucose concentration and increases in lactate concentration in patients with traumatic brain injury (TBI). However, few data are available on glucose and lactate concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) of TBI patients. This study investigates the relationship between CSF glucose and lactate concentrations and outcomes after TBI.

METHODS: Consecutive adult (>18 y) TBI patients were admitted to our 35-bed medicosurgical between 2011 and 2014 and were included in the study if they met the following inclusion criteria: presence of an external ventricular drain (EVD) for intracranial pressure monitoring, daily analysis of CSF glucose and lactate concentrations for 4 consecutive days, and concomitant measurements of blood glucose/lactate concentrations. Neurological outcome was assessed at 3 months using the extended Glasgow Outcome Scale (GOS), and unfavorable outcome defined as a GOS 1 to 4.

RESULTS: Of 151 TBI patients who had an EVD, 56 met the inclusion criteria. Most EVDs were placed on the day of intensive care unit admission, and maintained for 10 (interquartile range: 6 to 14) days. On day 1, there was a weak but significant correlation between blood and CSF glucose concentrations ($R=0.07$, $P=0.04$), and a greater correlation between blood and CSF lactate ($R=0.32$, $P<0.001$). In multivariable analysis, day 1 CSF glucose/lactate ratio was independently associated with mortality (odds ratio: 0.22, 95% confidence interval: 0.08-0.61; $P=0.003$), and day 1 CSF lactate concentration with unfavorable outcome (odds ratio: 4.86; 95% confidence interval: 1.86-12.67; $P=0.001$).

CONCLUSIONS: Low CSF glucose/lactate ratio is observed in nonsurvivors after severe TBI and may have prognostic value.

PMID: 30893283 DOI: 10.1097/ANA.0000000000000582

Glucose and Lactate Concentrations in Cerebrospinal Fluid After Traumatic Brain Injury

Angels Lozano, MD,*† Federico Franchi, MD,*‡ Ramon J. Seastres, MD,§ Mauro Oddo, MD,||
Olivier Lheureux, MD,* Rafael Badenes, MD, PhD,† Sabino Scolletta, MD,‡
Jean-Louis Vincent, MD, PhD,* Jacques Creteur, MD, PhD,* and Fabio S. Taccone, MD, PhD*

Background: Studies in which brain metabolism has been monitored using microdialysis have indicated decreases in cerebral glucose concentration and increases in lactate concentration in patients with traumatic brain injury (TBI). However, few data are available on glucose and lactate concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) of TBI patients. This study investigates the relationship between CSF glucose and lactate concentrations and outcomes after TBI.

Methods: Consecutive adult (> 18 y) TBI patients were admitted to our 35-bed medicosurgical between 2011 and 2014 and were included in the study if they met the following inclusion criteria: presence of an external ventricular drain (EVD) for intracranial pressure monitoring, daily analysis of CSF glucose and lactate concentrations for 4 consecutive days, and concomitant measurements of blood glucose/lactate concentrations. Neurological outcome was assessed at 3 months using the extended Glasgow Outcome Scale (GOS), and unfavorable outcome defined as a GOS 1 to 4.

Results: Of 151 TBI patients who had an EVD, 56 met the inclusion criteria. Most EVDs were placed on the day of intensive

care unit admission, and maintained for 10 (interquartile range: 6 to 14) days. On day 1, there was a weak but significant correlation between blood and CSF glucose concentrations ($R^2=0.07$, $P=0.04$), and a greater correlation between blood and CSF lactate ($R^2=0.32$, $P<0.001$). In multivariable analysis, day 1 CSF glucose/lactate ratio was independently associated with mortality (odds ratio: 0.22, 95% confidence interval: 0.08-0.61; $P=0.003$), and day 1 CSF lactate concentration with unfavorable outcome (odds ratio: 4.86; 95% confidence interval: 1.86-12.67; $P=0.001$).

Conclusions: Low CSF glucose/lactate ratio is observed in non-survivors after severe TBI and may have prognostic value.

Key Words: brain monitoring, cerebral metabolism, lactate, glucose, traumatic brain injury

(*J Neurosurg Anesthesiol* 2020;32:162–169)

Received for publication August 17, 2018; accepted December 27, 2018.
From the *Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; †Department of Anesthesia and Intensive Care, Hospital Clinic Universitari, Valencia, Spain; ‡Department of Anesthesia and Intensive Care, Università di Siena, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy; §Department of Intensive Care Medicine, The Royal Melbourne Hospital, Parkville, Vic., Australia; and ||Department of Intensive Care Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland.

A.L., R.B., S.S., and F.S.T.: conceived and designed the study. F.S.T., A.L., F.F., O.L., and R.J.S.: selected the population. F.F., F.S.T., A.L., and O.L.: screened and collected data from the population. F.S.T., J.C., M.O., and F.F.: conducted the statistical analysis. F.S.T., A.L., J.-L.V., J.C., S.S., and R.J.S.: wrote the first draft of the manuscript. M.O., J.C., R.B., and F.F.: revised the text for intellectual content.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address correspondence to: Fabio S. Taccone, MD, PhD. E-mail: ftaccone@ulb.ac.be.

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.jnsa.com.

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1097/ANA.0000000000000582

