

Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto

Pathophysiology of electrical storms in the brain of patients with acute brain injury. Preliminary results of a pilot study

Sahuquillo J^{1,2}, Sueiras M³, García-López B³, Merino MA², Martínez-Valverde T², Martínez-Ricarte F^{1,2}, Torné R¹, Cobos E⁴, Poca MA^{1,2}, Fabricius M⁵

¹ Servicio de Neurocirugía. ² Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), ³ Servicio de Neurofisiología. ⁴ Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Institut Fundació de Recerca Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. ⁵ Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Denmark.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Los fenómenos de despolarización cortical propagada (CSD y CSD-like) son despolarizaciones celulares que se extienden en forma de onda y están implicados en la progresión de las lesiones en pacientes con ictus y traumatismo craneoencefálico (TCE). Son detectables en el registro de electrocorticografía (ECoG). Experimentalmente inducen hipoxia cerebral e incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Objetivos: Determinar la frecuencia y duración de estos episodios en pacientes con TCE o infarto maligno de la arteria cerebral media (IMACM) que requieran craniectomía.

Material y métodos: 20 pacientes a los que se les colocó, en el córtex perilesional, una tira de seis electrodos. Análisis del número y la duración de los episodios de CSD registrados.

Resultados: En cuatro, de los ocho registros de ECoG analizados, se identificaron episodios de CSD o CSD-like de duración y frecuencia variable.

Conclusiones: Se detectan frecuentemente episodios de CSD y CSD-like en pacientes con IMACM y TCE.

Palabras clave:

Despolarización propagada, ECoG, infarto maligno de la arteria cerebral media, metabolismo cerebral, microdialísis, presión tisular de oxígeno, traumatismo craneoencefálico.

Abstract

The phenomena of cortical spreading depolarization (CSD and CSD-like phenomena) are cellular depolarization waves involved in the progression of lesions in patients with stroke and traumatic brain injury (TBI). Which are detected by an electrocorticographic (ECoG) recording. Experimentally, CSD induces cerebral hypoxia and increases the permeability of the blood-brain barrier.

Objectives: To determine the frequency and duration of CSD episodes in patients with TBI and malignant middle cerebral artery infarction (MMCAI) requiring craniectomy.

Material and methods: 20 patients were included. A strip of 6 electrodes was placed in the perilesional cortex. Analysis of the number and duration of CSD episodes in the ECoG recording was performed.

Results: In four, of the eight ECoG recordings that was fully analyzed, CSD or CSD-like phenomena were identified with a variable frequency and duration.

Conclusions: Episodes of CSD and CSD-like phenomena are frequently detected in patients with MMCAI and TBI.

Key words:

Cortical spreading depression, ECoG, malignant middle cerebral artery infarction, brain metabolism, microdialysis, brain tissue oxygen pressure, traumatic brain injury.

Correspondencia

J. Sahuquillo Barris
Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
jsahuquillo@vhebron.net

Introducción

En el ictus isquémico y en los TCE, las lesiones tardías (secundarias) y no las inmediatas (primarias) son las que modifican de forma más significativa el pronóstico funcional de estos pacientes.

Las áreas de penumbra isquémica se definen en términos de flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) y de actividad eléctrica. Desde el punto de vista fisiopatológico definen áreas de tejido cerebral perilesional estructuralmente intactas pero con graves alteraciones metabólicas, cambios iónicos y en el contenido de agua del espacio intra y extracelular [1]. Este tejido es especialmente sensible y se deteriora ante cualquier acontecimiento adverso sobreañadido, ya tenga un origen intra- o extra-cerebral (hipoxia, anemia, hiperglucemia, etc). Los esfuerzos terapéuticos en las últimas dos décadas en el paciente neurocrítico se han dirigido a prevenir, detectar y tratar de forma rápida los acontecimientos adversos que pueden hacer que las zonas de penumbra progresen a áreas de tejido cerebral dañado de forma irreversible por fenómenos de apoptosis y/o de necrosis.

Los avances en la neurofisiología y en el procesamiento digital de las señales eléctricas cerebrales han objetivado una nueva fuente potencial de lesiones secundarias, derivadas de «fenómenos eléctricos» descontrolados de tipo no comicial en el tejido que circunda a las lesiones cerebrales agudas (isquémicas o traumáticas). Esto ha aportado nuevos conocimientos a la fisiopatología de estas lesiones al tiempo que ha abierto nuevas expectativas terapéuticas para estos pacientes.

En los últimos años algunos autores han rescatado el concepto de despolarización propagada o *cortical spreading depression* (CSD) y los fenómenos denominados CSD-like como una de las causas más frecuentes y menos estudiadas del deterioro metabólico del tejido cerebral en el paciente neurocrítico y en especial en pacientes con un TCE y con un ictus isquémico (2,3). Estas ondas —denominadas por algunos autores como *killer waves*— han demostrado también su relevancia fisiopatológica en la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) y en los déficits isquémicos diferidos (DIDs) que estos pacientes presentan y que son una de las primeras causas de discapacidad y muerte [4]. Una editorial reciente de Iadecola en *Nature Medicine*, destaca que en la etiología de los DIDs, atribuidos de una forma tradicional al vasoespasmó inducido por los efectos tóxicos de la sangre subaracnoidea, podrían influir otros factores hasta ahora mal perfilados [4]. En esta editorial se comenta la publicación del trabajo de Dreier et al. en el que se estudió la incidencia de fenómenos de despolarización en pacientes con una HSAa [5]. En este estudio se observó

que los fenómenos isquémicos están frecuentemente asociados a ondas de CSD [5].

El fenómeno denominado *cortical spreading depression* (CSD) fue descrito inicialmente por Leão en 1944 como un artefacto obtenido al intentar inducir crisis epilépticas mediante estimulación eléctrica en el córtex frontal del conejo [6,7]. Las CSD afectan al sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por una despolarización de la actividad sináptica y por la propagación de la onda de despolarización por la sustancia gris cortical acompañada de una redistribución masiva de los iones a nivel intra y extracelular. La característica fundamental de este fenómeno es su propagación por el neocórtex en forma de onda expansiva lenta [8]. Experimentalmente, la CSD es una respuesta inespecífica del córtex a un gran número de estímulos (estimulación eléctrica, isquemia, anoxia, traumatismos o a la infusión de potasio o glutamato) [8]. Aunque la CSD afecta a todo el SNC tiene una especial preferencia por el hipocampo y en especial por la región CA1 del mismo.[8,9]

En el electrocorticograma (ECoG) la CSD se detecta por una depresión súbita de la amplitud del registro eléctrico que se propaga en forma de «mancha de aceite» a una velocidad de 1-5 mm por minuto (Figura 1). Aunque en la literatura sobre el tema existe todavía una cierta confusión en la taxonomía, existe coincidencia en distinguir entre dos fenómenos claramente diferenciados: la CSD clásica y CSD-like, también denominados despolarizaciones peri-infárticas (PID).

La CSD clásica (CSD normóxica) se induce experimentalmente en el encéfalo no lesionado por estímulos mecánicos, eléctricos o químicos y no provoca muerte celular. El córtex afectado por este fenómeno presenta una oxigenación tisular inicialmente normal y un rFSC aumentado seguido de una moderada hipoperfusión en la fase de repolarización [8].

La PID o CSD-like tiene unas características similares a la CSD clásica pero se inicia de forma espontánea en las áreas de penumbra isquémica [10].

En este trabajo pretendemos describir la metodología y los resultados preliminares del estudio de CSD y CSD-like en un grupo piloto de pacientes con lesiones cerebrales agudas estudiados mediante sistemas de electrocorticografía (ECoG). Con este estudio pretendemos definir la frecuencia y características de estos episodios. La hipótesis que este estudio pretende verificar o refutar es que los fenómenos CSD-like son frecuentes en el córtex adyacente a las lesiones focales traumáticas y casi constantes en las áreas de penumbra isquémica en pacientes con infartos malignos de la arteria cerebral media (IMACM).

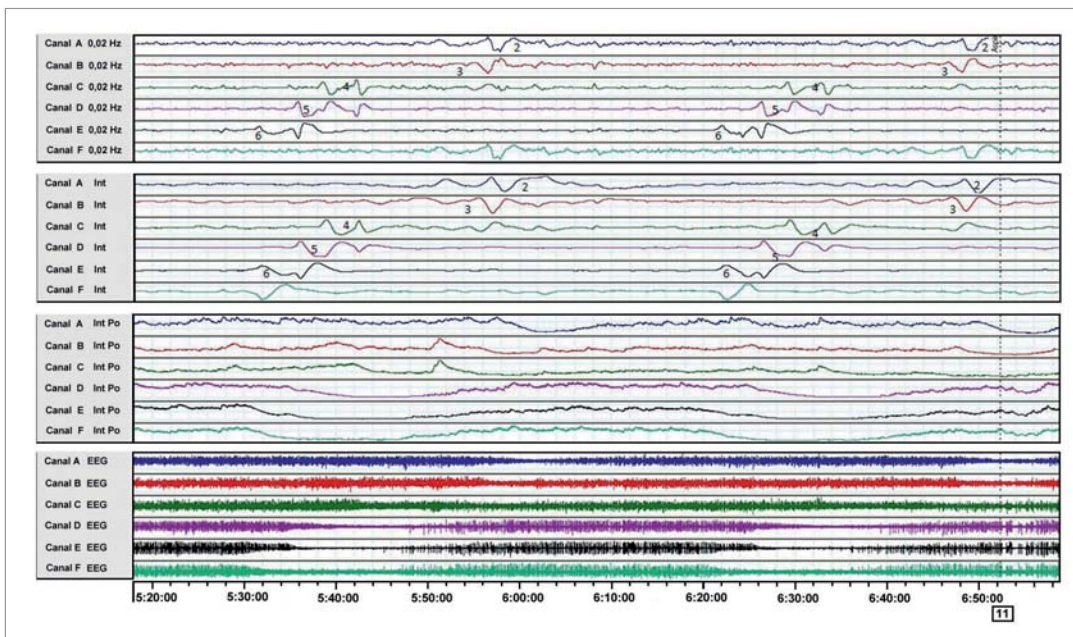


Fig. 1. Selección de 140 min de registro de ECoG de un paciente con TCEG. Registro bipolar: canal A (trazo azul) electrodos 1-2; canal B (rojo) 2-3, canal C (verde) 3-4, canal D (violeta) 4-5, canal E (negro) 5-6, canal F (turquesa) 6-1. Los seis canales superiores corresponden a la entrada de señal con un filtro de 0,02 Hz; los seis siguientes corresponden a la misma señal integrada; los 6 restantes a la integral de la potencia y los 6 canales inferiores a la señal EEG convencional (0,3-100 Hz). Se observan dos episodios de depresión propagada cortical (CSD) a las 05.32 h y a las 06.22 h, acompañados de cambios estereotipados en la línea de base (SPC). El número del electrodo indica el inicio de cada despolarización en oposición de fase.

Material clínico y métodos

Todos los pacientes incluidos en este estudio ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Neurotraumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y fueron monitorizados de acuerdo a las pautas asistenciales existentes.

Para su entrada en el estudio, los pacientes deberán cumplir los siguientes Criterios de inclusión: 1) pacientes con un TCE grave en el que la TC cerebral objective lesiones intradurales tributarias de tratamiento quirúrgico o pacientes con un IMACM sometidos a craniectomía descompresiva; 2) edad entre 18 y 70 años; 3) consentimiento informado del familiar más cercano o representante legal del paciente aceptando las condiciones del estudio y sus potenciales riesgos. Criterios de exclusión: 1) pacientes en los que la monitorización invasiva esté contraindicada (trastornos de la coagulación, infecciones, etc.); 2) pacientes con midriasis bilateral arreactiva u otros signos clínicos que sugieran criterios de muerte cerebral; 3) ausencia de consentimiento informado por parte del representante legal del paciente.

El objetivo del tratamiento en pacientes con TCE es mantener una PIC inferior a los 20 mmHg mediante medidas te-

rapéuticas escalonadas. En los casos de hipertensión intracraneal refractaria y cuando no existen lesiones ocupantes de espacio con un volumen significativo, los pacientes son tratados mediante craniectomía descompresiva.

Los pacientes con un IMACM son tratados mediante un protocolo consensuado que incluye básicamente la monitorización rutinaria utilizada en los TCE graves, además de la práctica de una hemicraniectomía descompresiva en aquellos pacientes que presenten una desviación de la línea media superior o igual a 5 mm y/o una PIC superior a 20 mmHg.

A los pacientes incluidos, además de la monitorización rutinaria, se procedió a colocar durante el acto quirúrgico una tira subdural de ECoG (Figura 2). Su colocación se efectuó una vez completada la evacuación de la lesión (TCE) (Figura 3) o completada la craniectomía descompresiva en los pacientes con un IMACM. Se trata de una tira de silicona (Figura 3), diseñada para la cirugía de la epilepsia, de 6 electrodos de platino de 5 mm de diámetro, cuyos centros están situados a 10 mm de distancia uno de otro (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). El electrodo número 1, se colocó sobre cór-

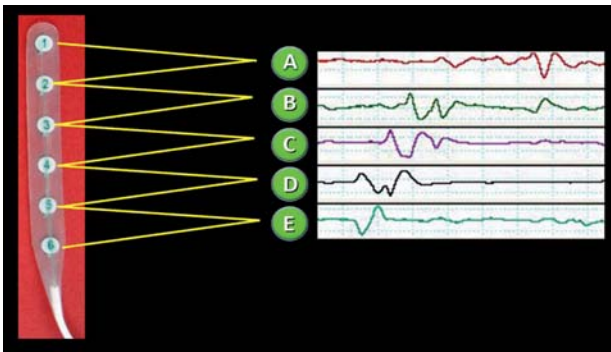


Fig. 2. Fotografía de la tira subdural de 6 electrodos utilizada para el estudio. La manta cortical, consiste en una tira de silicona de seis electrodos de platino la cual se coloca en el córtex cerebral del paciente (Wyler 6-electrode linear ECoG strip, AdTech, Racine, Wisconsin, USA). Cada electrodo tiene un diámetro de 5 mm, cuyos centros distan 10 mm. El electrodo 1 es el de referencia y se coloca en la zona más alejada de la lesión. Por el contrario el electrodo 6 se posiciona adyacente a la contusión o a la zona infartada. En esta figura también se representan los 5 canales de registro, A, B, C, D y E. Cada uno de ellos se corresponde con la señal captada entre dos electrodos consecutivos.

tex viable adyacente a la zona de resección en el caso de contusiones y en la zona peri-infártica en los pacientes con IMACM. El cable procedente de la tira de electrodos se tunelizó subcutáneamente, exteriorizándolo siempre de forma que pueda retirarse sin necesidad de reabrir la herida una vez terminada la monitorización.

Los electrodos del ECoG son conectados al preamplificador (Octal Bioamplifier, ML138, ADInstruments, New South Wales, Australia) y éste a su vez, al integrador de señales. Con este montaje se obtiene un registro bipolar de cinco canales (A= 1-2, B= 2-3, C= 3-4, D= 4-5 y E=5-6) que se muestran de forma continua en la pantalla de un PC con el *software* LabChart 7.1 instalado (ADInstruments, New South Wales, Australia) (Figura 3). Con este procedimiento se consigue monitorizar aproximadamente 4 cm de córtex perilesional. Las condiciones de obtención, amplificación y registro de la señal son las publicadas por Fabricius et al. y validadas por el consorcio COSBID [10].

Para el análisis del EcoG se aplicó el protocolo publicado por Fabricius et al. y validado por el COSBID [10], se-

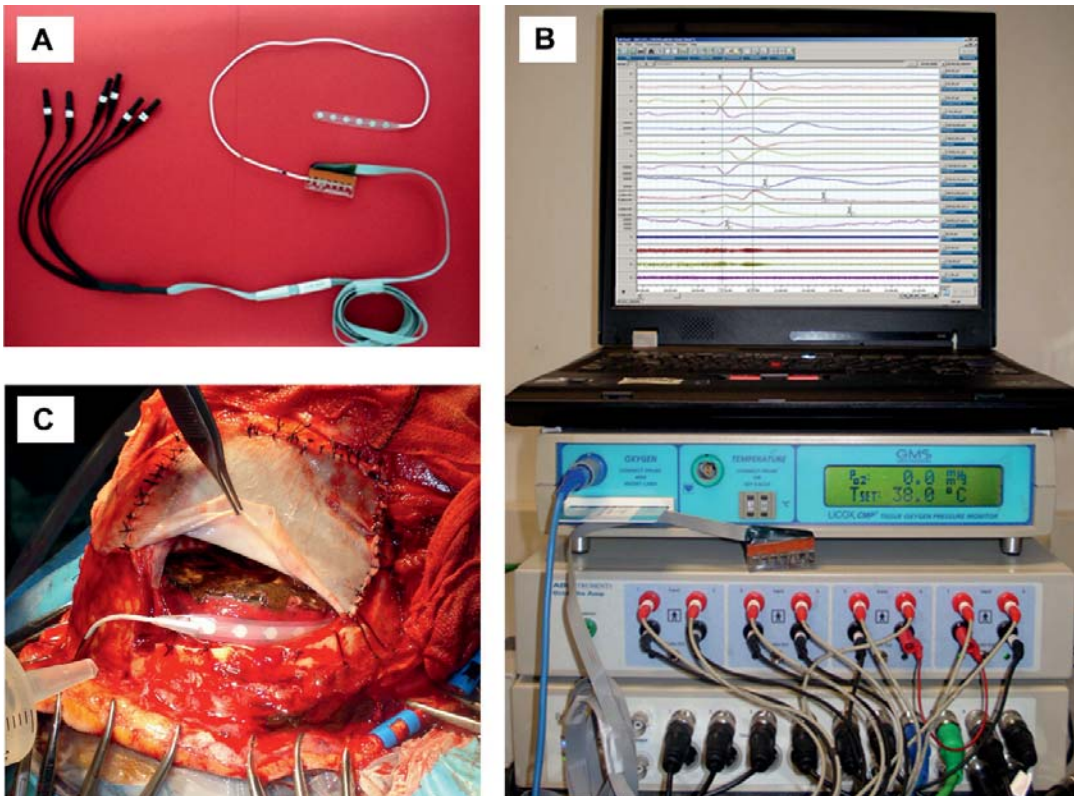


Fig. 3. Sistema de conexión de la tira subdural al equipo de registro y situación craneal de la manta en un paciente intervenido de una contusión cerebral frontal izquierda.

gún el cual la señal de ECoG registrada en cada uno de los 5 canales A, B, C, D y E fue tratada mediante 4 funciones matemáticas diferentes, obteniendo un total de 20 canales de análisis: canales de análisis 1, 6, 11 y 16 correspondientes a la señal A de registro; canales de análisis 2, 7, 12 y 16 correspondientes a la señal B de registro, y así sucesivamente. El análisis de todos los registros fue interpretado por M. Fabricius, neurofisiólogo del Department of Clinical Neurophysiology, Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark.

Cada uno de los episodios de CSD identificables por la variación de la señal convencional EEG (canales 16-20) fueron realizados obteniendo la integración de la potencia (canales 11-15) y se correlacionaban con deflexiones lentas y estereotipadas (*slow potential changes* = SPC) identificables en oposición de fase (canales 1-10). Se consideró la presencia de un CSD cuando se observó una reducción > 50 % de la potencia integrada durante > 2 min en al menos uno de los canales con un retraso de 0,5-20 min entre electrodos, con relativa conservación y recuperación gradual posterior de la actividad de fondo.

Se consideró PID cuando se observó al menos 2 episodios estereotipados de CSD sin haber alcanzado apenas la recuperación de la actividad de fondo. Se etiquetó el episodio de CSD/PID en caso de cumplir criterios mixtos de CSD o bien de PID en diversos canales. En todos los pacientes se definieron los parámetros TDDMIN y TDDMAX. Cada CSD se detecta al comienzo de una despolarización que se propaga en cada uno de los canales consecutivos del registro de ECoG. Cada episodio se caracteriza por una depresión en el registro que se recupera en un tiempo determinado y que define la duración de la despolarización. En cada ellos se determina: 1) el tiempo de la despolarización en el canal de

menor duración (despolarización más rápida) y 2) el tiempo de la despolarización con la máxima duración (despolarización más lenta). La TDDMIN se calcula sumando el tiempo de las despolarizaciones más rápidas de cada CSD y el TDDMAX se calcula sumando el tiempo de las despolarizaciones más lentas de cada CSD.

Análisis estadístico

El análisis estadístico esta fase del estudio fue exclusivamente descriptivo. En todos los casos se evaluó la distribución normal o no-normal de las variables cuantitativas mediante el método de Shapiro-Wilks. Para el análisis estadístico, los días se expresaron en el horario de 24 horas. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas o desde el traumatismo hasta las 24 horas del mismo día se consideró para el análisis estadístico como DIA 0. En las variables continuas los estadísticos de resumen serán la N, la media, la desviación estándar, la mediana, el primer y tercer cuartil, y los valores mínimo y máximo.

Resultados

Se describe el análisis completo de ECoG de ocho pacientes, la base del estudio que aquí se presenta. En la Tabla 1 se presentan la información clínica de estos pacientes.

El análisis del ECoG se resume en la Tabla 2. En cuatro de estos pacientes se observaron episodios de CSD o CSD-like de duración y frecuencias muy variables (1, 2, 34 y 35 episodios).

El paciente 1, el cual sufrió un IMACM izquierdo, presentó 34 episodios de CSD en un registro total de 156,9 horas, con un TDDMIN de 433,3 minutos y TDDMAX de 1528,3 minutos. Estas despolarizaciones se detectaron entre el tercer y el séptimo día tras la lesión (84 horas y 240

Tabla 1. Información clínica de los ocho pacientes analizados. TC inicial según la clasificación de Marshall: II, III, IV, V, VI. GCS: escala de Glasgow 3-15. GOSE: 3-8. *Media (desviación estándar) y **Mediana (Máximo-Mínimo)

Nº	Edad*	Sexo	Lesión	GCS inicial**	Clasificación TC Inicial	Gose 6 Meses*
1	51	hombre	IMACM-I	15	IMACM-I	3
2	59	mujer	IMACM-D	15	IMACM-D	3
3	60	mujer	IMACM-D	9	IMACM-D	3
4	46	hombre	TCE	15	VI	1
5	44	mujer	IMACM-I	11	IMACM-I	3
6	37	hombre	TCE	15	VI	4
7	38	hombre	TCE	3	VI	4
8	50	hombre	IMACM-I	Desconocido	IMACM-I	3
				48,1 ± 8,6	15 (15-3)	3 ± 0,9

Tabla 2. Análisis de los datos de ECoG. N: número de casos, CSD: *cortical spreading depression*. TDDMIN: *total duration of depression-minimal*. TDDMAX: *total duration of depression – maximal*, min: minutos; *Media (desviación estándar); **Mediana (Máximo-Mínimo)

Nº	CSD	TDDMIN (min)**	TDDMAX (min)**	MONITORIZACIÓN (horas)*
1	34	433,3	1528,3	156,9
2	2	10,2	12,9	143,1
3	35	653,6	1129,7	161,9
4	0	No aplicable	No aplicable	91,5
5	0	No aplicable	No aplicable	143
6	1	5,12	8,3	93,2
7	0	No aplicable	No aplicable	144,9
8	0	No aplicable	No aplicable	150,3
		221,75 (10,2-653,6)	571,3 (8,3-1528,3)	135,6 ± 27,5

horas post-accidente, respectivamente), con intervalos de tiempo y frecuencia muy variables. Este paciente presentó además 10 episodios de crisis comiciales subclínicas con una duración total de 41 minutos.

El paciente 2, en cambio, tras ingresar por un IMACM derecho, tan sólo presentó, tras un tiempo de monitorización total de 143 horas, 2 episodios de CSD. El primero se produjo 51 horas tras el ictus y el segundo 3 horas más tarde (54 horas post-accidente). En este caso, la duración de las despolarizaciones fue de TDDMIN 10,2 minutos y TDDMAX 12,9 minutos.

El siguiente paciente en el que se detectaron CSD fue el ingreso número 3 (IMACM derecho). En él se detectaron 35 episodios de CSD en un tiempo total de 162 horas. El TDDMIN se estimó en 653,6 minutos y el TDDMAX en 1129,7 minutos. La primera despolarización se produjo tres días más tarde a la detección del IMACM (76 horas tras la lesión). En estas primeras 76 horas después del IMACM es cuando se observaron la mayoría de los episodios –hasta 16 CSD–, y continuaron produciéndose una semana después del ictus. En este paciente, el TDDMIN fue de 653,6 minutos y el TDDMAX 1129,7 minutos. A diferencia del primer paciente, en ninguno de los casos anteriores se manifestaron crisis comiciales subclínicas.

El cuarto caso en el que se registraron episodios CSD-like fue el paciente 6, quien había sufrido un TCE grave con un hematoma subdural agudo izquierdo, un deterioro rápido del nivel de conciencia, acompañada de anisocoria y bradicardia que requirió intubación orotraqueal. Durante las 93 horas de monitorización tan sólo se observó un episodio, 8 horas después del traumatismo. En este caso, las despolarizaciones tuvieron una duración de TDDMIN 5,1 minutos y un TDDMAX de 8,2 minutos.

Discusión

Nuestro estudio debe considerarse un estudio piloto en un grupo reducido de pacientes afectados de patología neurológica aguda (TCE o infarto maligno). La mitad de ellos presentaron durante su curso clínico episodios de CSD o CSD-like lo que indica la elevada frecuencia de estas anomalías eléctricas en los pacientes con lesiones cerebrales agudas. A pesar de la distinta distribución y duración, todos los episodios detectados en nuestros pacientes fueron considerados clínicamente relevantes. Con las limitaciones que nuestro estudio presenta en el tamaño muestral, la incidencia de estos fenómenos coincide con la detectada por otros autores. Diversos grupos han objetivado de forma inequívoca la existencia de fenómenos de CSD y CSD-like repetitivos en pacientes con un TCE, HSA e ictus isquémico [11,12]. Sin embargo, su incidencia no es universal, apareciendo con una frecuencia de entre el 50-60%, dependiendo del tipo de patología estudiada [11,12].

La limitación más importante de todos estos estudios –incluido el nuestro– es que los pacientes estudiados han sido siempre pacientes que han sido intervenidos mediante una craneotomía, con lo cual la verdadera frecuencia de estos fenómenos es todavía incierta.

A nivel neuronal la CSD se caracteriza por una despolarización hasta un potencial de membrana de casi cero, lo que se logra mediante la combinación de un gradiente electroquímico reducido de potasio y la apertura de canales del sodio. Los fenómenos CSD-like aparecen espontáneamente en las áreas de penumbra isquémica en modelos de oclusión de la ACM en babuinos, gatos y ratas. La ligadura de la ACM en la rata demuestra de forma inequívoca que el incremento del volumen del infarto es una función lineal del número de PIDs [13] y que la frecuencia de

CSD-like es un factor independiente de la viabilidad final del tejido cerebral lesionado [14]. En modelos de isquemia, el tamaño final del infarto guarda una estrecha correlación con el número de episodios CSD-like detectados en la zona de penumbra [14]. Estos fenómenos son especialmente deletéreos para el tejido cerebral por la reducción del rFSC en la región afectada. Este es el mecanismo más relevante en la expansión del *core* del infarto [15]. Esta hipoperfusión se asocia a la despolarización inicial y a la propagación de la onda generada [14]. Por otra parte, recientemente Nakamura et al. han demostrado en animales lisencefálicos que la propagación de las ondas de despolarización son repetitivas y suelen hacerlo de forma circular alrededor de las lesiones isquémicas [16]. Cada episodio de despolarización genera un importante estrés metabólico asociado a la propagación. La CSD-like se caracteriza por una depleción significativa de los niveles de glucosa en el tejido afectado. Parkin et al. demostraron este fenómeno en hematomas traumáticos [17]. En pacientes con TCE existe una clara relación entre el número de ondas de despolarización y la depleción de glucosa y la hipoglucemia tisular se asocia a un peor resultado neurológico [17]. En el ictus isquémico el término Peri-infarct depolarization (PID) describe este mismo fenómeno en las áreas de penumbra isquémica, habiéndose demostrado que el número de PIDs deteriora el tejido estructuralmente intacto favoreciendo su evolución a la necrosis por el estrés metabólico al que se ve sometido el tejido cerebral isquémico que sufre estos episodios.

Los fenómenos CSD/SCD-like cuando se inducen en un tejido cerebral sano, y con una perfusión normal, no inducen estrés metabólico persistente ni lesión celular. De hecho, la inducción de este fenómeno en animales sanos puede actuar incluso como un mecanismo neuroprotector de una forma similar a los fenómenos de preconditionamiento [18,19]. Sin embargo, la situación cambia cuando afectan a una región cerebral en la que existen situaciones de estrés metabólico o un tejido cerebral vulnerable (traumatismo, HSA o isquemia). En estos casos, estos fenómenos exacerbaban la lesión celular y aumentan el volumen final de tejido necrótico. Sus efectos deletéreos son debidos al enorme coste metabólico que supone para el encéfalo –con unas reservas energéticas y/o un flujo sanguíneo ya comprometidos–, el restablecimiento del equilibrio iónico.

Takano et al. en un estudio de gran relevancia, aporta evidencia experimental de las CSD y CSD-like contribuyen a expandir las lesiones secundarias en los TCE y en los ictus isquémicos. Estos autores demuestran que las ondas CSD clásicas, inducidas por potasio en animales, se asocian a

una hipoxia tisular severa con depleción de NADH en el córtex por donde ésta se propaga [20]. Esta hipoxia se acompaña con zonas parcheadas de incrementos del NADH sugestivos de hipermetabolismo [20]. Este estudio sugiere que incluso los fenómenos CSD clásicos producen importantes alteraciones metabólicas, de causa probablemente hipermetabólica. Este hipermetabolismo se produciría como consecuencia de la activación de las bombas iónicas necesarias para restaurar la homeostasis del tejido cerebral afectado y repolarizar las neuronas.

Se ha demostrado que los CSD-like inducen cambios en la expresión génica, estimulan la expresión de factores del crecimiento, de neurotransmisores excitadores y de mediadores de respuesta inflamatoria tales como la IL1-, y el TNF-· y de metaloproteasas de matriz (MMPs) [9]. Las MMPs son una familia de proteasas neutras con gran capacidad lesiva cuando se sobreexpresan en lesiones del SNC. La sobreexpresión de MMPs, y en especial de las denominadas gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), está implicada en diversos procesos tales como: 1) degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, 2) invasión del tejido nervioso por células del torrente sanguíneo y 3) activación de citocinas y de sus receptores [9]. En un estudio reciente, nuestro grupo ha demostrado que la gelatinasa A se sobreexpresa a nivel sistémico y cerebral después de un TCE moderado o grave. Las gelatinasas tienen como sustrato el colágeno tipo IV, la laminina y la fibronectina, todos ellos componentes de la membrana basal. Estudios experimentales demuestran que los fenómenos CSD-like incrementan los niveles de MMP-9 [9]. En modelos experimentales murinos de TCE, los cambios en la MMP-9 se detectaron 15 minutos después del traumatismo mediante zimografía *in situ*; a las 6 horas de la lesión el incremento de MMP-9 se detectó por zimografía convencional, manteniéndose elevadas durante 48 horas en el hemisferio lesionado [9]. Estos hallazgos coinciden con nuestras observaciones efectuadas en pacientes con TCE y microdiálisis de alta resolución [21]. Debido a su impacto sobre la BHE la sobre-expresión de MMP-9 puede facilitar el edema cerebral y el paso de moléculas del espacio intravascular al intersticio cerebral después de episodios persistentes de CSD-like.

En el TCE y en el AVC isquémico masivo se produce una fase de deterioro diferido que a menudo se asocia a edema cerebral refractario al tratamiento y a un aumento significativo de la mortalidad y a un peor pronóstico funcional. La causa y los mecanismos implicados en este deterioro permanecen sin clarificar aunque es altamente probable que los fenómenos CSD-like contribuyan de forma signifi-

cativa a este deterioro. Hasta la fecha, los fenómenos de CSD-like han sido observados en pocos pacientes y su perfil metabólico ha sido poco estudiado en humanos. Nuestros datos preliminares confirman que estos fenómenos son frecuentes, aunque no constantes, después de un TCE y un infarto maligno.

Las CSD-like contribuyen al deterioro metabólico del tejido cerebral, y no son simples epifenómenos en la lesión cerebral traumática ni en el ictus isquémico. La repercusión metabólica de estos fenómenos aumentaría el reclutamiento de las zonas de penumbra al tejido necrótico. Una mejor definición del perfil temporal de estos episodios y de los factores gatillo en series más grandes de pacientes podría definir una nueva diana terapéutica, ya que el bloqueo de las CSD y las CSD-like a nivel experimental se correlaciona de una forma clara con una mayor supervivencia del tejido cerebral dañado en todos los modelos de lesión cerebral aguda.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), número PI080480 y por la beca de FUNDACIÓN MAPFRE correspondiente a 2008 concedidas al Dr. J. Sahuquillo. MA. Merino es beneficiaria de una beca pre-doctoral AGAUR de la Generalitat de Catalunya (PI051092). ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007;6:258-68.
2. Strong AJ, Boutelle MG, Vespa PM, Bullock MR, Bhatia R, Hashemi P. Treatment of critical care patients with substantial acute ischemic or traumatic brain injury. *Critical Care Med* 2005;33:2147-9.
3. Strong AJ, Dardis R. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* 2005;30:3-49.
4. Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nature Med* 2009;15:1131-2.
5. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132:1866-81.
6. Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Neurophysiol* 1944;7:391-6.
7. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *Neurophysiol* 1944;7:359-90.
8. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001;81:1065-96.
9. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Inv* 2004;113:1447-55.
10. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006;129:778-90.
11. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006;129: 3224-37.
12. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002;33:2738-43.
13. Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport* 1993;4:709-11.
14. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD. Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cerebral Blood Flow metabol.* 1996;16:202-13.
15. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, Virley DJ, Lloyd A, Irving EA, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* 2007;130:995-1008.
16. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sue M, et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 2010;133:1994-2006.
17. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2005;25:402-13.
18. Kobayashi S, Harris VA, Welsh FA. Spreading depression induces tolerance of cortical neurons to ischemia in rat brain. *J Cerebral Blood Flow Metabol: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1995;15:721-7.

19. Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, Viggiano A, Minucci S, Monda M, et al. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1alpha, and LDH-A. *Neurosc* 2008.
20. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nature neurosc* 2007;10:754-62.
21. Vilalta A, Sahuquillo J, Rosell A, Poca MA, Riveiro M, Montaner J. Moderate and severe traumatic brain injury induce early overexpression of systemic and brain gelatinases. *Intens Care Med* 2008;34:1384-92.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.