

# Tesis Doctoral

Universidad de Sevilla  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

Juan José Egea Guerrero



## La Proteína S100 $\beta$ : biomarcador pronóstico tras la lesión cerebral traumática.

Tesis doctoral presentada por Juan José Egea Guerrero, Licenciado en Medicina y Especialista en Medicina Intensiva, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Director de la Tesis Doctoral:  
Prof. Murillo Cabezas.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

**D. FRANCISCO MURILLO CABEZAS, PROFESOR TITULAR DEL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**INFORMA:** Que D. Juan José Egea Guerrero, ha obtenido, estudiado y desarrollado bajo mi dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: “La Proteína S100 $\beta$ : biomarcador pronóstico tras la lesión cerebral traumática.”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Sevilla a, a 10 de Octubre de 2011.

Fdo. Francisco Murillo Cabezas



*A mis padres*

# ÍNDICE

	pág
<b>I. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>8</b>
1. La enfermedad traumática.	9
1.1. Importancia del problema.	9
1.2. Papel del TCE en la Enfermedad Traumática.	11
2. Fisiopatología Traumática Cerebral.	16
2.1. La lesión cerebral traumática.	18
2.2. Tipos de lesión cerebral traumática.	19
3. Monitorización del Paciente Neurocrítico.	23
4. Clasificación y Pronóstico del TCE.	37
4.1. Clasificación tomográfica de Marshall. (TCDB)	38
4.2. Glasgow Coma Scale. (GCS)	41
4.3. Abbreviated Injury Scale. (AIS)	45
4.4. Injury Severity Scale. (ISS)	46
4.5. Glasgow Coma Scale. (GOS)	48
5. Biomarcadores de lesión cerebral traumática.	49
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	<b>59</b>

<b>III. MATERIAL Y MÉTODO.</b>	62
1. Localización y desarrollo del estudio.	63
2. Diseño del estudio y recogida de datos.	64
3. Consideraciones éticas.	65
4. Diseño y desarrollo del estudio.	67
5. Determinación de la Proteína S100 $\beta$ .	75
6. Análisis estadístico.	77
<b>IV. RESULTADOS.</b>	81
1. Datos demográficos.	82
2. Datos clínicos.	83
3. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ en la muestra.	85
4. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ y mortalidad.	87
5. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ y situación clínica de los pacientes al año de seguimiento.	89
6. Capacidad predictora de la Proteína S100 $\beta$ tras el traumatismo craneoencefálico grave.	90
7. Relación de la proteína S100 $\beta$ con otras variables clínicas.	100
<b>V. DISCUSIÓN.</b>	108
1. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ .	110
2. Curso temporal de la Proteína S100 $\beta$ en función del pronóstico de los pacientes.	111
3. Capacidad predictora de la Proteína S100 $\beta$ .	112
4. Proteína S100 $\beta$ y otras variables clínicas.	115
5. Fortalezas del estudio.	121
6. Limitaciones del estudio.	124
7. Aplicabilidad del estudio.	125
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	129
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	132

<b>VIII. AGRADECIMIENTOS</b>	154
<b>IX. ANEXO</b>	158
<b>X. RESUMEN</b>	161
<b>XI. ABREVIATURAS</b>	164





# I. INTRODUCCIÓN

## 1. LA ENFERMEDAD TRAUMÁTICA.

### 1.1. Importancia del problema.

El razonamiento físico que conlleva al desarrollo de la lesión traumática fue espléndidamente definido en 1985 por el *Committee on Trauma Research*:

*“La lesión traumática es la consecuencia generada ante la exposición aguda de los tejidos a una gran cantidad de energía, la cual, al ser transferida provoca deformación en los mismos, por lo que si llegara a superarse la capacidad visco-elástica, estos se lesionan, apareciendo en los sujetos la patología específica que habrá que tratar...”*<sup>1</sup>

A nivel mundial la patología traumática es un problema de primera magnitud, desde el punto de vista humano, social, sanitario y económico. Tanto los países desarrollados como los que se encuentran en vías de desarrollo, presentan una incidencia en continuo ascenso en las últimas décadas, lo cual ha suscitado el nombre de “Enfermedad Traumática” por la alta morbimortalidad asociada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la mortalidad secundaria a los traumatismos aumentará hasta 8,4 millones en el año 2020, siendo los accidentes de tráfico la principal causa de este incremento. Por tanto, la carga de morbilidad asociada a las lesiones por accidente de tráfico, alcanzaría el tercer lugar tras la cardiopatía isquémica y la depresión.<sup>2</sup>

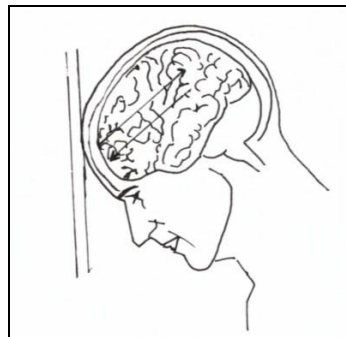
Según el Instituto Nacional de Estadística las lesiones por causas externas representan la quinta causa más frecuente de muerte en España tras las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas, digestivas y respiratorias. Si estos datos son agrupados por edad, en España los accidentes de tráfico serían la primera causa de mortalidad entre la población comprendida entre los 5 y los 24 años. Siendo la segunda causa en la población comprendida entre los 25 y 34 años. El análisis por sexo continúa mostrando una mayor proporción en el número de varones afectados (75%).<sup>3</sup>

Clásicamente, se ha descrito que la mortalidad de la enfermedad traumática sigue una distribución trimodal, con una mortalidad inmediata del 50%, en relación con las lesiones de los grandes vasos y las lesiones cerebrales. El segundo pico de mortalidad (25%) se presenta durante las primeras 72 horas de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), siendo el Traumatismo Cráneo-Encefálico (TCE) una de las causas principales, debido a las propias lesiones directas encefálicas así como el desarrollo de Hipertensión Endocraneal (HTEC) de difícil control. Por último tendremos la mortalidad tardía, que ocurre a partir del tercer día de evolución, relacionada de forma directa con procesos infecciosos que derivan hacia cuadros de disfunción multiorgánica.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta la franja de edad en la cual se suceden la mayoría de las lesiones traumáticas, las implicaciones económicas y sociales secundarias son bastante considerables, pudiéndose enumerar entre otras: el incremento en el gasto sanitario, la incapacidad laboral temporal o total del individuo, los años de vida perdidos, así como la merma en el nivel de salud de la población, etc.<sup>5</sup>

## 1.2. Papel del TCE en la Enfermedad Traumática.

El TCE es el daño físico y la alteración funcional del contenido craneal debido a una lesión aguda por energía mecánica, por un impacto directo o por mecanismos de aceleración-desaceleración (Universidad de San Diego, California). [Figura 1]



**Figura 1.** Mecanismo de producción de la lesión primaria en el TCE.

El TCE representa un importante problema de salud pública en todos los países. Constituyendo actualmente una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en el mundo, con mayor incidencia sobre los grupos de edad más jóvenes y en edad laboralmente activa. Existe un claro predominio del sexo masculino de forma independiente a la franja de edad estudiada. <sup>6,7</sup>

Los estudios epidemiológicos internacionales presentan una alta variabilidad en sus resultados. Este hecho se explica por la falta de homogeneidad en los diseños, las discrepancias tanto en las definiciones como

en las categorizaciones utilizadas para el TCE (existiendo situaciones clínicas similares con una nomenclatura muy diferente) y las diferencias demográficas propias de las poblaciones. Actualmente, los sistemas oficiales de información existentes son creados con un fin administrativo y no investigador, lo cual dificulta un análisis dirigido sobre los mismos. Por estos motivos podemos encontrar que la incidencia del TCE varía según los autores desde 91 a 300 casos por 100.000 habitantes y año.<sup>6,8</sup>

Se han estimado que los ingresos hospitalarios secundarios a TCE son de un millón al año en toda la Unión Europea.<sup>9</sup> Tagliaferri et al publicaron que el TCE en Europa, era una de las principales causas de mortalidad en relación a los traumatismos.<sup>10</sup> Según estos análisis, la tasa de incidencia calculada es de 235 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo la tasa de mortalidad del 2.7%. Concretamente los TCE graves representan un total de 10 casos por 100.000 habitantes/año. La mortalidad o la discapacidad asociada a un TCE dependen del mecanismo lesional y de la gravedad del mismo, pero un pronóstico desfavorable, entendido como muerte, estado vegetativo o discapacidad grave, puede llegar a ser superior a un 20 % en este tipo de pacientes.<sup>11</sup> En Estados Unidos 50.000 personas al año fallecen de forma secundaria al TCE, entre aquellos que sobreviven, más de 80.000 sufren secuelas a largo plazo.<sup>12</sup>

En España se producen 20.000 ingresos al año relacionados con el TCE. El mecanismo lesional en un tercio de los casos es el accidente de tráfico. Pérez et al presentó recientemente en nombre de la Sociedad Española de Epidemiología, un estudio elaborado con la información obtenida mediante el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en relación al TCE grave en

España durante el período 2000-2007.<sup>13</sup> Objetivaron que el TCE ocurre frecuentemente asociado a otros politraumatismos, siendo responsable de forma específica de casi la tercera parte de la mortalidad por trauma. En España se produjeron unos 2.500 casos nuevos de TCE grave cada año, de entre los cuales, 20 casos por millón de habitantes sufrieron discapacidad grave y 40 casos por millón de habitantes sufrieron discapacidad moderada. El CMBD contiene información muy valiosa para conocer la realidad sanitaria de una población, ya que además de recoger los datos demográficos habituales (edad, sexo, localidad de residencia), registra el diagnóstico que ha motivado el ingreso (diagnóstico principal), los factores de riesgo, comorbilidades y complicaciones que presenta el paciente durante el ingreso (diagnósticos secundarios), algunas técnicas diagnósticas relevantes y las intervenciones terapéuticas, sobretodo de tipo quirúrgico, que han sido utilizadas. Finalmente, en el CMBD consta la fecha de ingreso y de alta del paciente, así como su circunstancia de ingreso (urgente, programada) y la circunstancia de alta del paciente (alta a su domicilio, defunción, traslado a otro hospital, etc). Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades en su modificación clínica (CIE-9-MC). Sin embargo cabe reseñar del estudio de la Dra. Pérez et al, algunas limitaciones principalmente en relación a la mortalidad pre-hospitalaria, que no se ve incluida dentro de este sistema de registro, y la limitación de información aportada únicamente por parte de los centros públicos.

Sevilla presenta una incidencia anual de TCE aproximadamente de 250 casos por 100.000 habitantes.<sup>14</sup>

En relación al mecanismo causal, la mayoría de los estudios coinciden en que aproximadamente la mitad de los casos son debidos a accidentes de tráfico y la otra mitad se reparte entre caídas, agresiones o heridas por armas de fuego. No obstante, debemos resaltar que estamos asistiendo a un importante y profundo cambio en relación al perfil de los pacientes que sufren TCE. Actualmente encontramos importantes desviaciones tanto en la edad, mecanismo lesional (caída desde altura Vs accidentes de tráfico), el tipo de lesión intracraneal generada, así como las lesiones asociadas al trauma. En parte estas modificaciones obedecen al esfuerzo desarrollado en las políticas de prevención primaria sobre la seguridad vial y por otro lado, a los cambios objetivados en las pirámides poblacionales. Se ha producido un incremento en la edad media de la población gracias a todos los avances en la medicina, lo cual ha aumentado, en pocos años, la esperanza de vida.<sup>3</sup> Estas circunstancias asocian un aumento en el número de comorbilidades y factores de riesgo para la salud, por lo que los grupos de pacientes de edad avanzada expuestos a la enfermedad traumática son cada vez mayores y las circunstancias y resultados del trauma son diferentes a las habituales. Casi con certeza las próximas estrategias e intervenciones deberán ir dirigidas a la prevención de la lesión por otros mecanismos diferentes al tráfico, especialmente el dirigido a las personas mayores.

El manejo de los pacientes que sufren un TCE precisa de una concatenación de esfuerzos en diferentes momentos: asistencia prehospitalaria adecuada, traslado rápido a un centro especializado, evacuación inmediata de las lesiones intracraneales que así lo precisen y los complejos cuidados neurocríticos. Toda esta actividad está provocando un cambio considerable en relación a la disminución de la mortalidad en el trauma, aunque de manera

inversa da lugar a un incremento en la gravedad de las secuelas. Los factores que influyen en el daño cerebral y sus secuelas dependen de la naturaleza, extensión, lugar del daño cerebral, tipo de traumatismo y dominancia hemisférica, entre otros.<sup>15</sup>

La magnitud de las consecuencias económicas generadas a largo plazo tras la enfermedad traumática, alcanza progresivamente mayor importancia. El TCE se encuentra entre una de las 5 primeras causas de mayor gasto hospitalario en relación a la patología traumática en Europa.<sup>16</sup> El gasto medio en los Estados Unidos ha sido estimado en unos 60 billones/año, incluyendo la fase aguda y el período de rehabilitación.<sup>17</sup> Sin embargo los accidentes no sólo afectan al individuo lesionado, sino a la sociedad en su conjunto. Existe una gran cantidad de aspectos que no pueden ser objetivados ni analizados en relación a las consecuencias relacionadas con el traumatismo, tales como el desajuste y cambio en los hábitos de vida familiares. Las necesidades de cuidados para el individuo generan una falta de independencia del ámbito familiar, un incremento en el estrés y en la carga emocional, una interrupción en la formación académica y laboral, aislamiento social, y un aumento en las dificultades para los desplazamientos. En definitiva el incremento del gasto económico y social relacionado con el TCE es prácticamente imposible de cuantificar, y sin lugar a dudas mucho mayor de lo que *a priori* se conoce.<sup>18</sup>



## 2. FISIOPATOLOGÍA DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.

La constante y elevada actividad metabólica desarrollada por el cerebro es la responsable de su alta demanda de oxígeno (un 20% del total disponible para todo el organismo en reposo) y de su elevado requerimiento de glucosa como principal fuente de substrato energético. Ambos, oxígeno y glucosa, son transportados por la sangre. Por tanto el correcto funcionamiento cerebral depende estrechamente de la integridad estructural y funcional del árbol vascular y de su circulación sanguínea.<sup>19</sup>

El Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) supone el 15% del gasto cardíaco. El FSC se mantiene constante bajo muy diversas circunstancias fisiológicas. El FSC es el resultado del cociente entre la Presión de Perfusión Cerebral (PPC) y la resistencia vascular cerebral. La PPC es igual a la diferencia entre la Presión Arterial Media (PAM) y la Presión IntraCraneal (PIC). Por convención se considera la PIC, desde un punto de vista clásico, como la presión hidrostática del Líquido Céfalorquídeo (LCR) medida en el espacio subaracnoideo lumbar o a nivel intraventricular. Actualmente el avance en los sistemas de neuromonitorización nos permite obtener dicha información directamente por técnicas no invasivas o mediante dispositivos insertados en el parénquima cerebral.<sup>20, 21</sup>

La explicación de la dinámica del volumen cerebral de mayor aceptación es la Teoría de Monro-Kellie, que afirma que el cerebro forma parte de un sistema estanco encerrado en una masa ósea sólida. Los tres

componentes del sistema (parénquima, LCR y sangre) coexisten en un espacio limitado dentro del cráneo. Generalmente, el tejido cerebral constituye sobre el 80-85% del contenido intracraneal, la sangre cerebral el 3-10% y el LCR del 8-12%. Para mantener en equilibrio este sistema, un incremento en la masa o volumen de uno de estos componentes debe compensarse con un descenso igual en uno o ambos de los componentes restantes.<sup>22</sup>

El sistema cerebral utiliza tres tipos de compensación para mantenerse en equilibrio: regulación de la presión, regulación metabólica y regulación del contenido de LCR. Cuando estos procesos no logran controlar la PIC, se produce descompensación del sistema cerebral. La elevación de la PIC conduce a hipoxia y muerte celular. Las células cerebrales hipóxicas son incapaces de regular de un modo eficaz los procesos metabólicos, de manera que los productos de desecho se acumulan, aumenta el CO<sub>2</sub> y se genera una situación de acidosis. El sistema cerebral responderá entonces aumentando el flujo sanguíneo que provoca un mayor incremento de la PIC, creándose un círculo vicioso que, de no romperse, conducirá a una progresión de la lesión cerebral.<sup>23</sup>

Un signo tardío de elevación de la PIC es la denominada Triada de Cushing: aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión de pulso y disminución de la frecuencia cardíaca. El paciente puede presentar patrones respiratorios irregulares e incluso aumento de la temperatura. La Triada de Cushing aparece cuando el individuo se vuelve incapaz de generar respuestas compensatorias, la PIC aumenta a niveles extremos y los sistemas orgánicos fracasan.<sup>24</sup>

La Hipertensión Endocraneal (HTEC) se traduce básicamente en una alteración en el volumen del espacio intracraneal. La HTEC altera la función cerebral provocando un descenso de la PPC con la consiguiente reducción del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) regional o global. Cuando la reducción del FSC desciende por debajo de ciertos niveles, se produce una disfunción cerebral, apareciendo lesiones isquémicas que, si se prolongan, evolucionarán a infartos cerebrales con necrosis tisular irreversible, lo cual dará lugar a manifestaciones clínicas patológicas con carácter permanente.<sup>23, 25</sup>

## **2.1. La lesión cerebral traumática.**

El impacto mecánico origina una degeneración neuronal mediante mecanismos básicos, complejos e interrelacionados entre sí. El tratamiento adecuado de un TCE grave requiere de una correcta comprensión de la fisiopatología de los diferentes tipos de lesiones que aparecen en estos pacientes. Sin duda, el avance más significativo en el conocimiento fisiopatológico del TCE ha sido el constatar que, aunque una proporción variable de las lesiones se producen en el momento mismo del impacto (lesión primaria), muchas de las mismas se desarrollan con posterioridad al accidente (lesiones secundarias), dejando por lo tanto, un período variable de tiempo para la potencial intervención terapéutica. Esta secuencia temporal no es exclusiva del TCE grave sino que engloba también al TCE moderado y leve.

Las lesiones secundarias son las que determinan, entre otras causas, la mortalidad del grupo de pacientes a los que se ha denominado en la literatura “talked and died.” Estos pacientes aparentemente no expresan una clínica

neurológica especialmente llamativa, dado que los mecanismos compensatorios son capaces de controlar temporalmente el avance de la lesión cerebral traumática. No obstante, una vez estos se muestran insuficientes acontece de forma repentina el fallecimiento por HTEC y herniación cerebral.<sup>26</sup>

### **2.1.2. Tipos de Lesión Traumática**

El intercambio de energía que supone la enfermedad traumática genera dos tipos de lesiones con mecanismos fisiopatológicos diferentes:

#### **I. Lesión cerebral primaria.**

Se trata de la lesión cerebral inmediata sobre estructuras nerviosas y vasculares, derivada del impacto biomecánico sobre el tejido nervioso. Desde un punto de vista físico, el impacto del cráneo contra otro objeto presenta una repercusión estática y dinámica. En la primera, la transmisión directa de la energía en el momento de la colisión genera fracturas de cráneo y hematomas epidurales y subdurales. En el segundo caso, además de la energía absorbida por el cuero cabelludo y el cráneo, que también sufre deformación, fracturas o ambas cosas; el propio impacto origina un movimiento de traslación (que causa el desplazamiento de la masa encefálica respecto del cráneo y otras estructuras intracraneanas como la duramadre) y un movimiento de rotación en el que el cerebro se retarda en relación con el cráneo, creándose fuerzas de inercia sobre las conexiones del cerebro con el cráneo y la duramadre (venas de anclaje) y sobre el tejido cerebral propiamente dicho. Las lesiones anatómicas resultantes de este tipo de impacto son la degeneración axonal

difusa, paradigma y sustrato fundamental del coma postraumático, las contusiones, las laceraciones y los hematomas intracerebrales.

## II. La lesión cerebral secundaria.

Es la consecuencia de la activación de eventos metabólicos a nivel celular, que puede llegar a producir una mayor lesión de la observada inicialmente. En general, independientemente del origen intracraneano o sistémico, los mecanismos lesionales secundarios operan en un entorno que se ha hecho más vulnerable a la agresión. El TCE conlleva una situación de daño neuronal secundario a la ruptura de la homeostasis cerebral generado por las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, los mecanismos desencadenados por la excitotoxicidad neuronal, la formación de edema, y los procesos inflamatorios y apoptóticos celulares. Los trastornos desencadenados por la isquemia a nivel celular, ponen en marcha una cascada de reacciones cíclicas que eventualmente se potencian con la reperfusión, dando lugar al daño de isquemia-reperfusión. Los mediadores del proceso son la acidosis, la sobrecarga de calcio citosólico y la hiperproducción de radicales libres. Estos tres factores, potenciando entre sí su producción así como su acción, son los pilares sobre los que descansan los mecanismos fundamentales del daño celular en la isquemia y en la reperfusión y los responsables de la extensión del infarto a expensas de áreas de penumbra.

La lesión secundaria puede comenzar minutos después del traumatismo. Entre las causas de origen sistémico, la hipotensión arterial es la etiología más frecuente y de mayor repercusión sobre el pronóstico del TCE. Se ha podido

demostrar que la hipotensión arterial, incluso por breves períodos, afecta negativamente al resultado y que, la mortalidad se eleva tras el TCE si ésta no es controlada enérgicamente. Se piensa que, como la autorregulación cerebral se encuentra comprometida y el acoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno cerebral está alterado en la fase aguda del TCE, el mecanismo nocivo de la hipotensión arterial debe guardar relación con el consiguiente descenso de la PPC, dando lugar a una isquemia cerebral global. La hipoxemia también es una complicación frecuente y que se asocia a un incremento de la mortalidad en el TCE. Entre otros mecanismos secundarios de origen sistémico que han sido implicados como inductores de peores resultados en el TCE, figuran la hipertermia, la anemia y los trastornos electrolíticos.

Entre las causas intracraneanas de lesión secundaria, la HTEC es la más frecuente y la que de forma inequívoca afecta al pronóstico del TCE. La HTEC ejerce su efecto nocivo a través del aumento de conos de presión que generan isquemia cerebral global por descenso de la PPC, o bien isquemias a nivel local al comprimir las arterias cerebrales, sobre todo las arterias cerebrales posteriores y anteriores.<sup>27</sup> Las crisis convulsivas, generalizadas o focales, producen lesión secundaria por el aumento del flujo sanguíneo cerebral y el mayor consumo cerebral de oxígeno. La posibilidad de conocer indirectamente el metabolismo cerebral ha puesto de manifiesto la existencia frecuente de un desacoplamiento entre el FSC y el consumo cerebral de oxígeno. La traducción clínica de este fenómeno es el estado de hipoperfusión cerebral, principal causa de lesión secundaria, y el estado de hiperemia cerebral. La hiperemia es un inductor de lesión cerebral secundaria, que

además desempeña un papel importante en la fisiopatología de la HTEC, así como en la de la tumefacción cerebral y el edema.

Como respuesta inespecífica a una gran variedad de lesiones cerebrales el edema cerebral habitualmente está presente, de forma focal o difusa, en la fase aguda del TCE. Los tipos de edema más frecuentes son el citotóxico, el neurotóxico y el vasogénico. Se acepta que en las fases iniciales (primeras 24 o 48 horas), coincidiendo con los períodos de isquemia cerebral y la despolarización generalizada e intensa que ocasiona el impacto mecánico, vinculados con la liberación masiva de aminoácidos excitatorios del tipo del glutamato y el aspartato; son los edemas citotóxico y neurotóxico los que acompañan a la lesión primaria, y que posteriormente, una vez dañada la barrera hematoencefálica, adquiere mayor relevancia el edema vasogénico. Aunque la causa principal de que el edema origine alteraciones neurológicas es la propia HTEC, en el cerebro traumatizado las lesiones causadas por el edema obedecen a mecanismos que no tienen relación alguna con la génesis de la HTEC. En concreto, en el edema vasogénico la permeabilidad alterada de la BHE permite el paso de ciertos metabolitos que propician lesiones de las membranas celulares, que a su vez aumenta la capacidad edematógena de estas sustancias. Por otra parte, el edema cerebral separa los capilares de las células cerebrales perturbando el aporte de oxígeno y nutrientes a las células encefálicas.<sup>28</sup>

Desde un punto de vista terapéutico no podemos incidir sobre la génesis de la lesión primaria, no existe un tratamiento específico, únicamente se pueden tomar medidas preventivas mediante campañas dirigidas a la sociedad en general y a los grupos de riesgo. Por tanto la diana y el manejo de los

pacientes que han sufrido un TCE se centra en minimizar el avance de la lesión cerebral secundaria. La lesión secundaria agrava de forma considerable la homeostasis cerebral siendo, por tanto, responsable mayor de la morbimortalidad real observada en un alto porcentaje de pacientes que sufren un TCE. Una detección e identificación precoz de este tipo de lesiones resultaría en la aplicación de medidas terapéuticas adecuadas y dirigidas a la situación real en la que se encuentra el paciente.

El objetivo final trata de mejorar el metabolismo aeróbico, mediante la manipulación en la oferta de oxígeno al cerebro, reducción de los factores extracraneales perjudiciales para el metabolismo celular cerebral, así como la minimización de la excitotoxicidad neuronal secundaria.<sup>29, 30</sup> Conseguir la prevención de la lesión secundaria, o minimizarla en su defecto, redundaría de forma directa en un menor número de secuelas, así como lograría mejorar las cifras de mortalidad en estos pacientes.<sup>29, 31, 32</sup>

### **3. MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE NEUROCRÍTICO.**

La neuromonitorización multimodal del paciente crítico abarca una serie de mediciones en serie, correlacionadas habitualmente entre ellas, encaminadas en la detección precoz de factores que puedan generar una progresión de la lesión secundaria. A su vez nos permite tener un seguimiento continuo de las intervenciones terapéuticas o preventivas aplicadas.<sup>33, 34</sup>



Todas estas herramientas de monitorización son necesarias, aunque no suficientes, para establecer las situaciones de riesgo, o bien aquéllas donde la lesión ya ha sucedido, permitiéndonos detectar la condición de irreversibilidad de la lesión cerebral. Los sistemas de neuromonitorización multimodal se basan en los siguientes elementos:

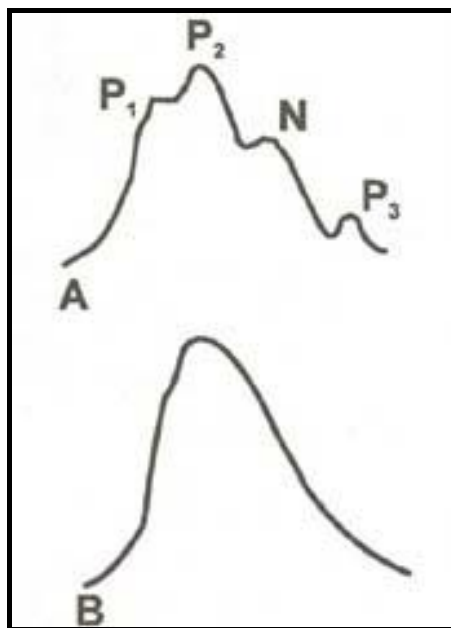
### **A. Presión intracraneal.**

Partiendo del razonamiento teórico del comportamiento del cráneo como un compartimento cerrado, continente de masa encefálica, líquido cefalorraquídeo y sangre, el equilibrio entre estos elementos se altera ante modificaciones en el volumen de cada uno de ellos.<sup>22</sup> En función de los valores de PIC obtenidos, se establecen cuales son las medidas de presión máximas que el sistema nervioso central presenta, sobre las cuales puede existir un compromiso de espacio, dando lugar a una situación de isquemia.

De especial interés es el equilibrio en el compartimento vascular. La estimación de la PIC nos permite calcular, conjuntamente con la PAM sistémica, la PPC que recibe el encéfalo. Debemos tener en cuenta que la vascularización cerebral posee una serie de mecanismos de compensación ante variaciones de la presión arterial media. Sin embargo, en situaciones de lesión cerebral, este sistema de autorregulación suele estar dañado, por lo que podemos encontrar fenómenos de ausencia/hipoafLUjo o hiperaflujo de sangre, modificándose de esta forma el volumen total de los elementos intracraneales y, por ende, condicionando situaciones de lesión cerebral secundaria de origen isquémico.<sup>35,36</sup>

La PIC puede ser medida mediante sensores insertados a nivel intraparenquimatoso, intraventricular o en el espacio extraaxial. Siguiendo las Guías Clínicas de la Brain Trauma Foundation, actualmente se realiza monitorización rutinaria de la PIC en todos los pacientes con TCE grave, para facilitar su manejo y tratamiento.<sup>25</sup>

El patrón normal que muestra la curva de PIC se asemeja a una curva de presión arterial algo deprimida. La curva normalmente tiene tres o más picos identificados como P1, P2, P3. [Figura 2 A]



**Figura 2.** Ondas del pulso en la PIC. A: Trazado normal P1-P2-P3. B: Trazado armónico

- P1 = Llamada onda de percusión, corresponde a la presión sistólica. Presenta un pico agudo y una amplitud consistente.
- P2 = Llamada onda de marea, es el resultado de la presión en el LCR, tiene una amplitud y forma variable, y termina en una escotadura dícrota.
- P3 = Llamada onda dícrota, debido a que la presión diastólica se encuentra inmediatamente después de la escotadura dícrota y declina hacia la posición diastólica basal.

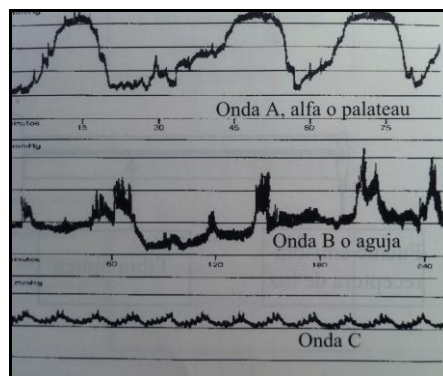
La distensibilidad intracraneal puede evaluarse mediante la comparación de P1 con P2. Cuando se encuentra alterada podemos apreciar un patrón con predominancia de P2, dando lugar a un patrón armónico. [Figura 2B]

El registro continuo de la PIC, a 25-50 cm/h, permite la identificación de las *Ondas de Lundberg*, explicadas por Rosner a finales de los años 90.<sup>37, 38</sup>

Se distinguen tres tipos de ondas: [Ver Figura 3]

- Ondas A: suelen presentar un valor superior a los 40-50mmHg. Su duración suele ser de unos 15 minutos aproximadamente. Indican baja compliance cerebral, inadecuada PPC, y se asocian a mal pronóstico.

- Ondas B: su valor es variable, duran menos de 2 minutos. Se asocian a patrones respiratorios patológicos, inadecuada PPC. Su corrección permite mejorar el pronóstico.
- Ondas C: estas son rítmicas y rápidas de unas 6 a 8 por minuto. Sin gran trascendencia clínica.



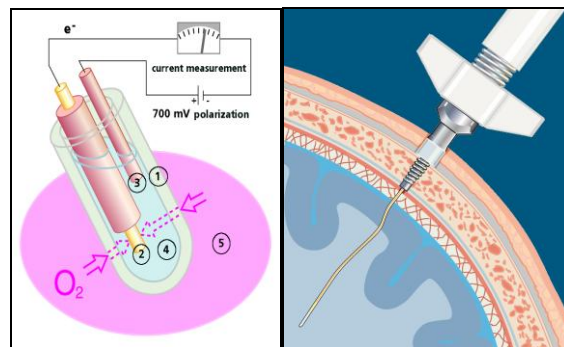
**Figura 3.** Ondas de pulso cerebral de Lundberg.

El incremento mantenido de la PIC es la causa más frecuente y que de forma significativa afecta negativamente al pronóstico tras un TCE. Existe una estrecha relación entre la elevación de los niveles de PIC y los resultados vitales y funcionales, así como entre la duración de la HTEC y la evolución final del TCE.<sup>39, 40</sup> En la actualidad se considera que la isquemia, ya sea debida a un aumento de la PIC, a un descenso de la PAM o a la acción simultánea de ambas es la lesión secundaria de origen intracraneano más grave, por lo que los objetivos terapéuticos se centran en conseguir una PPC > 70 mmHg, en lugar de conseguir a toda costa el control de la PIC.<sup>25</sup>

## B. Presión tisular de oxígeno.

La información suministrada por la monitorización de la Presión Tisular de Oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) es utilizada para el manejo diagnóstico y terapéutico de la hipoxia cerebral.<sup>41, 42</sup>

Este sistema de monitorización se basa en la inserción de un dispositivo intraparenquimatoso que presenta en su extremo un electrodo tipo Clark. El sensor es insertado en la sustancia blanca del lóbulo frontal a través de un trépano y guiado por un introductor específico, colocado en una posición y a una profundidad estándar (a unos 25 mm de la duramadre). [Figura 4]

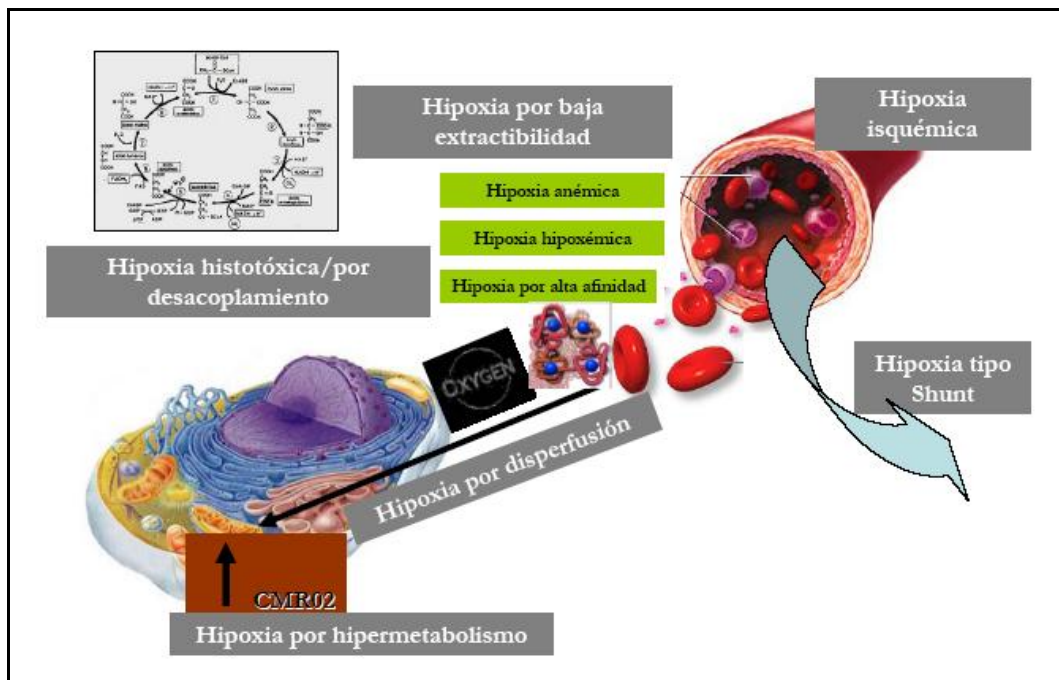


**Figura 4.** El electrodo de Clark consta de una membrana semipermeable al oxígeno (1) que recubre un cátodo (2) y un ánodo (3) bañados en una solución electrolítica (4), que a un potencial determinado genera una corriente electrónica proporcional a la presión parcial de oxígeno en el tejido (5). Localización estándar del sensor.

La evaluación de las posibles causas de hipoxia tisular, basadas en el modelo de Sigaard-Andersen, nos permite identificar aquellas situaciones que pueden ser condicionantes del descenso de la presión tisular de oxígeno, para poder interponer las medidas correctoras apropiadas [Figura 5].<sup>43</sup>

Los diferentes tipos de hipoxia detectada por el sensor de PtiO2 son:

1. *Hipoxia isquémica*, por descenso del flujo sanguíneo cerebral.
  
2. *Hipoxia por baja extracción o extractibilidad*, cuya causa es la disminución de la capacidad de extracción de oxígeno de la sangre capilar, que a su vez puede ser debida a las siguientes razones: una PaO2 insuficiente (hipoxia hipoxémica); una concentración de Hemoglobina (Hb) baja (hipoxia anémica); una alta afinidad de la Hb por el oxígeno (hipoxia por alta afinidad) debida a factores que desplazan la curva de disociación de la Hb a la izquierda: hipocapnia, alcalosis, hipotermia o descenso del 2-3 difosfoglicerato (2-3DPG) por hipofosforemia entre otros.
  
3. *Hipoxia por shunt*, o cortocircuito arteriovenoso.
  
4. *Hipoxia por disperfusión*, o alteración de la difusión del oxígeno desde el capilar a la mitocondria.
  
5. *Hipoxia histotóxica*, por tóxicos que bloquean la cadena respiratoria mitocondrial.
  
6. *Hipoxia por desacoplamiento*, por agentes que desacoplan la reducción del oxígeno mitocondrial de la síntesis de ATP.
  
7. *Hipoxia hipermetabólica*, por aumento del metabolismo celular.



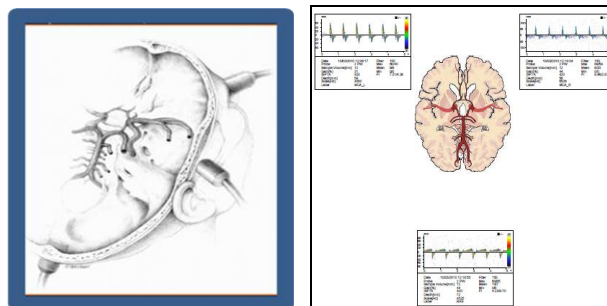
**Figura 5.** Representación gráfica de los tipos de hipoxia celular según el modelo de Siggaard- Andersen. CMR02 Consumo metabólico de oxígeno.

En la práctica clínica habitual, las dos causas más frecuentes de hipoxia son la motivada por baja extracción, secundaria a hipocapnia por hiperventilación, que a su vez provoca vasoconstricción cerebral y aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno; y la hipoxia isquémica derivada del descenso de la PPC, bien por hipertensión intracraneal, hipotensión sistémica, causas locales (vasoespasmio arterial, como de presión intracraneal, etc.) o por la suma de estas circunstancias.<sup>44</sup> La detección precoz y tratamiento de los fenómenos hipóxicos, facilita el control de la lesión secundaria, mejorando el manejo y pronóstico de los pacientes tras un TCE grave.<sup>41, 42</sup>

## C. Doppler Transcraneal (DTC).

Este tipo de monitorización, no invasiva, nos permite evaluar las ondas doppler generadas por la sangre al recorrer las arterias de la base, permitiéndonos comparar las velocidades y su evolución en el tiempo. Para su registro se utiliza un sistema de ultrasonografía doppler transcraneal.<sup>45, 46</sup>

El análisis de la onda permite distinguir entre: velocidad sistólica (pico), diastólica (fin del valle) y media, obteniéndose ésta última al calcular un tercio del valor de la suma entre la velocidad sistólica y el doble de la velocidad al final de la diástole (cm/seg). A su vez, se genera el Índice de Pulsatilidad (IP) o índice de Gosling, el cual representa el índice de variabilidad de la velocidad de la sangre en el vaso; siendo la diferencia entre la velocidad pico sistólica y la final diastólica, dividida por la velocidad media. La información de este índice permite conocer el estado de las resistencias cerebrovasculares. El indicador que habitualmente se acompaña al aumento de la PIC es el incremento proporcional del IP, junto con un descenso en las velocidades diastólicas.<sup>47</sup>



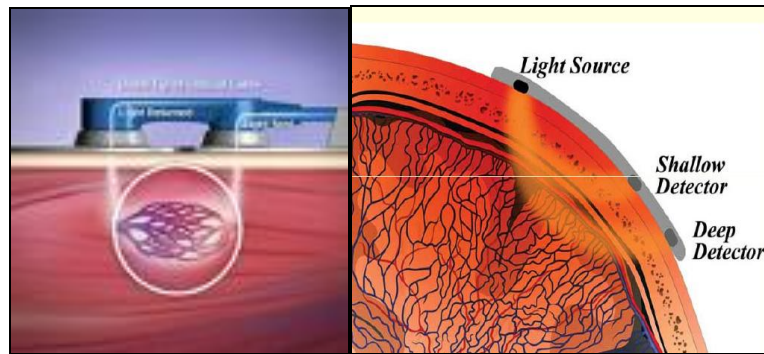
**Figura 6.** Ventanas sonográficas y registro de Doppler transcraneal



En el TCE los registros de DTC nos permiten la identificación de ciertos patrones específicos que se correlacionan con diferentes situaciones fisiopatológicas tras el TCE. Los patrones podrían ser: de normalidad, de hipoperfusión, hiperemia, vasoespasmo y paro circulatorio.<sup>48, 49</sup> El conocimiento del perfil hemodinámico y su evolución, nos permite un tratamiento dirigido y específico ante la HTEC, así como una valoración continuada de los cambios sonográficos a lo largo del tiempo, estimando las variaciones de la presión intracraneal.

#### **D. NIRS (Near Infrared Spectroscopy).**

La medición de la oxihemoglobina cerebral se lleva a cabo utilizando dos fotorreceptores, separados una distancia determinada de la fuente de luz. Permiten diferenciar los fotones que provienen de los distintos tejidos, permitiendo establecer una adecuada medición. Es por esto que los valores que nos aporta la monitorización NIRS, se encuentran ligados a la presión de perfusión cerebral, de forma que un valor superior o igual a 75 % se asocia con una presión de perfusión cerebral superior a 70 mmHg, mientras que si el valor decae por debajo de 55%, la presión de perfusión cerebral será menor a 70 mmHg.<sup>50</sup>



**Figura 7.** Esquema del Sistema NIRS.

Recientemente se han correlacionado los resultados de la NIRS con la PtiO<sub>2</sub>, observándose que éstas se encuentran directamente relacionadas, si bien a pesar de la ventaja de ser un método de monitorización no invasivo, la detección de los episodios de hipoxia moderada son mejor identificados por la PtiO<sub>2</sub> que con la NIRS.<sup>51</sup>

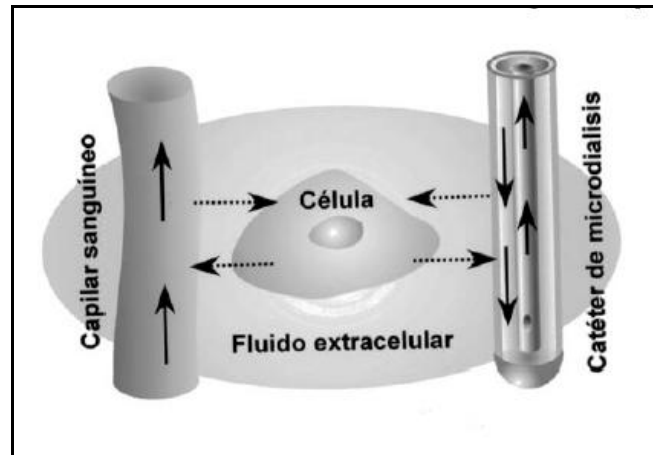
### **E. Microdiálisis Cerebral.**

La Microdiálisis Cerebral (MD) fue introducida en estudios básicos hace unos 40 años, y ha sido empleada clínicamente para la monitorización neuroquímica de pacientes en UCI desde 1992.

Los principios en los que se basa esta técnica se encuentran íntimamente ligados al metabolismo cerebral. El estudio de los metabolitos detectados en el líquido cefalorraquídeo, a través de la membrana semipermeable de la que dispone el dispositivo, permite estimar la situación de las distintas rutas metabólicas fisiológicas cerebrales, analizando las modificaciones que se producen cuando éstas se tornan hacia rutas menos

eficientes desde el punto de vista energético y, de forma similar, posibilita la detección de productos de desecho secundarios a la lesión tisular.<sup>52</sup>

El catéter de microdiálisis se compone de una sonda de doble luz, revestida en su punta con una membrana semi-permeable de diálisis. La sonda es colocada en el tejido cerebral, perfundiéndose a través de una de las luces del catéter un líquido isotónico de características conocidas. Una vez que este líquido entra en contacto con el intersticio tisular, a través de la membrana semipermeable, se produce un intercambio de sustancias, dando lugar a una nueva composición del líquido infundido, que pasa a denominarse como microdializado. Los mecanismos de difusión permiten el paso de moléculas a través de la membrana, basándose en el gradiente de concentración. Aquellas moléculas que se encuentren en una elevada concentración en el líquido cefalorraquídeo pasarán al líquido perfundido, con un mínimo paso de agua. Debido a que el líquido perfundido se mantiene en continuo movimiento a través del catéter, permite mantener el mismo gradiente de concentración. El catéter de microdiálisis recogerá el microdializado en función de las características que presente el espacio extracelular cerebral. Este simple concepto proporciona una técnica de gran alcance con muchas aplicaciones potenciales en cualquier molécula lo suficientemente pequeña para atravesar la membrana. [Figura 8]



**Figura 8.** Esquema del funcionamiento del extremo distal de un catéter de microdiálisis cerebral a nivel intraparenquimatoso.

Al igual que sucede con otros sistemas de monitorización local, tales como la PtiO<sub>2</sub> o la NIRS, la monitorización llevada a cabo mediante el catéter de microdiálisis corresponde a una pequeña área cerebral (unos 1.5 cm<sup>2</sup>), lo que puede representar una limitación de la técnica; no obstante, los múltiples estudios empleando MD han demostrado tener un amplio campo de actuación, permitiendo la generalización de las observaciones a procesos neurocríticos de origen metabólico o sistémico.

Los valores de los metabolitos cerebrales en el intersticio se establecieron originariamente en función del estudio llevado a cabo por Reinstrup y colaboradores, definiendo, mediante el estudio del dializado en pacientes neuroquirúrgicos, cuáles eran los valores de referencia y los valores relacionados con procesos isquémicos.<sup>53</sup>

	<b>Glucosa</b> (mmol/L)	<b>Lactato</b> (mmol/L)	<b>Piruvato</b> ( $\mu$ mol/L)	<b>Índice</b> L/P	<b>Glicerol</b> ( $\mu$ mol/L)	<b>Glutamato</b> ( $\mu$ mol/L)
<b>Paciente anestesiado</b> (1 $\mu$ L/min)	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,6	70 $\pm$ 24	22 $\pm$ 6	28 $\pm$ 16	17 $\pm$ 12
<b>Paciente despierto</b> (1 $\mu$ L/min)	0,9 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,9	103 $\pm$ 50	21 $\pm$ 6	42 $\pm$ 29	7 $\pm$ 5
<b>Paciente despierto</b> (0,3 $\mu$ L/min)	1,7 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,9	166 $\pm$ 47	23 $\pm$ 4	82 $\pm$ 44	16 $\pm$ 16
<b>Isquemia Cerebral</b>	0,1 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 6,5	31 $\pm$ 46	> 23 $\pm$ 4	570 $\pm$ 430	380 $\pm$ 240

**Tabla 1.** Valores de metabolitos cerebrales. Los valores fueron obtenidos en la sustancia blanca normal, supratentorial, de 9 pacientes intervenidos de lesiones cerebelosas benignas (6 meningiomas, 2 neurinomas del acústico y 1 ependimoma). Índice L/P: Índice lactato / Piruvato.

Los estudios de Oddo y colaboradores encuentran utilidad pronóstica en la monitorización del paciente neurocrítico mediante técnicas de MD.<sup>54</sup> Los niveles intersticiales de glucosa han sido correlacionados tras un TCE grave con los resultados clínicos posteriores, de forma que la neurohipoglucosis persistente implica resultados desfavorables. En otros estudios no fue la glucosa, sino el índice L/P y el glutamato, los que se asociaron significativamente a un peor pronóstico. El glutamato en los TCE también mostró capacidad predictiva, registrándose resultados adversos de forma significativa en los enfermos con las concentraciones más altas de este sustrato. La utilización del glicerol con fines pronósticos en los pacientes tras un TCE grave no ha demostrado utilidad hasta el momento actual.<sup>54, 55</sup>

#### 4. CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL TCE GRAVE.

Las escalas que definen el pronóstico de determinados grupos de pacientes surgen del estudio de las variables clínicas de dichas poblaciones, que tras cotejar grandes bases de datos, proporcionan una evaluación objetiva del resultado probable, teniendo, por tanto, una validez estadística considerable.

Indudablemente estos modelos estadísticos tienen un importante impacto sobre la auditoría en la atención a los pacientes, dado que nos permiten comparar los resultados entre diferentes instituciones, sistemas de salud y países. Las escalas pronósticas forman parte de las herramientas necesarias para poder diseñar y definir los ensayos clínicos.

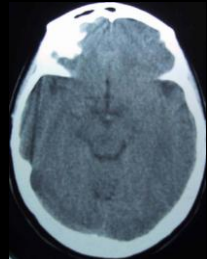
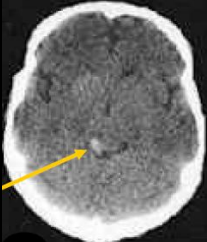

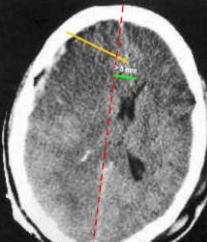


Sin embargo, su utilización para predecir los resultados individuales está plagada de problemas. El comportamiento y la respuesta fisiopatológica de cada sujeto no presentan un comportamiento predecible. No obstante, la información proporcionada por estos modelos puede llegar a ser muy útil para la toma de decisiones clínicas. Cuando las predicciones de los resultados se sitúan en el contexto adecuado, y es discutido por clínicos expertos, éstos pueden ayudar a calibrar las expectativas, permitiendo ser más realistas y proporcionar una base racional sobre la cual dirigir las decisiones respecto al tipo de terapéutica y atenciones que ha de recibir el enfermo, así como, ayudar a informar a la familia y al paciente sobre la gravedad de la enfermedad a la que nos enfrentamos.

Los elementos que definen la gravedad y el riesgo evolutivo de los pacientes tras un TCE grave son varios, entre los que se incluyen: la repercusión sobre el nivel de conciencia, la duración de los trastornos de la misma, la coexistencia de otros elementos, ya sea de daño estructural, comorbilidades u otros factores asociados que puedan sobreañadir al cuadro clínico un incremento en el riesgo. Todos ellos deben ser tenidos en cuenta para establecer la evolución del paciente.

#### **4.1. Clasificación de Tomográfica de Marshall.**

Los objetivos fundamentales de esta clasificación se centran en la identificación de aquellos pacientes que presentan “alto riesgo” de mala evolución clínica en función de los hallazgos de la TAC craneal. Entendiéndose como dicha situación: la posibilidad de desarrollar episodios de HTEC durante el curso evolutivo, la existencia de lesiones con elevada mortalidad asociada y aquellos casos donde de forma independiente a la situación clínica presentan signos radiológicos de mal pronóstico.<sup>56</sup>

Esta clasificación, también conocida como Traumatic Coma Data Bank (TCDB), consiste en seis categorías dependientes de las lesiones objetivadas en la tomografía: cuatro de ellas indican lesión difusa con incremento en el grado de gravedad según el estado de las cisternas mesencefálicas, el grado de desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones mayores de 25 cc. Las otras dos categorías indican la presencia de lesión con efecto masa (>25cc) evacuada, o no evacuada quirúrgicamente. [Tabla 2]

Grado	Tipo de lesión	TAC craneal	
I	<b>Lesión difusa I</b>	Sin patología visible en la TAC	
II	<b>Lesión difusa II</b>	Cisternas presentes con desplazamientos de la línea media de 0-5 mm y/o lesiones densas presentes. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm3. Puede incluir fragmentos óseos y cuerpos extraños.	
III	<b>Lesión difusa III (Swelling)</b>	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0-5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm3.	
IV	<b>Lesión difusa IV (Shift)</b>	Desplazamiento de la línea media > 5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm3.	
V	<b>Lesión focal evacuada</b>	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente.	
VI	<b>Lesión focal no evacuada</b>	Lesión de densidad alta o mixta >25 cm3 no evacuada quirúrgicamente.	

**Tabla 2.** Clasificación tomográfica del traumatismo craneoencefálico según la clasificación de Marshall o *Traumatic Coma Data Bank* (TDB)



Marshall et al después de aplicar esta clasificación en 746 pacientes con TCE grave, demostraron que existía una excelente correlación entre el tipo de lesión y el resultado final del paciente, evaluado a partir de la *Glasgow Outcome Scale*. El porcentaje de Hipertensión Endocraneal y de mal resultado clínico, entendido como muerte y secuelas invalidantes, fue más elevado a medida que aumentaba el grado de lesión difusa, así como en las lesiones tipo masa no evacuada frente a las evacuadas.<sup>56</sup>

En el contexto de los TCE, la principal ventaja de esta clasificación es su fácil aplicación. Este hecho simplifica la valoración radiológica del enfermo entre los clínicos. No obstante, debe tenerse en cuenta que las lesiones neurotraumáticas son procesos dinámicos y que en los TAC de control podemos detectar nuevas lesiones, o modificaciones de los parámetros radiológicos, que nos obliguen a cambiar la codificación del tipo de lesión y la actitud a seguir.

Trabajos posteriores realizados por Maas et al y Servadei et al adjudican a la clasificación de Marshall un valor de predicción pronóstica adecuada. Ambos trabajos refutan la clasificación de la TCDB como escala radiológica de referencia por su valor pronóstico de mortalidad y resultados funcionales.<sup>57, 58</sup> Se trata, por tanto, de la escala más utilizada en los trabajos relacionados con el TCE grave.

## 4.2. Escala de Coma de Glasgow.

El nivel de conciencia es uno de los datos más significativos que permiten evaluar la gravedad del TCE. Para este fin, Teasdale describió en 1974 la escala más empleada hoy día en las Unidades de Cuidados Intensivos: la Escala de Coma de Glasgow (GCS, del inglés Glasgow Coma Scale score).<sup>59</sup>

La GCS lleva a cabo una valoración del nivel de conciencia, que permite a través de los cambios en su puntuación reflejar el estado evolutivo del paciente. La medida se lleva a cabo mediante la suma de tres respuestas independientes: apertura ocular, respuesta verbal y motora. La escala representa la suma del valor numérico de cada una de las categorías. El valor máximo corresponde a 15 puntos, que implica un nivel de conciencia normal. Siendo el valor mínimo de 3 puntos, el cual se alcanza ante una respuesta de coma arreactivo. [Tabla 3]

PUNTUACIÓN	APERTURA OCULAR	RESPUESTA MOTORA *	RESPUESTA VERBAL
6	--	Obedece	--
5	--	Localiza	Apropiado
4	Espontáneamente	Retira	Confuso
3	A la llamada	Flexora	Inapropiado
2	Al estímulo*	Extensión	Incomprensible
1	Sin Respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

**Tabla 3.** Escala de Coma de Glasgow. \* Respuesta ante estímulo nociceptivo

La estratificación de los niveles de gravedad de la GCS tras el TCE se asocia a la intensidad de afectación/lesión cerebral del individuo. Hoy en día

se reconoce únicamente como TCE leve a los pacientes que presentan una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (GCS) comprendido entre 14 y 15 puntos. La descripción de Rimel et al en los años 80 queda por tanto modificada, al excluirse a los pacientes que alcanzan 13 puntos de la GCS, ya que se ha constatado un porcentaje elevado de anomalías en la tomografía axial computarizada, con un pronóstico y síntomas más próximos al TCE moderado.<sup>60, 61</sup> El TCE grave se considera cuando la puntuación es inferior o igual a 8 puntos.

La utilidad de la GCS depende de una situación clínica apropiada, debido a que ciertas circunstancias fisiopatológicas extracraneales, tales como la hipotensión arterial, la hipotermia y los trastornos metabólicos, pueden alterar de manera significativa la exploración del paciente y por tanto su resultado. Como medida orientativa cabe reseñar en qué momento y condiciones se realizó la exploración: en la escena del traumatismo, al ingreso, post-resucitación, etc. Hay que tener en cuenta que la presencia de niveles elevados de ciertos tóxicos en el organismo (alcohol y otras drogas de abuso), así como fármacos depresores del sistema nervioso o aquéllos que provocan alteraciones sobre la placa motora neuromuscular, también podrán artefactar e impedir la utilización de la misma.

La respuesta motora es el elemento que mejor predice el resultado. Sin embargo debemos remarcar que, ante la presencia de asimetrías motoras, deberá considerarse siempre la mejor respuesta al estímulo, debido a que se evalúa el grado de consciencia como elemento de expresión sobre la funcionalidad global encefálica, y probablemente la respuesta patológica

surgirá ante la existencia de una lesión focal y por tanto no se encontrará en relación con el nivel de consciencia que es el fin que persigue esta escala.

En su manejo cotidiano presenta una serie de limitaciones, especialmente en lo referente a la valoración de la respuesta verbal, en pacientes intubados o afásicos, los pacientes que se encuentran en un estado postcrítico tras un cuadro comicial, o si se encuentran, como ya se ha mencionado, bajo los efectos de tóxicos (alcohol, drogas de abuso) o sedantes, aquéllos en los que la apertura palpebral se encuentre limitada por lesión directa o inflamación/lesión post-traumática. A nivel de la respuesta motora, habrá que tener en cuenta si el paciente presenta algún tipo de hemiparesia con respuestas posturales anómalas o la existencia de traumatismo raquímedular asociado. Un factor a considerar en la aplicación de la GCS se refiere a los pacientes que están en la UCI largos períodos de tiempo, donde la apertura ocular espontánea no equivale a estar consciente, como puede ocurrir en los pacientes en estado vegetativo, y cuando las respuestas motoras periféricas también pueden verse mermadas por situaciones tales como la polineuropatía del paciente crítico.<sup>62, 63</sup> Por último, presenta como inconveniente el que no se evalúan las respuestas del tronco encéfalo.

Como bondad hacia la GCS, cabe reseñar la amplia difusión y aceptación que ha presentado durante estas últimas 3 décadas, lo cual ha permitido su uso para otras situaciones diferentes al trauma o al daño cerebral adquirido, tales como a la disfunción multiorgánica secundaria a la sepsis (*Sepsis Organ Failure Assessment / SOFA*) así como a la evaluación del estado fisiológico de salud agudo y crónico (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation / APACHE*), entre otras.<sup>64, 65</sup>

En los últimos años están surgiendo nuevos estudios que evalúan la discrepancia interobservador a la hora de aplicar la GCS, referida a la evaluación inicial prehospitalaria y la llevada a cabo en el hospital. Esta situación se hace más manifiesta en puntuaciones por debajo de 13 puntos de la GCS. <sup>66</sup> Para conseguir una puntuación entre 6 y 12 existen diversas combinaciones simples posibles con distintos perfiles clínicos. Esto hace poco probable que los pacientes con una puntuación específica entre 6 y 10 sean equivalentes en la gravedad de la afectación. Sin embargo, existe una mayor concordancia en las situaciones en las que el paciente se encuentra alerta, o casi alerta, entre 13-15 puntos de la GCS. <sup>67</sup> Por tanto la GCS se considera mucho más fiable en sus valores extremos. Otros estudios observacionales han encontrado diferencias en la estimación entre médicos y enfermeros a la hora de evaluar el nivel de conciencia. <sup>68</sup>

Aún considerando todos los problemas previamente señalados, la GCS ha sido la escala de coma de puntuación estándar más usada en el mundo en los últimos años, además de ser la más citada en la bibliografía neuroquirúrgica. Actualmente parece poco probable que sea fácil reemplazarla por otro sistema de puntuación.

### 4.3. AIS (Abbreviated Injury Scale)

La Escala Abreviada de Lesiones o *Abbreviated Injury Scale* (AIS), es un sistema de puntuación anatómica introducido por primera vez en 1969. Desde entonces ha sido revisado y actualizado en numerosas ocasiones. Actualmente se utiliza el AIS 90 que ofrece una clasificación bastante exacta de la gravedad de la lesión traumática.<sup>69, 70</sup>

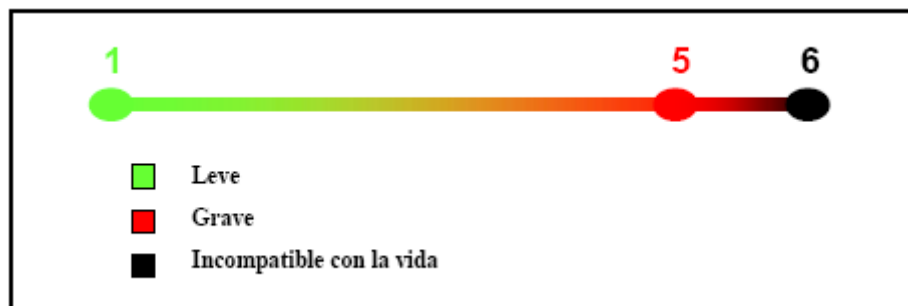


Figura 9. Representación gráfica del sistema de puntuación de la Abbreviated Injury Scale

El AIS puntúa en relación con la gravedad de la lesión: 1 (menor), 2 (moderada), 3 (grave pero no amenaza la vida), 4 (amenaza la vida, aunque la supervivencia es probable), 5 (amenaza la vida, supervivencia poco probable). 6 (fatal, incompatible con la vida). [Figura 9]

Esta escala se genera como representación del grado de “amenaza para la vida” que suponen las lesiones para el paciente, por lo que no puede considerarse una representación de la medida global de gravedad.<sup>70</sup>

#### 4.4. ISS (INJURY SEVERITY SCORE)

La escala Injury Severity Score (ISS) es un sistema que proporciona una puntuación global de la gravedad del traumatismo para aquellos pacientes con lesiones traumáticas múltiples. Su utilidad radica en la posibilidad de comparar la mortalidad entre pacientes politraumatizados, fundamentalmente tras traumatismos cerrados.<sup>71</sup>

El ISS es el resultado de la suma de los cuadrados de la puntuación AIS (Abreviated Injury Scale) más alta en los tres órganos o sistemas más gravemente dañados. Por tanto para obtener el ISS se deberá:

- Puntuar cada lesión según el AIS 90.
- Identificar la puntuación AIS mas alta para cada uno de las 6 siguientes áreas:
  - a. Cabeza y cuello.
  - b. Cara.
  - c. Tórax.
  - d. Abdomen y órganos pélvicos.
  - e. Extremidades.
  - f. Superficie corporal.
- Sumar los cuadrados de las tres puntuaciones más altas.
- La puntuación máxima alcanzable es 75. Por acuerdo, a cualquier paciente con 6 puntos en cualquier región del cuerpo (sin posibilidad de supervivencia ante dicha lesión), se le otorga un ISS de 75.

La puntuación del ISS es prácticamente el único sistema de puntuación anatómica en uso y se correlaciona linealmente con la mortalidad, la morbilidad, la estancia hospitalaria y otras medidas de gravedad.

Las principales debilidades de la escala ISS son:

- Cualquier error en la puntuación del AIS, obviamente, aumenta el error de la ISS.
- Diferentes patrones lesionales pueden generar la misma puntuación del ISS.
- Las lesiones de diferentes regiones del cuerpo no son ponderadas.
- Omite información sobre el tipo, características y el número de lesiones totales.
- Pueden sucederse múltiples lesiones graves sobre el mismo área, provocando una infraestimación del ISS y de la gravedad del paciente.

Estas circunstancias han planteado modificaciones del ISS a través del "New Injury Severity Score" (NISS). Esta última escala, descrita a finales de los años 90, se calcula como la suma de los cuadrados de las tres lesiones más graves de la economía del paciente de manera independiente de la región del cuerpo, pudiéndose repetir dos áreas corporales como elementos de puntuación. Actualmente se plantea si estas determinaciones superan las puntuaciones del ISS tradicional.<sup>72</sup>



## 4.5. Glasgow Outcome Scale

La Glasgow Outcome Scale (GOS) fue desarrollada inicialmente por Jennett y Bond como una herramienta de medición de la repercusión social que originaba el TCE a los seis meses, y ha sido utilizada típicamente para evaluar resultados en estudios neuroquirúrgicos, así como en ensayos clínicos de fármacos relacionados con el TCE.<sup>73</sup>

La escala, tal y como se muestra en la Tabla 4, posee cinco categorías siendo la puntuación más alta, la que corresponde al mejor resultado.

Puntuación	Descripción
1	<b>Muerte.</b>
2	<b>Estado Vegetativo.</b> No hay evidencia de actividad cortical.
3	<b>Incapacidad Grave.</b> Consciente, pero discapacitado. Necesita asistencia para las tareas diarias por discapacidad mental y/o física.
4	<b>Incapacidad Moderada.</b> Discapacitado, pero independiente. Puede hacer sus tareas diarias, pero no reintegrarse al trabajo o al estudio. Las discapacidades incluyen distintos grados de disfasia, hemiparesia o ataxia, como así también déficits de memoria, intelectuales y cambios de personalidad.
5	<b>Buena recuperación.</b> Se reintegra a su actividad previa. Puede presentar déficits neurológicos o psicológicos menores.

**Tabla 4.** Glasgow Outcome Scale.

El uso adecuado de la escala GOS brinda una medida global de la repercusión social que origina el TCE al paciente, sin embargo no provee de una evaluación detallada de la discapacidad del paciente. Por otro lado, su diseño intenta describir el resultado de un grupo de casos, por lo que tiene menos valor a nivel individual. La correlación de esta escala a nivel intra e interobservador es del 95%.<sup>74</sup>

## 5. BIOMARCADORES DE LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA.

En la actualidad, los biomarcadores están siendo utilizados constantemente como una herramienta diagnóstica de lesiones de órganos específicos. Así, un incremento en los niveles séricos de la isoenzima MB de la creatinquinasa (CK-MB) o de la troponina, nos proporciona información sobre la extensión del infarto agudo de miocardio, el pronóstico del paciente y el efecto del tratamiento.<sup>75</sup> Algo parecido ocurre con la creatinina y la urea en el caso del fracaso renal o con la amilasa y la LDH en la pancreatitis.<sup>76, 77</sup> El uso de biomarcadores se ha extendido a los estudios de detección y extensión del cáncer, así como a la lesión pulmonar aguda, etc.<sup>78, 79</sup> Sin embargo, hoy en día no se utiliza ningún biomarcador de lesión del sistema nervioso central en la práctica clínica habitual, aunque su existencia ya ha sido descrita en multitud de estudios desde hace años.

A pesar de los progresos llevados a cabo en el manejo clínico, los avances en las técnicas de imagen a través de la tomografía, la resonancia magnética nuclear, la monitorización cerebral, etc;<sup>80</sup> a día de hoy estos datos son insuficientes para poder establecer el pronóstico de los pacientes. Por tanto, podemos concluir que no se dispone actualmente de un elemento predictor que sirva de guía a largo plazo durante el tratamiento agudo del TCE grave en la UCI, y éste es necesario. Debemos conocer cuando y en qué pacientes debemos aplicar un determinado nivel de tratamiento médico y/o quirúrgico óptimo. Un ajuste más preciso de tales medidas repercutirá en una menor progresión de la lesión cerebral secundaria, y en definitiva, en un mejor manejo de los pacientes.

Durante las últimas décadas, algunos autores han reconocido la autoridad de ciertos marcadores biológicos, como elementos predictores del pronóstico durante la fase aguda del TCE. Entre estos biomarcadores destacan la enolasa neuroespecífica (ENE), las proteínas microtubulares (TAU) o la proteína ácida de las fibras gliales (GFAP) y la Proteína (Pt) S100 $\beta$ . Estos biomarcadores, independientemente a los hallazgos clínicos y radiológicos, muestran la situación cerebral global a nivel celular, así como el grado de disfunción cerebral.<sup>81-84</sup>

El biomarcador ideal debería cumplir una serie de requisitos:<sup>85-87</sup>

- Alta sensibilidad y especificidad.
- Liberación única tras la destrucción irreversible del tejido cerebral.
- Aparición precoz en sangre periférica.
- Correlación temporal con la aparición de las lesiones cerebrales.

Actualmente no se ha logrado averiguar cuál es el biomarcador idóneo para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en los pacientes con TCE.<sup>81, 88</sup> En este sentido, encontramos estudios realizados en pacientes tras sufrir un TCE de distinto grado clínico, leve, moderado o grave, en los que se ha identificado que la Pt S100 $\beta$  es un biomarcador fiable para establecer el grado lesional cerebral y el resultado funcional tras el TCE.<sup>89-92</sup>

Entre los biomarcadores de lesión cerebral descritos tras un traumatismo craneal destacan:

### **Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP).**

Es una proteína filamentosa, monomérica, expresada también por los astrocitos. En condiciones normales no está presente en sangre y tampoco es posible su determinación en pacientes politraumatizados sin lesión cerebral.<sup>82,93</sup> Al igual que la Pt S100 $\beta$ , sus niveles séricos se correlacionan con la evolución clínica, con la PIC y con la PPC. Se ha establecido que para un punto de corte de 1.5  $\mu$ gramos/litro esta proteína es predictora de mortalidad con una sensibilidad del 85% (inferior a la de la Pt S100 $\beta$ ) y una especificidad del 52%, así como predictora de la mala evolución clínica del paciente con una sensibilidad del 80% y una especificidad el 59%.<sup>94</sup> A finales del 2010, Vos et al realizó un estudio comparativo entre la GFAP y la Pt S100 $\beta$  en el TCE grave, encontrando que ambos resultaron marcadores aptos para la predicción de muerte, sin embargo la Pt S100 $\beta$  tuvo mayor capacidad predictiva para detectar pacientes con un mal resultado clínico. A su vez en este estudio objetivan que la GFAP no se correlaciona con el GCS ni con el ISS, a diferencia de la Pt S100 $\beta$ .<sup>95</sup>

### **Enolasa Neuroespecífica (NSE).**

Es una isoenzima que se localiza en el tejido cerebral, en nervios periféricos, en el sistema endocrino, en eritrocitos y plaquetas. De ahí que sus niveles séricos se incrementen ante una lesión cerebral, pero también ante la presencia de tumores neuroendocrinos o incluso en presencia de hemólisis. Diversos estudios han descrito que niveles séricos superiores a 21.7 μgramos/litro se correlacionan con una mala evolución de los pacientes tras la lesión traumática cerebral, pero debido a su baja sensibilidad (80%) y especificidad (55%) solo se ha sugerido como herramienta de cribaje, nunca como biomarcador con valor pronóstico.<sup>94</sup>

### **Proteína C-TAU.**

TAU es una proteína asociada al microtúbulo, muy presente en los axones neuronales, y que, ante una lesión cerebral traumática, sufre un proceso de proteólisis, dando lugar a fragmentos denominados C-TAU. Existen algunos estudios en modelos animales (ratas), que han determinado la presencia de niveles séricos elevados de dicho fragmento en las seis horas posteriores a una contusión cerebral controlada. Sin embargo, en los estudios realizados en humanos los resultados en cuanto a su valor pronóstico son contradictorios.<sup>96,97</sup>

### **Isoenzima BB de la creatinquinasa (CK-BB).**

Esta isoenzima se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso central, pero también, y de ahí su baja especificidad, en el sistema gastrointestinal y en el útero. Además, y como segundo inconveniente fundamental para su utilización como biomarcador de lesión cerebral, su vida media es muy corta, entre una y cinco horas. Algunos estudios han demostrado la existencia de una correlación directa entre la intensidad de la lesión cerebral y los niveles de CK-BB en LCR, pero al realizar los mismos análisis en sangre periférica dicha correlación desaparece.<sup>98</sup> Se ha postulado que este hecho sea consecuencia de una baja tasa de transferencia de la isoenzima del LCR a la sangre o incluso de su rápida eliminación del suero.

### **Proteína Mielínica Básica (MBP).**

Es el principal componente de la mielina, fosfolípido que rodea los axones neuronales. Por ello, una lesión de la sustancia blanca induce un incremento en los niveles de dicha proteína tanto en LCR como en suero, manteniéndose dicho incremento hasta dos semanas después de la lesión. Su especificidad en el diagnóstico de lesión cerebral traumática leve es del 96%. Como principales inconvenientes se han postulado su elevación ante un proceso de hemólisis y, sobre todo, su baja sensibilidad como biomarcador de lesión cerebral traumática leve (44%).<sup>99</sup>

## **La Proteína S100β.**

Es el biomarcador de lesión del sistema nervioso central más estudiado. La Pt S100β, es una proteína de 21 Kda fijadora de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Se encuentra preferentemente en el citosol de las células astrogliales y en las células de Schwann. Las funciones intracelulares de esta proteína son radicalmente diferentes de sus efectos extracelulares, presentando una dualidad según su localización intra o extracelular.<sup>100, 101</sup> A nivel intracelular, en general, actúa a través de la unión al  $\text{Ca}^{2+}$  como regulador en múltiples funciones: fosforilación y degradación de proteínas, motilidad y deformación celular, proliferación y diferenciación celular, homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$ , transcripción, y regulación de receptores.<sup>102</sup> A nivel extracelular actúa como una señal neuromoduladora con una serie de características concentración-dependientes. Así pues, en condiciones fisiológicas ronda una concentración nM y actúa como un factor neurotrópico.<sup>100</sup> Por contra, cuando hay daño o necrosis en astrocitos, su concentración aumenta a los  $\mu\text{M}$  o sub  $\mu\text{M}$ , debido a la liberación pasiva de la S100β intracelular, actuando como un agente neurotóxico y provocando apoptosis neuronal, mediante vía directa o por vía indirecta estimulando la liberación de óxido nítrico en los astrocitos.<sup>103-105</sup>

Los niveles de Pt S100β se han demostrado elevados en procesos relacionados con daño a nivel cerebral tales como: eventos hipóxico-isquémicos, accidentes cerebrovasculares, enfermedades neurodegenerativas, tumorales, trastornos psiquiátricos, enfermedades infecciosas del sistema nervioso central y procesos traumáticos. Durante la tipificación de la proteína en los años 80 se describieron como ubicaciones extracraneales: el musculo esquelético, la piel y la grasa parda y blanca.<sup>106, 107</sup> También se ha encontrado

su utilidad clínica en la detección y seguimiento de los tumores tipo melanomas.<sup>108</sup>

Esta proteína muestra una sensibilidad suficiente para identificar de forma precoz la lesión cerebral y su magnitud.<sup>91, 92</sup> Estas características la encuadran como el posible marcador pronóstico cerebral que sirva de variable objetiva y medible en los pacientes con TCE grave, pudiendo reflejar de forma fidedigna su buena o mala evolución clínica.<sup>108</sup>

En una reciente revisión, Bloomfield et al demostraron que el grado de elevación de la Pt S100 $\beta$ , era de utilidad para predecir el pronóstico tras un TCE. Encontraron que elevaciones de la Pt S100 $\beta$  por encima de ciertos niveles era un marcador pronóstico de mortalidad, así como un valor normal de la misma podía mostrar ausencias significativas de lesión cerebral.<sup>109</sup>

Estudios previos han demostrado la efectividad de la Pt S100 $\beta$  como marcador pronóstico a largo plazo en los TCE graves en cuanto a situación neurológica del paciente y la calidad de vida posterior.<sup>110, 111</sup> No obstante, el papel de la Pt S100 $\beta$  se ve cuestionado ante la posibilidad de encontrar otras localizaciones diferentes al sistema nervioso central que pudieran ser responsables de su liberación a sangre periférica, generando interferencias en sus niveles e interpretación.<sup>112, 113</sup> En 2006 Korfiatis et al publica una revisión sobre la Pt S100 $\beta$ , donde remarca que las causas extracraneales presentan una mínima contribución a la elevación de la Pt S100 $\beta$ .<sup>108</sup> A su vez, diversos estudios han demostrado cómo los valores de esta proteína no se ven afectados ante la presencia de otras lesiones traumáticas asociadas al trauma craneal grave. La presencia de un ISS mayor al ingreso relacionado a lesiones no



centrales, no se ha correlacionado con un aumento en los niveles de la Pt S100 $\beta$ .<sup>114, 115</sup>

Nuestro grupo, intentando mostrar la precisión diagnóstica de la Pt S100 $\beta$  para la detección de lesión intracraneal, recogió de forma prospectiva pacientes con buena situación neurológica tras un TCE, encontrando que la proteína era un buen marcador discriminatorio para detectar lesión macroscópica en la TAC, estipular el número de lesiones identificadas, así como no encontramos interferencias por las lesiones extracraneales.<sup>91</sup>

Hay que remarcar, que los estudios que han intentado validar el papel de la Pt S100 $\beta$  como marcador pronóstico a largo plazo son escasos y con poca homogeneidad en relación al tipo de traumatismo y momento de recogida de la primera muestra serológica. Con frecuencia presentan un pequeño tamaño muestral e incluso son incluidos pacientes con TCE moderado o leve.

Finalmente, muchos estudios no llevan a cabo una descripción de la evolución y curso temporal de los niveles de la Pt S100 $\beta$  en relación al pronóstico, lo que hace improbable que una sola determinación analítica pocas horas después de la lesión pueda de forma unilateral predecir el pronóstico a largo plazo.<sup>109-111, 116</sup>

Raabe et al en 1999 publicó sus resultados en relación al curso temporal de los niveles de la Pt S100 $\beta$  durante más de 10 días tras el TCE, encontrando una buena correlación entre la concentración de la misma y el mal pronóstico a los seis meses. Sin embargo, este estudio no demuestra la relación existente

entre el pronóstico y los valores iniciales de la proteína, ni tampoco la posibilidad de definir buen Vs mal pronóstico.<sup>117</sup>

Hay que tener presente, que pocos estudios se han centrado en comparar los hallazgos clínicos y los resultados radiológicos, frente a los biomarcadores. Los que han sido publicados mostraban una mezcla de pacientes con grandes diferencias en su estado clínico, incluyendo desde pacientes en coma a pacientes plenamente conscientes, lo cual resta consistencia a sus resultados.<sup>118, 119</sup>



## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

## HIPÓTESIS.

La concentración de Pt S100 $\beta$  en suero, es un marcador con capacidad pronóstica a largo plazo en los pacientes que sufren un TCE grave.

## OBJETIVOS.

1. Evaluar la capacidad predictora a largo plazo de la Pt S100 $\beta$  tras el TCE grave.
2. Evaluar los niveles de Pt S100 $\beta$  en el suero de los pacientes con TCE grave.
3. Estudiar el curso temporal de las concentraciones de Pt S100 $\beta$  durante los primeros 4 días de ingreso.



## III. MATERIAL Y MÉTODO

## 1. LOCALIZACIÓN Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

El presente estudio ha sido realizado en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, siendo en la actualidad, el mayor complejo hospitalario del Sistema Sanitario Público de Andalucía y del Sistema Nacional de Salud, tanto por su intensa actividad asistencial, como por su infraestructura y dotación tecnológica. Dentro de este complejo hospitalario, se encuentra el Hospital de Rehabilitación y Traumatología (HRT), uno de los principales centros de referencia para la patología neurotraumatológica existentes en España.

La Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgicos del HRT consta de 22 camas monitorizadas, especialmente diseñada y preparada para la atención de estos pacientes. Se encuentra dividida en 3 subunidades clínicas atendiéndose en una primera subunidad de 11 camas, fundamentalmente a los pacientes con TCE grave y grandes quemados; una segunda subunidad de 6 camas que atiende mayoritariamente a pacientes politraumatizados, que incluyen traumatismos torácicos, abdominales, faciales y ortopédicos graves junto con los traumatismos raquimedulares, y una tercera subunidad de 5 camas donde se asisten preferentemente a los pacientes con patología neuroquirúrgica y neurovascular.



## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.

Estudio prospectivo observacional desarrollado en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HRT de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, entre Mayo del 2004 y Octubre del 2006.

### Criterios de inclusión de pacientes:

Se incluyeron aquellos pacientes con TCE grave, definido mediante un GCS  $\leq 8$  tras la resucitación hemodinámica y metabólica, descartándose influencia farmacológica, y que cumplieron los siguientes criterios:

1. Paciente mayor de 14 años.
2. Primera muestra de suero realizada dentro de las primeras 24 horas tras el accidente.
3. Presencia de estabilidad hemodinámica, con una presión arterial media  $>75$  mm Hg, con o sin apoyo de drogas vasoactivas.
4. Que el representante legal autorizara y firmara el consentimiento informado para la inclusión del paciente en el estudio.

### Criterios de exclusión:

Estos se basaron en los siguientes puntos:

1. Pacientes sin posibilidad de seguimiento a largo plazo (a los 12 meses).
2. Parada Cardiorrespiratoria tras el TCE.
3. Presencia de antecedentes en la historia médica del paciente relacionados con la presencia de lesión histológica compatible con melanoma.
4. Politraumatizado múltiple con una evaluación según la *Abbreviated Injury Score* (AIS) > 2 en algún órgano diferente al encéfalo.<sup>69,70</sup>
5. Presencia de otra serie de patologías previas concurrentes a nivel del Sistema Nervioso Central, que pudieran artefactar la evaluación del resultado final.

### **3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Este estudio fue presentado al comité de ética de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, para su aprobación previo al inicio del mismo. Se generó una hoja de consentimiento informado específica que se

entregó a los familiares de los pacientes para la toma de decisiones a efectos de inclusión en el estudio.

Se han seguido las recomendaciones para médicos en investigación bioquímica en las que participan seres humanos, según la Declaración de Helsinki (Adoptada en la 18 Asamblea Médica Mundial en 1964 en Helsinki, Finlandia, revisada en la 29 Asamblea Médica Mundial en 1975 en Tokio, Japón y en la 35 Asamblea Médica Mundial en Septiembre de 1989).

#### Confidencialidad:

Se ha mantenido la confidencialidad de los pacientes que tomaron parte en este estudio. Para lo cual se adjudicó a cada paciente un código constituido por 3 dígitos iniciales que corresponden al número de orden de inclusión en el estudio, seguido del número de la historia clínica (constituida hasta por 8 dígitos).

#### Información al paciente/representante legal:

Dado que todos los pacientes a incluir en el presente estudio presentaban un nivel de consciencia insuficiente para ser informados, el/los representante/s legal/es de los pacientes, fueron informados de forma oral y por escrito de un modo comprensible, sobre los objetivos del mismo y los resultados que se pretendían obtener, así como que la participación en este estudio no conllevaba ningún tipo de riesgo adicional.

Fue necesaria la autorización escrita expresa, por ser un estudio en el que se obtuvieron muestras biológicas extraordinarias para análisis, no incluidas entre las habituales de la práctica clínica habitual.

#### **4. DISEÑO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.**

La información recogida fue la siguiente:

##### **a. Variables demográficas.**

- Edad
- Sexo

##### **b. Mecanismo lesional y lesiones sufridas.**

La gravedad de las lesiones extracraneales fue estimada en función de la Escala de Gravedad lesional o *Injury Severity Score* (ISS).<sup>71</sup>

##### **c. Datos clínicos.**

**c.1. Nivel de Conciencia.** Se utilizó la Escala de Coma de Glasgow (GCS) para valoración del nivel de conciencia, tal y como se representa en la tabla 3.

**c. 2. Examen Pupilar.** Tras finalizar la reanimación del paciente se llevó a cabo la evaluación del tamaño, simetría y reactividad a la luz de ambas pupilas.

**c. 3. Existencia de hipotensión prehospitalaria.** Entendida como presión arterial sistólica < 90 mm Hg.

**c. 4. Hipoxia prehospitalaria.** Estimada mediante una saturación periférica de oxígeno (SaO<sub>2</sub>%) < 90%.

**c. 5. Sepsis de origen infeccioso y de inicio precoz** (durante los primeros cuatro días de ingreso).

La Sepsis fue definida acorde a los criterios internacionales de la *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition conference*, en los que se define como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica de origen infeccioso: <sup>120</sup>

- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es diagnosticado ante la presencia de más de uno de los siguientes hallazgos clínicos:

- Temperatura corporal mayor de 38.0 °C o menor de 36.0 °C.
- Frecuencia Cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia Respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto.
- Recuento de Leucocitos superior a 12.000 células por mililitro o menor de 4.000 células por mililitro.

### -SIRS de origen infeccioso:

La presencia de SIRS más uno de los siguientes diagnósticos:

1- El diagnóstico de **infección urinaria** se realizó cuando el paciente presentaba fiebre, leucocituria y cultivo positivo ( $> 10^5$  unidades formadoras de colonias / ml de orina, de no más de dos gérmenes diferentes).

2- El diagnóstico de **infección respiratoria** fue establecido por los siguientes criterios:

a. **Neumonía:** Temperatura mayor de 38.8°C, presencia de nuevas lesiones radiológicas (persistentes tras balance hídrico negativo y/o fisioterapia respiratoria, descartándose componente cardiogénico) y secreciones mucopurulentas en la vía aérea, con una tinción de Gram y cultivos positivos, con determinación cuantitativa de  $>10^4$  UFC/ml.

b. **Traqueobronquitis:** La presencia de los criterios anteriores en ausencia de signos radiológicos.

3- Diagnóstico de **Bacteriemia Relacionada con Catéter:**

- Definida de las siguientes formas:

- *Diagnóstico tras retirada:*

- Aislamiento de germen en hemocultivo de vía periférica y en punta de catéter, con cuadro clínico de sepsis sin otro foco.

– *Diagnóstico sin retirada:*

Cuadro de sepsis sin otro foco con aislamiento de germen en hemocultivos simultáneos en muestras extraídas a través del catéter respecto a vía periférica (proporción 5:1).

– *Bacteriemia probablemente relacionada:*

En ausencia de cultivo de catéter: cuadro de sepsis sin otro foco con hemocultivo positivo, desapareciendo clínica a las 48 h de la retirada del catéter.

#### **c.6. Hallazgos patológicos en el TAC craneal.**

Los pacientes fueron sometidos a un TAC craneal después de llevar a cabo la reanimación y estabilización de los mismos.

Los hallazgos radiológicos fueron catalogados según la clasificación de la *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB), desarrollada por Marshall et al. Se contemplaron seis posibilidades: [Tabla 2 ]

- TCDB I, sin patología visible en el TAC.
- TCDB II, cisternas presentes con desplazamientos de la línea media de 0-5 mm y/o lesiones densas presentes. Ausencia de lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm<sup>3</sup>. Posibilidad de hallar fragmentos óseos y cuerpos extraños.

- TCDB III, cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0-5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm<sup>3</sup>.
- TCDB IV, desplazamiento de la línea media > 5 mm. Sin lesiones de densidad alta o mixta > 25 cm<sup>3</sup>.
- TCDB V, cualquier lesión evacuada quirúrgicamente.
- TCDB VI, lesión de densidad alta o mixta >25 cm<sup>3</sup> no evacuada quirúrgicamente.

### c. 7. Neuromonitorización Multimodal.

Se llevó a cabo neuromonitorización continua en la UCI de las variables que pudieran influir en la evolución de la lesión secundaria, a través de:

- **Presión Intracraneal (PIC)** mediante catéteres intraparenquimatosos tipo VENTRIX (INTEGRA Neuroscience, Plainsboro, NJ, USA). El patrón de la curva de la PIC es el resultado de la transmisión de las ondas de presión arterial y venosa a través del LCR y del parénquima cerebral. En general, el aumento de la PIC ocasiona, en primer lugar, evacuación del LCR intracerebral, y posteriormente genera un compromiso de espacio tal, que afecta a la perfusión cerebral, ocasionándose lesiones por isquemia.

- **Presión Arterial Invasiva** o cruenta mediante accesos arteriales periféricos o centrales, que permitía conocer de forma continua la presión arterial media.



- **Estimación de la Presión de Perfusión Cerebral** en función de las medias obtenidas por la presión arterial cruenta y los valores en la onda de la PIC. Evaluación de las tendencias de las mismas en el tiempo, objetivándose los niveles que mantuvieran una PPC óptima en función de la autorregulación cerebral de cada período de observación.

- **Doppler transcraneal.** (DWL ElektronischeSystem GMBH, Germany). A través de la generación de imágenes por ultrasonidos, con una emisión de ondas con frecuencias en el rango de 2 a 10 MHz, y la recepción del eco acústico producido por la reflexión y la dispersión de dichas ondas en los tejidos, se lleva a cabo el seguimiento evolutivo de la circulación cerebral correspondiente al polígono de Willis, permitiendo identificar cambios en la hemodinámica cerebral en dicho territorio, pudiéndose detectar episodios de hipertensión endocraneana.

- **Presión tisular de oxígeno** mediante catéteres tipo LICOX (IMC System, GMS Kiel-Mielkendorf, Germany). La medición directa y continua de la presión de oxígeno en el tejido cerebral (PtiO<sub>2</sub>) permite centrar el manejo de los pacientes neurocríticos a través de protocolos de actuación, que pretenden facilitar la identificación de diferentes tipos de hipoxia cerebral y la correcta elección terapéutica, en el complejo proceso de toma de decisiones en pacientes neurológicos críticos en riesgo de desarrollar dicha hipoxia.<sup>42</sup>

- **Monitorización del CO<sub>2</sub> exhalado.**

- Saturación de oxígeno periférica y Presión arterial de O<sub>2</sub>.

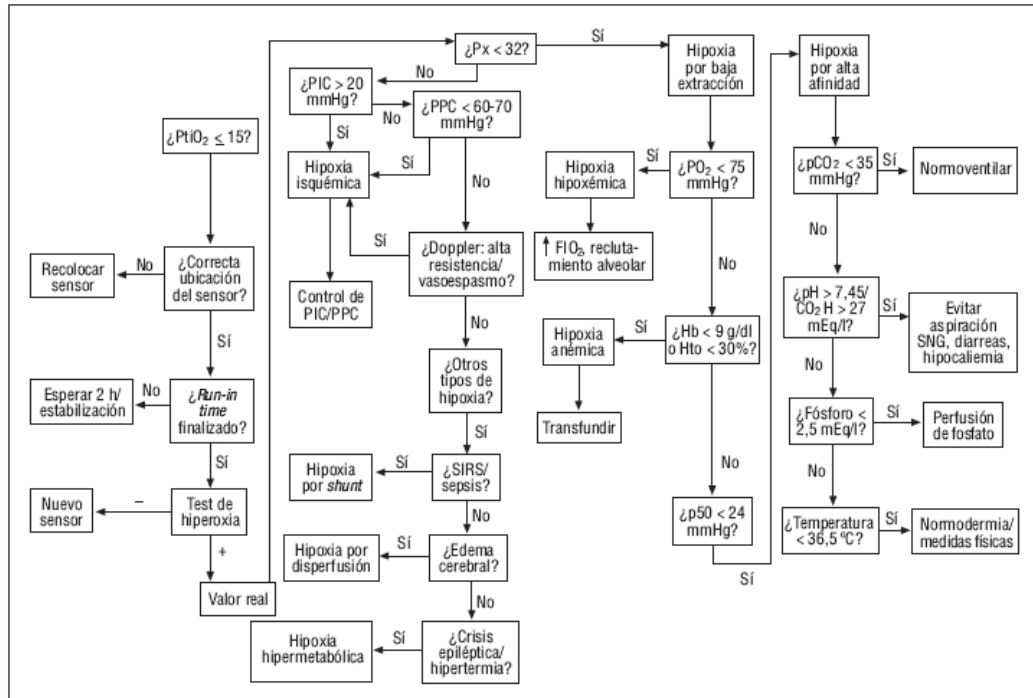
### C8. Manejo clínico y tratamiento de los pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo las guías de práctica clínica de la *Brain Trauma Foundation*, junto a los protocolos de manejo de la propia unidad.<sup>25</sup>

Parámetro	Objetivo
PIC	< 25 mmHg
PPC	> 60 mmHg
PtiO <sub>2</sub>	> 15 mmHg.

**Tabla 5.** Objetivo del tratamiento de los pacientes con TCE grave, guiados por los parámetros de neuromonitorización.

Siguiendo los parámetros de neuromonitorización multimodal (ver tabla 5) se trataron de forma activa los niveles elevados de la PIC cuando la PPC era inferior a 60 mmHg. El fundamento para esta actitud es la evidencia de que si bien en el sujeto sano las cifras de 60 mmHg e incluso de 50 mmHg son compatibles con un flujo sanguíneo cerebral normal, en el TCE la autorregulación cerebral está frecuentemente alterada, lo cual implica que el punto crítico o límite inferior de la autorregulación está desplazado hacia la derecha.



**Figura 10.** Protocolo de actuación ante la hipoxia cerebral basado en la monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) seguido para el manejo de los pacientes del estudio. Tomado con permiso de Marín et al.<sup>42</sup> CO<sub>3</sub>H: bicarbonato; FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de O<sub>2</sub>; Hb: concentración de hemoglobina; Hto: hematocrito; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono arterial; pH: estado ácido-base arterial; PIC: presión intracraneal; pO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; PPC: presión de perfusión cerebral; p50: presión de saturación al 50%; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SNG: sonda nasogástrica.

El manejo de la PtiO<sub>2</sub> se realizó mediante el seguimiento del protocolo (ver figura 10) de actuación instaurado en la unidad de cuidados intensivos, el cual integra todos los elementos que intervienen en la cinética de la oxigenación cerebral, tanto los que dependen de la dinámica intracraneal como los de origen sistémico, y examina paso a paso el estado de cada uno de los factores que pueden alterar la oxigenación cerebral, dando lugar a las medidas correctoras de dichas alteraciones.

### c. 9 . Evaluación del resultado vital y funcional de los pacientes.

La evaluación final de los pacientes fue realizada a los 12 meses del alta del paciente, mediante las citas para revisión del mismo en consultas. Se llevó a cabo su estimación mediante la *Glasgow Outcome Score* (GOS) (ver tabla 4), sin conocerse los resultados del análisis de la Pt S100 $\beta$ . En aquellos pacientes que fallecieron tras el accidente durante el ingreso, se llevaron a cabo una revisión de las historias clínicas y los motivos del éxitus.

AGRUPACIÓN	Situación clínica general del grupo
GOS 1-3	Fallecidos, Estado vegetativo, o discapacidad grave.
GOS 4-5	Discapacidad leve o buena recuperación funcional.

**Tabla 6.** Agrupación de los pacientes según valoración de la escala GOS.

Los pacientes, a efectos de análisis comparativos, fueron agrupados en función de su resultado en la escala GOS, dicotomizados en grupos según se expresa en la tabla 6.

## 5. DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA S100 $\beta$ .

Se llevó a cabo la extracción de una muestra sanguínea al ingreso del paciente, una vez que éste había sido estabilizado.

El máximo período entre el accidente y la primera muestra de sangre fue de 12 horas (8 horas de media).

El resto de determinaciones sanguíneas fue realizado al mismo tiempo, por la mañana durante los siguientes tres días (24, 48 y 72 horas).

El procesamiento de la muestra fue el siguiente: el suero fue centrifugado inmediatamente a 3.000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente congelado en alícuotas a  $-80^{\circ}$  C hasta su evaluación. Los niveles de Pt S100 $\beta$  séricos fueron medidos a través de una técnica de inmunoluminometría, mediante un test comercial (ECLIA) producido por Elecsys 2010 immunoassay systems (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Según las recomendaciones técnicas del fabricante, las determinaciones precisaban de 18 minutos y un volumen de muestra de al menos 20  $\mu$ L por cada suero. El límite inferior de detección fue de 0,005  $\mu$ L, y concentraciones superiores a 39  $\mu$ L pudieron ser determinadas sin dilución. Los resultados fueron informados en microgramos por litro ( $\mu$ g/l).

El técnico de laboratorio que llevó a cabo las determinaciones, no conocía la situación clínica del paciente, los resultados radiológicos ni la situación pronóstica del paciente.

Los valores iguales o inferiores a 0,105  $\mu$ g/l fueron considerados normales siguiendo los valores publicados en el estudio de Biberthaler, el cual ha servido de referencia e indicación al proveedor comercial. Siguiendo por tanto lo referido en estudios previos, los valores superiores a 0,105  $\mu$ g/l fueron considerados patológicos.<sup>92, 121</sup>

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **Análisis Descriptivo.**

En primer lugar se realizó una exploración de los datos, para identificar valores extremos y caracterizar diferencias entre grupos. Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o, si las distribuciones eran asimétricas, mediante medianas y percentiles ( $P_{25}$  y  $P_{75}$ ), mientras que las variables cualitativas se resumieron con tablas de frecuencias y porcentajes. Asimismo, este análisis se complementó con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (cuantitativa o cualitativa).

### **Análisis Inferencial.**

Para comparar la información de tipo cuantitativo en dos subgrupos de estudio se utilizó el test de comparación de medias t-Student o, en caso de que no cumplieran los requisitos de aplicación de ésta, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para analizar la relación entre variables de tipo cualitativo, se elaboraron tablas de contingencia y se aplicó el test Chi-cuadrado o, en su caso, el test exacto de Fisher (tablas 2x2 poco pobladas).

En el caso de más de dos subgrupos de estudio, se utilizó la prueba de ANOVA o el test de Kruskal-Wallis, según cumplieran o no, los requisitos de aplicación.

Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se presentaron con intervalos de confianza al 95% para diferencias de medias o proporciones. Para medir la asociación lineal entre pares de variables numéricas (normalmente distribuidas), se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se aplicó el test de correlación o independencia para ver la significación de la asociación. En el caso que las variables no siguieran una distribución normal se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

### **Análisis de Regresión Logística.**

Para relacionar una variable dependiente dicotómica con un conjunto de variables independientes, se consideró un modelo multivariante de Regresión Logística, el cual seleccionó el mejor conjunto de variables predictoras del evento de entre aquellas variables que en el análisis univariante resultaron significativamente relacionadas con la variable dependiente, a un nivel de significación inferior a 0,05.

Una vez seleccionadas las variables a incluir en el modelo de regresión logística, se aplicó la Técnica “Stepwise”, decidiendo en cada paso, la inclusión o exclusión de una variable en función del cambio experimentado en la razón de máxima verosimilitud. El algoritmo utilizado será de inclusión hacia delante (forward) y de exclusión hacia atrás (backward). Dado el carácter cualitativo de algunas variables, para su inclusión como covariables, se procedió a la creación de variables “Dummy” o variables de diseño. El exponencial del coeficiente (Odds Ratio [OR]) correspondiente a una de las variables dummy, estimaba la magnitud en que aumentaba el riesgo de tener

la condición asociada al caso, en que dicha variable dummy valía uno, respecto a tener la condición que se había adoptado como de referencia, que es el caso en que todas las variables dummy valían cero, cuando se mantenían constantes el resto de las covariables. Se estableció un nivel de significación para la inclusión de variables de 0,05, y un valor de exclusión de 0,10. También se efectuó un modelo seleccionando el mejor conjunto de hipotéticas variables predictoras del evento de entre aquellas variables que en el análisis univariante resultaron significativamente relacionadas con la variable dependiente, a un nivel de significación inferior a 0,10. La bondad del ajuste del modelo resultante se efectuó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Para los distintos modelos resultantes se obtuvo la varianza explicada ( $R^2$ )<sup>122</sup>, así como la Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95 % para aquellas variables que quedaron incluidas en los modelos.

### Curvas ROC

Este procedimiento permitió la clasificación de un individuo en uno de dos grupos, en base al valor de una determinada variable. A su vez, proporcionó como estadístico el área situada bajo la curva ROC (AUC) y una tabla con los puntos de coordenadas de dicha curva (falsos positivos y la sensibilidad), pudiendo así deducirse un punto de corte para la clasificación del paciente: aquel valor de la variable de contraste tal que un pequeño aumento de la sensibilidad ocasionaba un incremento considerable de la proporción de falsos positivos.



El análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (versión 18.0, Chicago, IL, USA).

## **IV. RESULTADOS**

## 1. Datos demográficos.

Se incluyeron inicialmente un total de 98 pacientes. Sin embargo hubo que excluir a 11 pacientes que violaron los criterios de inclusión, al tratarse de pacientes politraumatizados que alcanzaron una puntuación mayor a 2 según la escala AIS a nivel extracraneal. No hubo que excluir a ningún paciente que sufriera parada cardiorrespiratoria o presentara el diagnóstico de melanoma maligno. Finalmente, se analizaron 87 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, los cuales presentaban una edad comprendida entre los 15 y los 76 años, siendo el promedio de la misma 37,69 (16,44) años. El 83,9% (n=73) de los sujetos fueron varones. En cuanto al mecanismo lesional, cabe resaltar una clara predominancia de accidentes de tráfico (n=54; 62,2%), seguido por las caídas (n=28; 32,1%).

En la tabla 7 se presentan las características demográficas de los pacientes.

Variables Demográficas	
Edad (años) Mediana (Rango)	30 (15,0-76,0)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombres	73 (83,9)
Mujeres	14 (16,1)
<b>Mecanismo Lesional, n (%)</b>	
Accidente de Tráfico	54 (62,2)
Caída	28 (32,1)
Agresión	3 (3,4)
Otros	2 (2,3)

**Tabla 7.** Datos demográficos de los 87 pacientes incluidos en el estudio.

## 2. Datos clínicos.

Tal y como se muestra en la tabla 8, las dos terceras partes de los pacientes incluidos en el estudio no presentaron complicaciones significativas prehospitalarias, detectándose la presencia de hipoxia e hipotensión en un total del 23% y 29,9% respectivamente.

Un 50,6% del total de pacientes presentó un nivel de conciencia estimado entre 7-8 puntos de la escala de Glasgow. El 49,4 % restante se dividió entre un 26,4 % con una puntuación entre 5-6 y un 23,0% con una estimación de 3-4 puntos.

Al ingreso se objetivó la presencia conservada del reflejo fotomotor en un total de 64,4% de los pacientes, destacando que las alteraciones, al comprobar la reactividad pupilar, fueron mayoritariamente de forma asimétrica, expresándose como anisocoria en un 25,3%. La midriasis arreactiva estuvo presente en un 10,3% de pacientes.

Basándonos en los hallazgos tomográficos craneales, expresados mediante la TCDB, todos los pacientes presentaron hallazgos patológicos en el TAC, es decir no hubo ninguno clasificado como TCDB tipo I. Hubo una clara predominancia de los grupos de lesión difusa (29,9%), así como de lesión focal de alta densidad o mixta superior a 25 cc evacuada quirúrgicamente (47,1 %) (TCDB tipo II y V).

Variables Clínicas	n (%)
<b>Hipoxia</b>	
No	67 (77)
Si	20 (23)
<b>Hipotensión</b>	
No	61 (70,1)
Si	26 (29,9)
<b>GCS al ingreso</b>	
3-4	20 (23,0)
5-6	23 (26,4)
7-8	44 (50,6)
<b>Reflejo Fotomotor</b>	
Presente	56 (64,4)
Anisocoria	22 (25,3)
Midriasis arreactiva	9 (10,3)
<b>TCDB al ingreso</b>	
II (lesión difusa)	26 (29,9)
III (lesión difusa y edema)	11 (12,7)
IV (lesión difusa y desplazamiento línea media)	4 (4,6)
V (Lesión evacuada quirúrgicamente)	41 (47,1)
VI (Lesión no evacuada)	5 (5,7)
<b>Hipertensión Intracraneal</b>	
No	55 (63,2)
Si	32 (36,8)
<b>Neurocirugía</b>	
No	43 (49,4)
Si	44 (50,6)
<b>Sepsis precoz</b>	
No	44 (50,6)
Si	43 (49,4)
<b>GOS al año</b>	
1	15 (17,2)
2	6 (6,9)
3	11 (12,6)
4	23 (26,4)
5	32 (36,8)

**Tabla 8.** Datos clínicos de los 87 pacientes incluidos en el estudio. GCS Escala de coma de Glasgow. TCDB Traumatic Coma Data Bank. GOS Glasgow Outcome Scale.

Se detectó la presencia de HTEC en 32 pacientes, correspondiendo al 36,8% de la muestra.

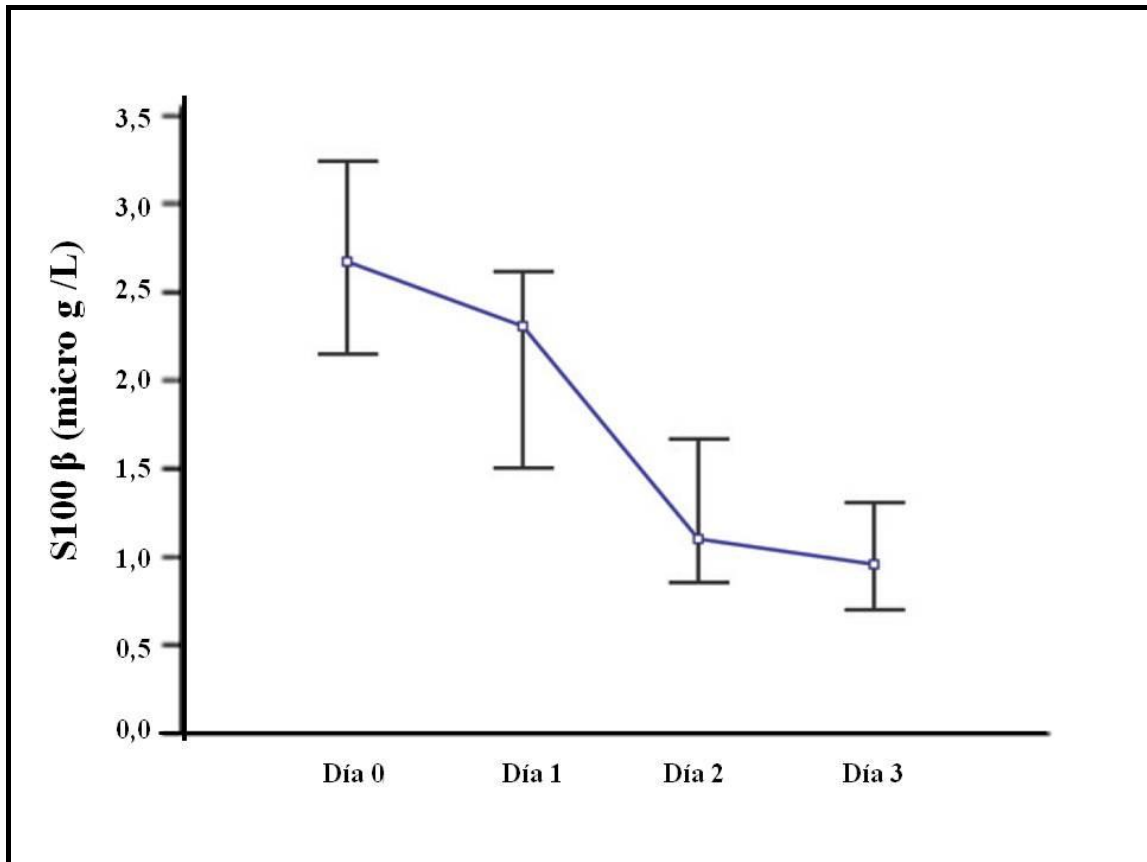
En 41 pacientes fue preciso llevar a cabo procedimientos neuroquirúrgicos para realizar la evacuación de hematomas intracraneales. Cabe reseñar que no se realizó ninguna craniectomía descompresiva en nuestra serie.

La presencia de sepsis precoz se encontró prácticamente en la mitad de los pacientes estudiados (50,6%).

Al final del período de seguimiento, se constató que la mayoría de los pacientes presentaban un buen pronóstico, encontrándose 55 pacientes (63,2 % del total de la muestra) con una evaluación según la escala GOS comprendida entre 4 y 5. El 17,2 % de los pacientes habían fallecido al año del TCE y el 19,5 % restante evolucionó a un estado vegetativo o a una situación de incapacidad grave.

### **3. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ en la muestra.**

Una vez analizadas las diferentes concentraciones séricas de la Pt S100 $\beta$ , y tras llevar a cabo una correlación con el momento en el que se realizó la extracción sanguínea, según se refleja en la figura 11, se observa que las medianas de los valores fueron mayores en el momento del ingreso de los pacientes, en el día 0.



**Figura 11.** Mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  en los sueros de los 87 pacientes tras el TCE grave, reflejándose el valor de la misma en relación con el día de recogida de la muestra.

La evolución temporal de la proteína, en los sucesivos días, mantuvo un comportamiento descendente, constatándose un pico precoz de concentración al ingreso, seguido de una caída paulatina y progresiva en sus valores, siendo ésta más acentuada entre las 24 y 48h desde el TCE.

La situación clínica de los pacientes al año, evaluada mediante la escala GOS fue relacionada con los niveles de la Pt S100 $\beta$ , obteniéndose que ambas presentan una correlación negativa para cada una de las determinaciones realizadas en relación al tiempo de extracción, salvo para la muestra recogida al ingreso. [Ver tabla 9]

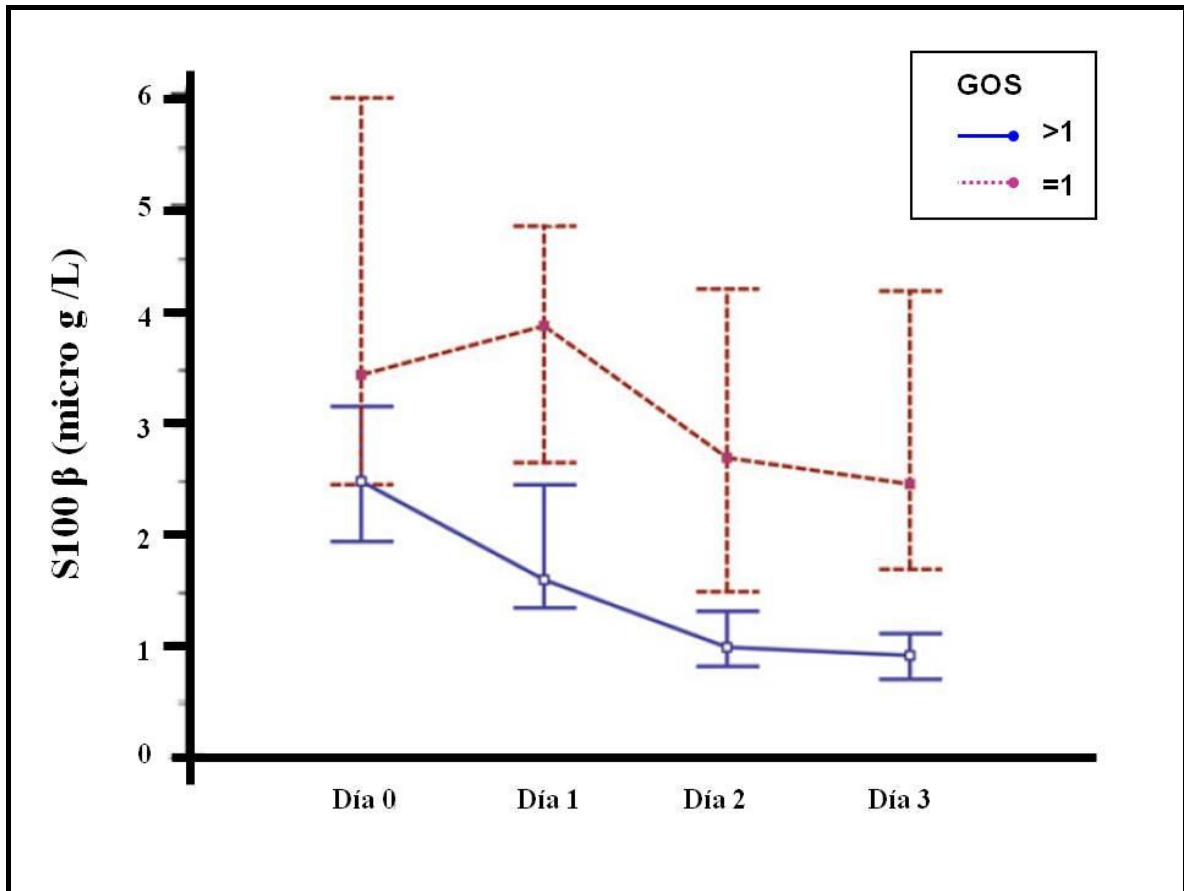
	Coefficiente Rho de Spearman	Nivel de significación ( <i>p</i> )
<b>Al ingreso</b>	0,18	0,1
<b>24 horas post-TCE</b>	-0,32	<b>0,003</b>
<b>48 horas post-TCE</b>	-0,39	<b>&lt; 0,0005</b>
<b>72 horas post-TCE</b>	-0,42	<b>&lt; 0,0001.</b>

**Tabla 9.** Análisis de correlación lineal mediante coeficiente Rho de Spearman entre la escala GOS y los niveles de Pt S100  $\beta$ . Los resultados significativos son marcados en negrita.

#### 4. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ y mortalidad.

Se estratificaron a los pacientes en dos grupos: aquéllos que fallecieron (GOS =1) frente a los que sobrevivieron (GOS >1). Posteriormente se estudió la mediana diaria de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  para cada grupo, según se representa en la figura 12.



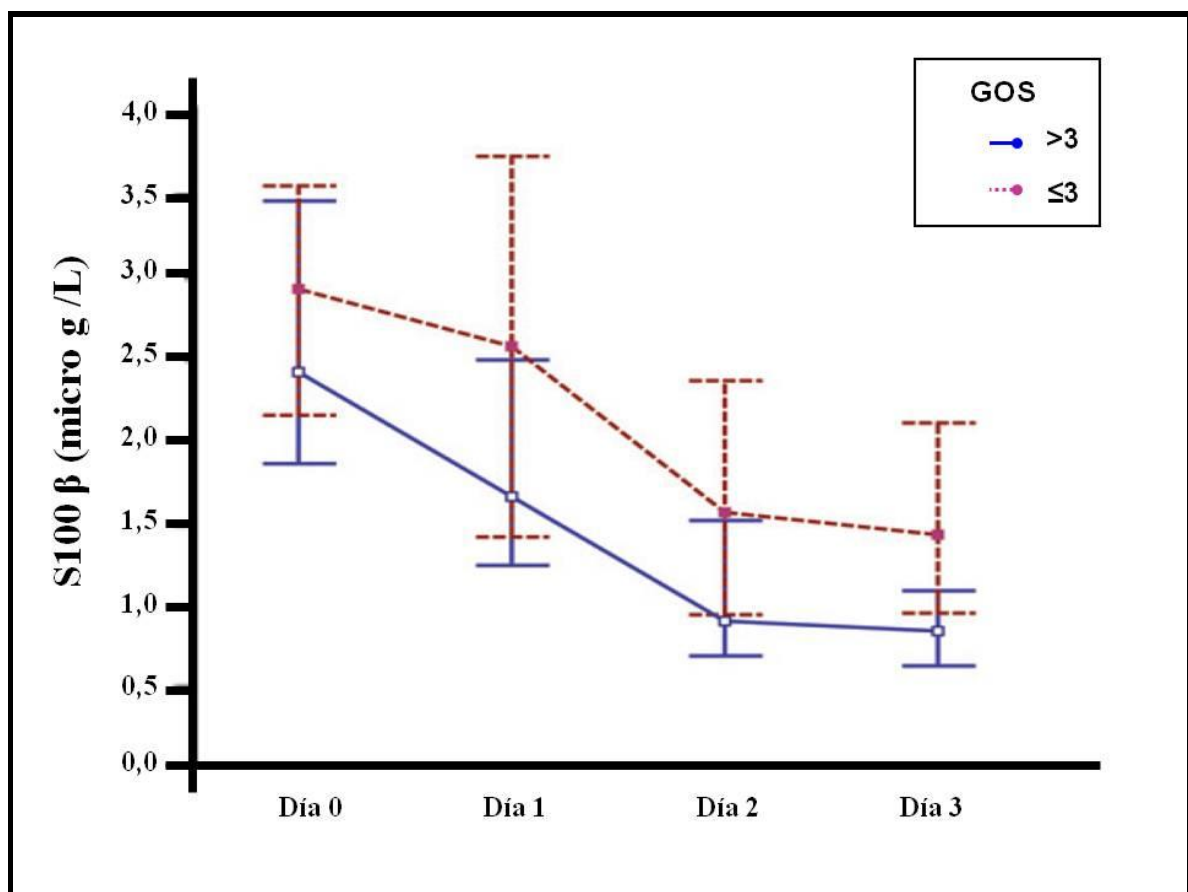


**Figura 12.** Evolución temporal de los niveles de Pt S100 $\beta$  entre los pacientes que fallecieron (rojo) y aquellos que sobrevivieron (azul). Intervalo de Confianza del 95%.

Identificamos que la mediana de las cifras de Pt S100 $\beta$  entre los supervivientes siempre fue menor, con un descenso marcado en sus concentraciones tras el ingreso y en los primeros días, a diferencia de los pacientes que fallecieron, los cuales presentaron un valor de la Pt S100 $\beta$  con tendencia a persistir elevada a lo largo del tiempo de seguimiento.

## 5. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ y situación clínica de los pacientes al año de seguimiento.

Realizamos el mismo tipo de análisis sobre la evolución temporal de los niveles de la Pt S100 $\beta$ , clasificándola en esta ocasión, en función del resultado clínico final de los pacientes. Hicimos uso de la estimación de la escala GOS para considerar como buen resultado clínico aquellos pacientes con un GOS superior a 3 y resultado clínico no satisfactorio si éste era inferior o igual a 3.



**Figura 13.** Evolución temporal de los niveles de Pt S100 $\beta$  para el grupo de pacientes con mal resultado funcional (línea roja) en comparación con aquellos con buen resultado funcional (azul). Intervalo de Confianza del 95%.

En la Figura 13 se observa, que la expresión de la Pt S100 $\beta$  presenta, en ambos grupos, un pico elevado al ingreso con un rápido descenso, si bien hay que resaltar que los pacientes que evolucionaron con mal resultado funcional, presentaron, de forma continua, unas medianas superiores en los valores de la Pt S100 $\beta$  con respecto el otro grupo.

## 6. Capacidad predictora de la Proteína S100 $\beta$ tras el traumatismo craneoencefálico grave.

El análisis mostró que existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de la Pt S100B entre los pacientes que murieron y aquéllos que sobrevivieron. En relación al momento de extracción las determinaciones de la Pt S100 $\beta$  tomadas a las 24, 48 y 72 horas tras el TCE, podrían predecir la muerte de los pacientes. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la muestra obtenida al ingreso. [Ver tabla 10]

	Nivel de significación ( <i>p</i> )
Al ingreso	0.24
24 horas post-TCE	<b>0.001</b>
48 horas post-TCE	<b>&lt; 0.0001</b>
72 horas post-TCE	<b>&lt; 0.0001.</b>

**Tabla 10.** Comparación de los niveles de Pt S100 y el resultado funcional al año. Los resultados significativos son resaltados en negrita.

A partir de las 24 horas de ingreso, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medianas de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  para cada día. Los valores fueron mayores en aquellos pacientes que fallecieron, al compararlos con aquellos que sobrevivieron. [Ver tabla 11]

Resultado	n	Al ingreso	24 horas	48 horas	72 horas
<b>Mortalidad</b>					
Fallecidos	15	3,43 [1,75-10,60]	3,88 [1,5-8,91]	2,68 [0,9-8,16]	2,44 [0,72-9,54]
Vivos	72	2,46 [0,44- 13,07]	1,57 [0,31-9,26]	0,95 [0,29-4,90]	0,88 [0,20-3,11]
<i>p</i>		0,21	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt; 0,00001</b>
<b>GOS al año</b>					
$\leq 3$	32	2,93 [1,14-10,27]	2,58 [0,70 -8,59]	1,58 [0,42-7,51]	1,45 [0,39-8,65]
$> 3$	55	2,43 [0,40-14,35]	1,68 [0,31-9,96]	0,93 [0,27-5,01]	0,87 [0,15-3,17]
<i>p</i>		0,84	0,52	0,07	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Total</b>	<b>87</b>	2,68 [1,69- 4,08]	2,26 [1,13- 3,45]	1,15 [0,71-2,29]	1,01 [0,63-1,84]

**Tabla 11.** Mediana [P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>] de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  (expresadas en  $\mu\text{g/L}$ ) para los cuatro primeros días post-TCE y situación clínica al año del TCE. Las comparaciones con significación estadística se remarcan en negrita.

Cuando estudiamos el mal resultado funcional al año, evidenciamos la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Pt S100 $\beta$  en la muestra recogida a las 72 horas tras el TCE ( $p < 0,01$ ). El resto de contrastes de hipótesis no presentaron significación estadística.

### a. Capacidad predictora de Mortalidad.

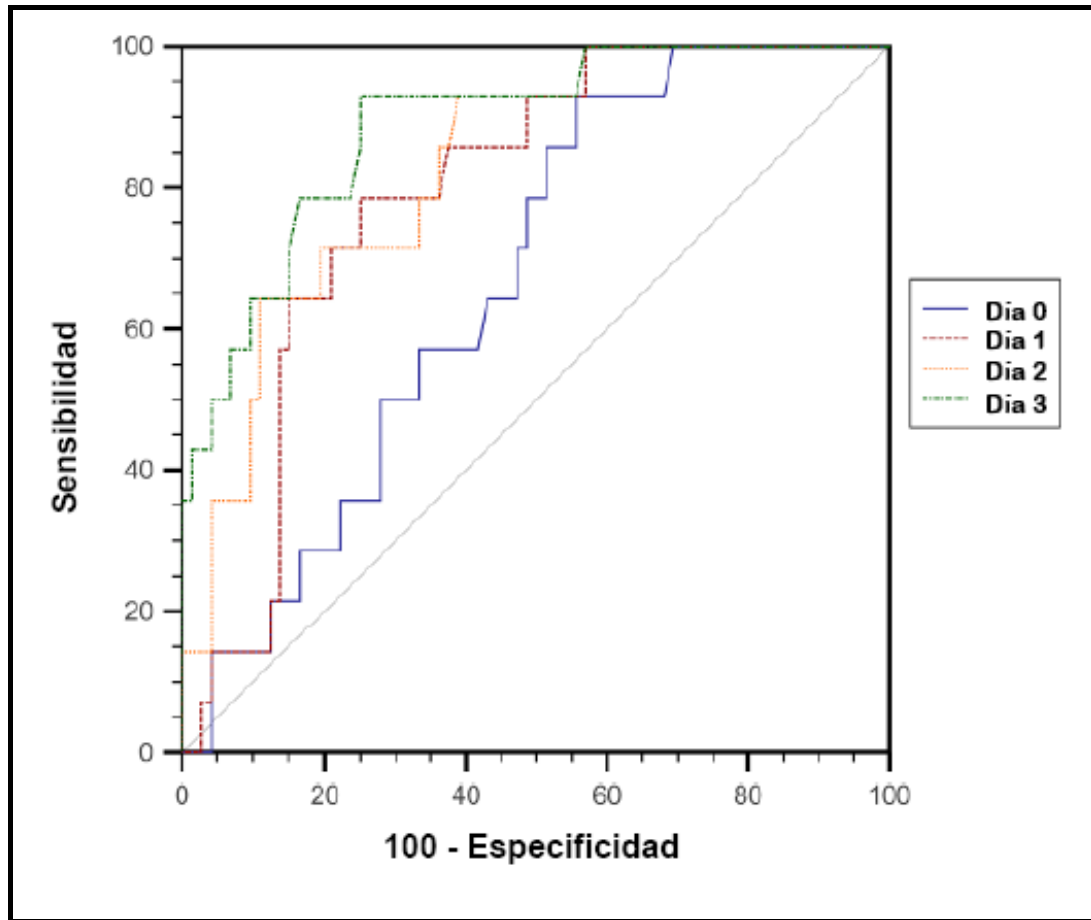
Con el objetivo de definir la probabilidad de predecir la mortalidad (GOS=1) y el mal pronóstico al año (GOS = 1-3), se analizaron los niveles de Pt S100 $\beta$  a través de curvas ROC al ingreso, a las 24, 48 y 72 horas tras el TCE.

Los resultados tras evaluar la capacidad pronóstica para predecir la mortalidad al año de la Pt S100 $\beta$ , se muestran en la tabla 12.

	AUC	SE	<i>p</i>
Al ingreso	0,69	0,08	0,02
24h	0,67	0,06	<0,001
48h	0,77	0,07	<0,001
72h	0,84	0,07	<0,0001

**Tabla 12.** Capacidad predictora de la Pt S100 $\beta$  mediante análisis de Curvas ROC. Área Bajo la Curva (AUC), Error Estándar (SE) y nivel de significación (*p*)

La representación gráfica de este análisis queda reflejado en la figura 14, donde el AUC para cada día se define con un color específico. En dicha gráfica se puede apreciar cómo, al tercer día (curva verde) la concentración de la Pt S100 $\beta$  es la que alcanza una mayor área bajo la curva (AUC  $\pm$  SE. 0,84 $\pm$ 0,07. *p* < 0,0001) para predecir la mortalidad al año del TCE.



**Figura 14.** Curva ROC para los niveles de Proteína S100 $\beta$  al ingreso (Día 0) a las 24 horas (Día 1), 48 horas (Día 2) y 72 horas (Día 3) para predecir mortalidad al año del TCE (GOS=1).

Ante estos hallazgos, exploramos las propiedades diagnósticas de la Pt S100 $\beta$  para predecir la mortalidad (GOS=1). Por este motivo se desarrolló un análisis mediante las coordenadas ofrecidas por la Curva ROC, estableciendo diferentes puntos de corte en la concentración de Pt S100 $\beta$  para cada día evaluado. El punto de corte óptimo fue seleccionado en función de la mejor sensibilidad/especificidad de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  para cada día. [Ver tabla 13]

Mortalidad			
S100 $\beta$	Punto de Corte ( $\mu\text{g/L}$ )	Sensibilidad	Especificidad
<b>Al ingreso</b>	2,15	0,93	0,44
<b>24h</b>	2,73	0,80	0,75
<b>48h</b>	2,37	0,67	0,89
<b>72h</b>	1,41	0,93	0,75

**Tabla 13.** Resultado del análisis de las coordenadas de la curva ROC para la predicción de Mortalidad (GOS=1). Selección de los mejores puntos de corte, en función de las características de la Pt S100 $\beta$  para cada día.

Evidenciamos que la concentración de Pt S100 $\beta$  a las 72 horas, presentaba un punto de corte óptimo en 1,41  $\mu\text{g/L}$ , alcanzado una sensibilidad del 93% y una especificidad del 75%.

Mortalidad				
S100 $\beta$	OR	IC 95%	<i>p</i>	R <sup>2</sup> ,%
<b>Al ingreso</b>	11,20	1,39-89,76	<b>0,002</b>	16,7
<b>24h</b>	12,0	3,04-47,36	<b>0,001</b>	28,1
<b>48h</b>	16,0	4,35-58,76	<b>&lt;0,0001</b>	33,2
<b>72h</b>	42,0	5,15-342,19	<b>&lt;0,0005</b>	46,3

**Tabla 14.** Resultados del análisis de regresión logística univariante para la capacidad predictiva de las muestras de la Proteína S100 $\beta$  sobre la mortalidad cuando su valor se encontraba por encima del valor de referencia (0,105 $\mu\text{g/L}$ ). Se presentan los Odds Ratios (OR) ajustados, la *p* de la variable, varianza explicada (Nagelkerke R-square <sup>122</sup>). Los hallazgos significativos se presentan en negrita.

Las concentraciones de Pt S100 $\beta$  por encima del valor de referencia (0,105  $\mu\text{g/L}$ ) <sup>92</sup>, demostraban un incremento en la probabilidad de fallecer de los pacientes de una forma significativa, con una OR creciente para cada día: OR 11,20 [*p*=0,002] al ingreso; OR 12,0 [*p* = 0,001] a las 24 horas; OR 16,0 [*p* <0,0001] a las 48 horas y OR 42,0 [*p* <0,0005] a las 72 horas. De la misma

forma, la Pt S100 $\beta$  presenta un incremento de la varianza explicada con la evolución de los días. A las 72 horas la varianza explicada fue del 46,3%, lo cual implica que el porcentaje de variabilidad en la mortalidad puede ser explicado en una buena proporción por la Pt S100 $\beta$ , sin tener en cuenta otras variables. [Ver tabla 14]

Mortalidad				
Comparaciones AUC	Entre diferentes áreas.	SE	IC 95%	<i>p</i>
Al ingreso~24h	0,11	0,08	-0,5 - 0,29	0,18
Al ingreso~48h	0,14	0,08	-0,02 - 0,31	0,09
Al ingreso~72h	0,20	0,09	0,02 - 0,37	<b>0,02</b>
24h~48h	0,04	0,05	-0,06 - 0,14	0,47
24h~72h	0,09	0,07	-0,05 - 0,23	0,21
48h~72h	0,05	0,06	-0,07 - 0,17	0,40

**Tabla 15.** Representación de las comparaciones, par a par, de las diferentes áreas bajo la curva (AUC). SE Error Estándar.

Mediante la comparación de las áreas bajo la curva de las sucesivas determinaciones, al ingreso, a las 24, 48 y 72 h, comparándolas con respecto el primer día, obtuvimos que, al realizar la comparación de las áreas bajo la curva al ingreso y a las 72 horas, sí existían diferencias estadísticamente



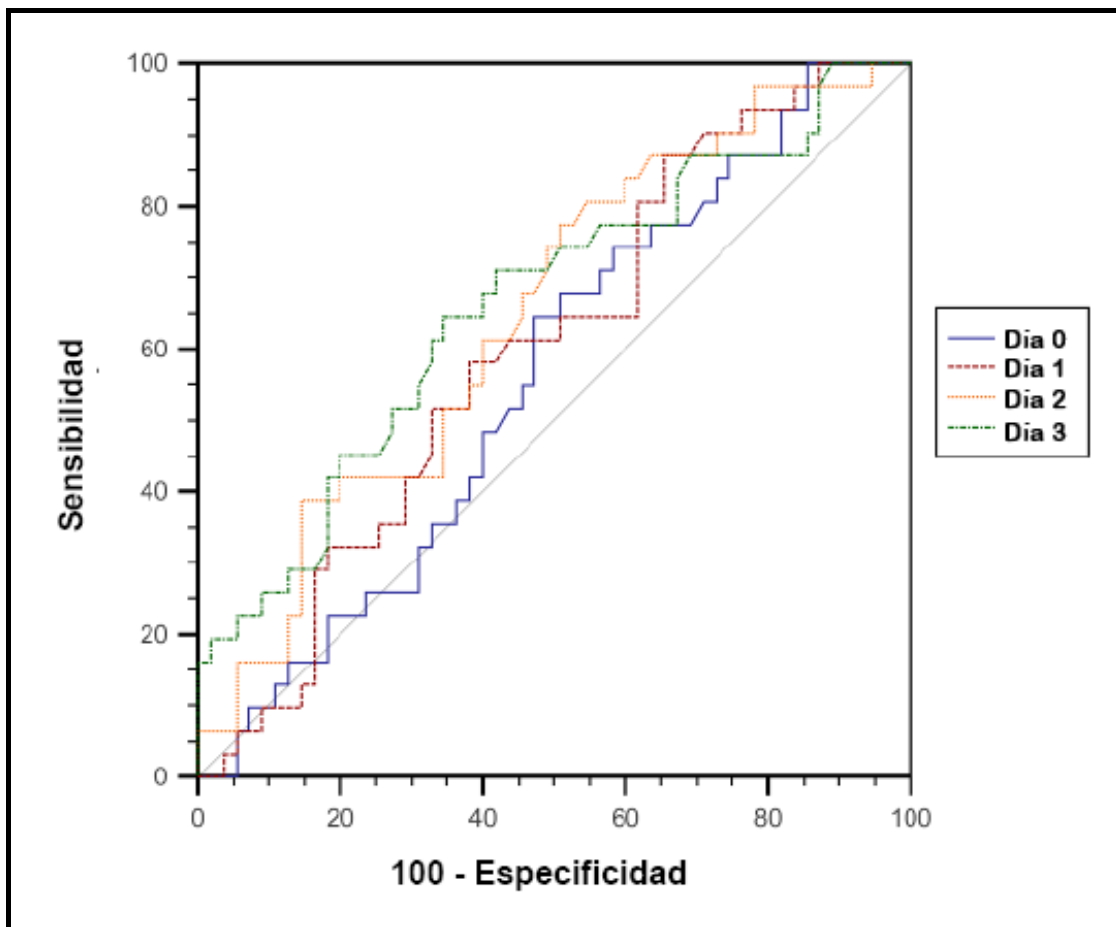
significativas entre ambas determinaciones, siendo las diferencias entre ambas áreas igual a 0,20;  $p = 0,02$ . El resto de las comparaciones no alcanzaron significación estadística. [Ver tabla 15]

### b. Capacidad predictora de mal pronóstico.

Para evaluar la capacidad predictora de mal pronóstico de los pacientes al año del TCE (GOS=1-3) a través de la Pt S100 $\beta$ , se llevó a cabo el análisis de los niveles séricos de la Pt S100 $\beta$  al ingreso, a las 24, 48 y 72 horas tras el TCE. Mediante el uso del análisis de las Curvas ROC, para cada uno de los días, hallamos que la capacidad discriminatoria de la proteína a las 48 y a las 72 horas fueron las que mayor área bajo la curva presentaban, con un nivel de significación  $p = 0,02$  y  $p = 0,01$  respectivamente. [Ver tabla 16]

	AUC	SE	$p$
Al ingreso	0.58	0.06	0.23
24h	0.57	0.06	0.26
48h	0.61	0.05	0.08
72h	0.63	0.66	0.01

**Tabla 16.** Capacidad predictora de la Pt S100 $\beta$  para cada día mediante análisis de Curvas ROC. Área Bajo la Curva (AUC), Error Estándar (SE) y nivel de significación ( $p$ ).



**Figura 15.** Curva ROC para los niveles de Proteína S100 $\beta$  al ingreso (Día 0) a las 24 horas (Día 1), 48 horas (Día 2) y 72 horas (Día 3) para predecir un mal pronóstico de los pacientes al año del TCE (GOS=1-3).

Tal y como se ha descrito previamente, y representado mediante la figura 15, se pueden ver las curvas ROC para cada día de determinación de la Pt S100 $\beta$ , relacionándola con el mal pronóstico de los pacientes. En esta figura se objetiva que el área bajo la curva de las determinaciones a las 48 y a las 72 horas tras el TCE fueron mayores con respecto al resto de los días.

Ante estos hallazgos exploramos las propiedades diagnósticas de la Pt S100 $\beta$  para predecir el mal pronóstico de los pacientes (GOS=1-3). Para este fin desarrollamos análisis mediante las coordenadas ofrecidas por las Curvas ROC, estableciendo diferentes puntos de corte en la concentración de Pt S100 $\beta$  para cada día evaluado. [Ver tabla 17]

Mal pronóstico			
S100 $\beta$	Punto de Corte ( $\mu\text{g/L}$ )	Sensibilidad	Especificidad
Al ingreso	2,50	0,66	0,53
24h	1,22	0,87	0,34
48h	0,91	0,78	0,49
72h	1,10	0,86	0,65

**Tabla 17.** Resultado del análisis de las coordenadas de la curva ROC para la predicción de mal pronóstico. Selección de los mejores puntos de corte, en función de las características de la Pt S100 $\beta$  para cada día.

El punto de corte óptimo fue seleccionado en función de la mejor sensibilidad/especificidad de las concentraciones de la Pt S100 $\beta$  para cada día. Se aprecia que la concentración a las 72 horas, obtuvo el mejor punto de corte en las concentraciones de Pt S100 $\beta$  (1,10  $\mu\text{g/L}$ ), presentando la mejor relación sensibilidad/especificidad para la predicción de mal resultado funcional con un valor de 86% / 65% respectivamente.

Mal Pronóstico				
S100 $\beta$	OR	IC 95%	<i>p</i>	R <sup>2</sup> ,%
Al ingreso	1,98	0,77-5,05	0,15	3,3
24h	1,89	0,76-4,70	0,17	3,3
48h	2,67	0,93-7,69	0,07	5,1
72h	3,02	1,21-7,53	<0,01	8,8

**Tabla 18.** Resultados del análisis regresión logística univariante para la capacidad predictiva de las muestras de la Proteína S100 $\beta$  para determinar mal pronóstico cuando su valor se encontraba por encima del valor de referencia (0,105 $\mu$ g/L). Se presentan los Odds Ratios ajustados, la *p* de la variable, varianza explicada (Nagelkerke R-square <sup>122</sup>). Los valores significativos se marcan en negrita.

Las concentraciones de Pt S100 $\beta$  por encima del valor de referencia (0,105  $\mu$ g/L)<sup>92</sup>, a las 72 horas del accidente, fueron las únicas que si demostraron un incremento en la probabilidad de mala evolución clínica de los pacientes de forma significativa (OR 3,02; *p* < 0,01). Sin embargo no fue así en el resto de días, con un Intervalo de Confianza que englobaba la nulidad en el resto de determinaciones. [Ver tabla 18]

Al desarrollar el análisis para determinar las diferencias entre las AUC, para establecer la predicción de mal pronóstico al año, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellas (todas *p* > 0,2). [Ver tabla19]

Mal pronóstico				
Comparaciones AUC	Entre diferentes áreas.	SE	IC 95%	<i>p</i>
Al ingreso~24h	0,03	0,06	-0,08 - 0,17	0,54
Al ingreso~48h	0,08	0,06	-0,04 - 0,20	0,21
Al ingreso~72h	0,01	0,07	-0,04 - 0,23	0,16
24h~48h	0,04	0,04	-0,03 - 0,12	0,24
24h~72h	0,06	0,06	-0,05 - 0,17	0,27
48h~72h	0,02	0,05	-0,08 - 0,11	0,74

**Tabla 19.** Representación de las comparaciones, par a par, de las diferentes áreas bajo la curva (AUC). SE Error Estándar.

## 7. Relación de la proteína S100 $\beta$ con otras variables clínicas.

Las variables clínicas fueron incluidas en un análisis de regresión logística univariante, cuyos resultados se muestran en la tabla 20. Las variables que mostraron una capacidad predictiva sobre la mortalidad fueron la reactividad pupilar y la presencia de fenómenos de hipertensión endocraneal ( $p = 0,04$ ).

Variables clínicas	Mortalidad				Mal Pronóstico			
	OR	IC 95%	<i>p</i>	R <sup>2</sup> ,%	OR	IC 95%	<i>p</i>	R <sup>2</sup> ,%
Edad, década	1,18	(0,97-1,75)	0,35	1,6	1,30	(0,97-1,75)	0,12	5,0
GCS	1,03	(0,74-1,44)	0,85	0,1	0,73	(0,56-0,96)	<b>0,02</b>	8,3
<b>Reactividad Pupilar</b>								
Iso/anisocoria	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Midriasis bilateral	3,32	(1,08-10,75)	<b>0,04</b>	10,1	3,41	(1,08-10,74)	<b>0,04</b>	8,4
TCDB	1,36	(0,88-2,08)	0,16	9,5	1,14	(0,84-1,56)	0,40	1,1
<b>Hipoxia prehospitalaria</b>								
No	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Si	1,90	(0,56-6,40)	0,30	1,9	3,52	(1,25-9,94)	<b>0,02</b>	8,9
<b>Hipotensión prehospitalaria</b>								
No	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Si	2,44	(0,78-7,64)	0,13	4,3	1,75	(0,69-4,90)	0,24	2,2
<b>Hipertensión Endocraneal</b>								
No	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Si	3,20	(1,02-10,49)	<b>0,04</b>	7,6	2,44	(0,99-6,02)	0,06	5,8
<b>Sepsis Precoz</b>								
No	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Si	1,21	(0,40-3,68)	0,74	0,2	1,04	(0,40-3,68)	0,93	<0,1
<b>Neurocirugía</b>								
No	1,0		Ref.		1,0		Ref.	
Si	1,59	(0,51-4,91)	0,42	1,2	0,96	(0,40-2,30)	0,93	<0,1

**Tabla 20.** Análisis de regresión logística univariante sobre la capacidad predictora de las variables clínicas sobre la mortalidad (GOS=1) y mal resultado clínico (GOS=1-3). Se presentan las Odds Ratios ajustadas, la *p* de la variable, varianza explicada. GCS Escala de Coma de Glasgow. TCDB Traumatic Coma Data Bank. Los valores significativos se marcan en negrita.

Tras realizar el análisis univariante para determinar la capacidad predictora de las variables que pudieran predecir el mal resultado clínico al año, se objetivó que el GCS, la reactividad pupilar al ingreso y la presencia de hipoxia prehospitalaria fueron las variables hipotéticamente predictoras de la presencia de un GOS comprendido entre 1 y 3, con un nivel de significación de  $p = 0,02$ ,  $0,04$  y  $0,02$  respectivamente. No obstante, el porcentaje de varianza explicada por estas variables clínicas fue menor que el logrado por los niveles de Pt S100 $\beta$ . [Ver tabla 20]

Se llevó a cabo el estudio de la influencia de las variables clínicas de los pacientes sobre los niveles de concentración de la Pt S100 $\beta$ , para determinar cuáles podrían afectar a su determinación. Para ello se realizó un análisis bivariado entre los niveles de Pt S100 $\beta$  y las diferentes variables clínicas. [Ver tabla 21]

La concentración de la Pt S100 $\beta$  no se encontró significativamente afectada en función del género del paciente, la presencia de hipoxia e hipotensión prehospitalaria, la aparición precoz de algún cuadro séptico, o la presencia de alteraciones pupilares fotomotoras al ingreso del paciente. Para todas ellas se obtuvo una  $p > 0,05$ .

Variables clínicas	n	Al ingreso	24 horas	48 horas	72 horas
<b>Género</b>					
Hombre	73	2,67 (1,66-3,75)	2,05 (1,11-3,37)	1,11 (0,66-2,29)	0,93 (0,58-1,72)
Mujer	14	2,99 (1,81-4,82)	2,45 (1,3-5,02)	1,32 (0,83-2,52)	1,73 (0,64-2,50)
<b>Hipoxia</b>					
No	67	2,8 (1,69-4,13)	2,18 (1,11-3,69)	0,99 (0,65-2,28)	0,96 (0,52-1,91)
Si	20	2,30 (1,62-3,46)	2,36 (1,42-3,03)	1,44 (0,82-2,31)	1,44 (0,68-1,79)
<b>Hipotensión</b>					
No	61	2,8 (1,62-4,10)	2,26 (1,08-3,70)	1 (0,66-2,33)	1 (0,59-1,74)
Si	26	2,48 (1,74-4,36)	2,25 (1,25-2,85)	1,29 (0,83-2,13)	1,02 (0,59-2,20)
<b>Neurocirugía</b>					
No	43	2,93 (1,76-3,76)	<b>1,56</b> <b>(0,96-2,77)</b>	<b>0,90</b> <b>(0,62-1,62)</b>	<b>0,69</b> <b>(0,48-1,42)</b>
Si	44	2,66 (1,61-4,12)	<b>2,48</b> <b>(1,32-4,08)</b>	<b>1,28</b> <b>(0,8-1,42)</b>	<b>2,52</b> <b>(0,87-2,52)</b>
<b>Sepsis Precoz</b>					
No	44	2,31 (1,50-4,42)	1,93 (0,92-4,09)	1,18 (0,68-2,37)	1,05 (0,63-1,89)
Si	43	2,93 (2,07-3,85)	2,41 (1,42-3,02)	1,07 (0,72-2,17)	1 (0,56-1,79)
<b>Reflejo Fotomotor</b>					
Presente	56	2,61 (1,60-3,83)	2,22 (1,11-3,99)	0,97 (0,65-2,36)	0,92 (0,58-1,89)
Anisocoria	22	3,05 (1,72-4,47)	1,57 (1,04-3,15)	1,25 (0,73-2,17)	1,03 (0,49-1,76)
Midriasis bilateral	9	2,5 (1,66-5,15)	2,44 (1,53-2,91)	1,33 (1,03-2,24)	1,23 (0,88-2,11)
<b>Hipertensión Intracraneal</b>					
No	55	<b>2,32</b> <b>(1,44-3,47)</b>	<b>1,81</b> <b>(0,94-2,78)</b>	<b>0,99</b> <b>(0,65-2,11)</b>	<b>0,87</b> <b>(0,49-1,48)</b>
Si	32	<b>3,54</b> <b>(2,21-5,96)</b>	<b>2,62</b> <b>(1,44-4,14)</b>	<b>1,44</b> <b>(0,90-2,67)</b>	<b>1,70</b> <b>(0,71-2,43)</b>

**Tabla 21.** Mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) de las concentraciones diarias de la Proteína S100β expresada (μg/L) y otras variables clínicas. En negrita los resultados con diferencias estadísticamente significativas.



Aquellos pacientes que presentaron durante la evolución signos de lesión cerebral, bien fuera secundaria, expresada mediante HTEC, o bien fuera por procedimientos invasivos sobre el sistema nervioso central, presentaron unos niveles superiores de Pt S100 $\beta$ , tal y como se muestra en el estadístico descriptivo de la tabla 21. Los pacientes con HTEC tuvieron en las cuatro determinaciones valores superiores de proteína (los valores de  $p$  van de 0,004 a 0,03). Así mismo los que fueron sometidos a procesos neuroquirúrgicos presentaron el mismo comportamiento, sin embargo, este fenómeno sólo obtuvo significación en las determinaciones realizadas a las 24, 48 y 72 h (los valores de  $p$  oscilaron entre 0,0002 y 0,03).

Variable Clínica	Al ingreso	24 horas	48 horas	72 horas
Edad	-0,003	0,205	0,123	0,109
GCS	0,07	0,156	0,04	0,05
TCDB	<b>0,23*</b>	<b>0,39**</b>	<b>0,417†</b>	<b>0,418†</b>

**Tabla 22.** Coeficiente de Correlación de y niveles de significación entre las variables clínicas y las concentraciones diarias de la Pt S100 $\beta$ . GCS = Glasgow Coma Scale; TCDB = Trauma Coma Data Bank Classification. \*  $P < 0,05$  \*\*  $P < 0,001$  †  $P < 0,0001$ .

Tal y como se muestra en la tabla 22, no encontramos correlación entre los niveles de Pt S100 $\beta$  para cada día de seguimiento con respecto la edad y el nivel de conciencia estimado por la GCS. No obstante, cabe destacar que las lesiones intracraneales clasificadas según la TCDB sí presentaron correlación positiva para cada día: los niveles de proteína fueron mayores conforme mayor era el grado de lesión difusa en la TAC, así como, entre los pacientes con lesión tipo masa no evacuada, respecto los que del tipo masa evacuada.

El análisis de regresión logística multivariante mostró que, de todas las variables incluidas, solo los niveles de Pt S100 $\beta$  obtenidos a las 48 horas, así como los niveles de proteína a las 72 horas, junto con la reactividad pupilar al ingreso, contribuían de forma independiente a determinar la probabilidad de morir al año del TCE. Este modelo podía explicar el 58,2% del total de la varianza. La tabla 23 muestra los resultados de este análisis.

Mortalidad				Mal pronóstico			
Paso	Variables clínicas	OR (IC 95%)	R <sup>2</sup> ,%	Paso	Variables clínicas	OR (IC 95%)	R <sup>2</sup> ,%
1	Pt S100 $\beta$ 72 horas	17,29 (1,67-178,66)	43,2	1	Reactividad pupilar	3,32 (1,32-8,34)	10,1
2	Reactividad pupilar	12,73 (1,42-113,68)	49	2	Pt S100 $\beta$ 72 horas	3,29 (1,27-8,54)	17,5
3	Pt S100 $\beta$ 48 horas	12,58 (1,30-121,42)	58,2				

**Tabla 23.** Análisis de regresión logística multivariante usando el procedimiento de selección “forward”. Variables que contribuyen independientemente a la mortalidad (GOS=1) y al mal pronóstico (GOS=1-3). Se presentan los Odds Ratios ajustados, Intervalo de Confianza al 95%, varianza explicada (R<sup>2</sup>).

La precisión global de este modelo en el último paso fue del 86,2% (sensibilidad del 93%, especificidad del 85%, VPP del 56% y VPN del 98%). Al considerar el modelo únicamente con los niveles de proteína al tercer día, la especificidad obtenida fue del 75%. Sin embargo, tras añadir la reactividad pupilar y los niveles de Pt S100 $\beta$  a las 48 horas, se alcanzó una mejoría en la especificidad hasta el 85 %. El área bajo la curva del modelo fue de 0,92 (IC95%:0,85-0,98,  $p > 0,0001$ ). La realización de un modelo similar para la predicción del mal pronóstico al año obtuvo una varianza explicada del 17,5%.

La precisión global del modelo en el último paso fue del 60,9% (sensibilidad 75%, especificidad 53%, VPP 28%, VPN 78%). La reactividad pupilar fue la variable que, de forma independiente, mejor predecía el mal pronóstico, en el último paso del modelo. No obstante, al incluir los resultados de los niveles de Pt S100 $\beta$  de las 72 horas se lograba un incremento de la sensibilidad del 53% al 75%. El AUC fue del 0,69 (IC95%:0,58-0,81;  $p = 0,003$ ). Realizamos la construcción de modelos de forma automática (backward) y mediante la selección manual de las variables, obteniéndose un resultado similar, aunque con la necesidad de incluir un mayor número de variables en el modelo.



## V. DISCUSIÓN

Este estudio explora la concordancia entre las determinaciones serológicas realizadas al ingreso de los pacientes con TCE grave y la situación clínica al año. Nuestros resultados muestran una estrecha correlación entre los niveles de la Pt S100 $\beta$  en suero, su curso temporal, y el estado neurológico a largo plazo después del TCE grave.

Una vez analizados los niveles de Pt S100 $\beta$  a lo largo de los primeros días de ingreso del paciente, concentración a las 72 horas se revela como aquélla que mejor puede predecir un resultado clínico desfavorable, entendido como muerte o discapacidad grave a los 12 meses. Cabe subrayar que dicha capacidad predictora de mortalidad, es significativamente superior a la mostrada por la primera determinación analizada en el momento del ingreso del paciente. Los estudios de Marchi et al justificarían la interpretación de nuestros hallazgos: el desfase encontrado entre el momento del TCE y la determinación sanguínea con mayor capacidad predictora se encuentra íntimamente relacionada con el momento de máxima apertura de la Barrera Hematoencefálica, evidenciándose a las 72 horas la magnitud clínica de la lesión traumática.<sup>89</sup>

Los resultados de nuestra serie señalan que, los niveles sanguíneos de Pt S100 $\beta$  en plasma siguen un curso temporal durante el transcurso de los primeros cuatro días. Estos niveles muestran la existencia de un perfil evolutivo determinado, alcanzando un pico precoz al ingreso, seguido de un descenso paulatino. La mayoría de los estudios publicados hasta este momento sugieren que los niveles elevados de la proteína en suero pueden constituir un indicador de mal resultado clínico en los pacientes tras el TCE grave.<sup>94,111,123</sup>

Sin embargo, nuestro estudio contribuye de forma significativa, no sólo a corroborar dichos resultados, sino a definir de forma precisa como esta determinación, realizada al tercer día, predice la evolución clínica a largo plazo.

## 1. Evolución temporal de la Proteína S100 $\beta$ .

Actualmente no se conoce de manera exacta cuál es la vida media de la Pt S100 $\beta$  en suero, aunque Raabe et al, la establece en dos horas, una vez sucedido el traumatismo, presentando un incremento inicial, para posteriormente alcanzar, en ausencia de condiciones patológicas, un rango de normalidad tras las 12-24 horas de evolución.<sup>117</sup> En un estudio posterior Townsend et al postula que la vida media de la Pt S100 $\beta$  puede ser próxima a los 97 minutos.<sup>124</sup> Jonsson et al, es el que considera una vida media menor para la Pt S100 $\beta$ , de tan sólo de 30 minutos.<sup>125</sup> A pesar de esta vida media tan corta que establecen algunos autores, es cierto que los niveles séricos se mantienen elevados durante más de 3 ó 4 días después del traumatismo.<sup>126, 127</sup> Tal y como se refleja en la figura 11, tras el análisis de los valores que alcanza la Pt S100 $\beta$  durante las cuatro determinaciones practicadas, encontramos que el patrón temporal se repite en todos los pacientes de nuestro estudio. Los niveles de la Pt S100 $\beta$  en plasma tienden a descender progresivamente tras el ingreso, donde alcanzan la máxima concentración, con una rápida caída durante las siguientes 24 y 48 horas, hasta las 72 horas posteriores al traumatismo, cuando estos niveles de proteína tienden a estabilizarse.

## 2. Curso temporal de la Proteína S100 $\beta$ en función del pronóstico de los pacientes.

Los resultados de este trabajo corroboran que la concentración en plasma de la Pt S100 $\beta$ , en pacientes que han sufrido un TCE grave, tiende a disminuir de una manera progresiva a lo largo de los días. Dicho fenómeno sucede de manera independiente al valor inicial detectado, tanto si éste se encuentra en rango normal, como si se encuentra en rango patológico. Las sucesivas determinaciones de los niveles de Pt S100 $\beta$  en sangre muestran cómo las concentraciones se reducen de forma paulatina a lo largo de las horas, si bien dichos valores, cuanto más elevados se encuentren respecto al rango normal, peor pronóstico asocian. Un aspecto importante de nuestro estudio, es la diferencia que presenta la concentración de la Pt S100 $\beta$  en aquellos pacientes que sobrevivieron, cuyos valores fueron inferiores a los que fallecieron. Una vez realizada la agrupación de los pacientes con mal pronóstico (GOS=1-3) pudimos objetivar que las concentraciones de la Pt S100 $\beta$ , en este grupo, nunca llegaron a alcanzar un valor normal en sangre durante el periodo de tiempo estudiado.

La presencia de unos niveles persistentemente elevados de la Pt S100 $\beta$  e incluso la detección de ascensos posteriores, ha sido comentada por otros autores.<sup>123, 124, 127</sup> Dimopoulous et al, describen incrementos en los niveles de Pt S100 $\beta$  una vez transcurridas las primeras 72 horas del traumatismo en pacientes que evolucionaron a muerte encefálica, expresándose dichas elevaciones como una manifestación de lesión cerebral secundaria.<sup>127</sup> Nuestros datos, expresados mediante las figuras 12 y 13, se manifiestan acordes



con estos resultados, dado que los pacientes que no evolucionaron de forma satisfactoria, o incluso murieron, llegaron a presentar cifras más elevadas de Pt S100 $\beta$ , en contraste con aquéllos que tuvieron un buen resultado clínico final. Postulamos que la causa de estos incrementos o la persistencia de concentraciones elevadas de la Pt S100 $\beta$ , se encuentran íntimamente relacionados con el desarrollo de lesión cerebral secundaria, debida a fenómenos de hipoperfusión cerebral o a la presencia de hipertensión endocraneal, lo cual redundaría en la existencia repetida de daño a nivel encefálico.

### **3. Capacidad predictora de la Proteína S100 $\beta$ .**

Los niveles de Pt S100 $\beta$  se han postulado no solo como marcador de lesión cerebral, sino que se plantea que sus niveles pudieran predecir el desarrollo de secuelas de forma tardía.<sup>129, 130, 131</sup> Cuando comparamos nuestros resultados con los existentes en la literatura, observamos que nuestro estudio revela una gran correlación entre los niveles de Pt S100 $\beta$  y el resultado neurológico de los pacientes al año de la lesión.

Los resultados del análisis de los datos nos indican que las concentraciones plasmáticas de la Pt S100 $\beta$  recogidas al ingreso, tienen la menor capacidad predictora de mortalidad y de mal resultado clínico. En contraste, se evidencia que la muestra tomada a las 72 horas después del traumatismo craneoencefálico (día +3) tiene el mayor número de casos predichos correctamente. Estamos de acuerdo con Raabe et al. en señalar que los valores de la Pt S100 $\beta$  obtenidos una vez transcurridas las 12 horas tras la

lesión, son más precisos que los valores de suero obtenidos de forma precoz a menos de 12 horas después del traumatismo, debido a que estos valores pueden darnos lugar a resultados erróneos (falsos positivos).<sup>117</sup> La explicación a este razonamiento se debe a que, una muestra recogida a las 24 horas del accidente, será realizada cuando el paciente ha sido reanimado y estabilizado en el centro hospitalario, y por tanto puede establecer de una forma más concreta y precisa el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, una muestra recogida de forma temprana, antes de las 12 horas, podrá estar influenciada por multitud de factores extracraneales, tales como hipotensión, hipoxia, etc; que favorecerán la lesión secundaria y por tanto, podrán dar lugar a importantes variaciones de los niveles séricos de Pt S100 $\beta$  en las horas siguientes, y en definitiva, llegar a modificar de forma sustancial la situación clínica y pronóstica de los enfermos. De una forma similar, se ha definido el tiempo transcurrido entre la lesión, el traslado del paciente y su ingreso en el hospital; como un factor determinante, tanto en el desarrollo de lesión cerebral, como en los niveles que alcanza la Pt S100 $\beta$ , siendo por tanto la rapidez en la atención especializada un valor pronóstico de la mortalidad.<sup>125</sup>

Existen multitud de artículos que centran el pronóstico del TCE grave, basándose únicamente en la determinación de la Pt S100 $\beta$  al ingreso del paciente, sin embargo dichos estudios utilizan puntos de corte muy diferentes, lo cual genera una sensibilidad y una especificidad distinta, y a su vez los tiempos de seguimiento de los pacientes no son similares. Por ejemplo, Vos et al sugiere un punto de corte para la muestra de Pt S100 $\beta$  recogida al ingreso de 1,13  $\mu\text{g/L}$ , considerándola por encima de este nivel como un predictor de mal pronóstico a los seis meses.<sup>94</sup> Este valor, sin embargo, es muy superior al establecido por Rayne T et al, que lo rebaja hasta 0,53  $\mu\text{g/L}$  siendo su periodo

de evaluación final de los pacientes únicamente a los tres meses.<sup>132</sup> Subrayar que otros autores postulan concentraciones sanguíneas de la Pt S100 $\beta$  durante el primer día similares, entre 0,55-0,59  $\mu\text{g/L}$ , pero dicha circunstancia genera grandes variaciones respecto a la utilidad de la determinación, presentando una especificidad que oscila entre el 60 y el 100%.<sup>133, 134</sup> Todas estas discrepancias solo nos llevan a poner de manifiesto la necesidad de generar nuevos estudios en el futuro, que sean más homogéneos en los seguimientos, para poder establecer el verdadero valor de realizar una única determinación al ingreso.

Un aspecto importante y novedoso de nuestro trabajo es que la determinación sanguínea realizada a las 72 horas, a pesar de tener los niveles más bajos de la mediana de las concentraciones de Pt S100 $\beta$  en comparación con los cuatro análisis realizados (2,32  $\mu\text{g/L}$  para muerte y 1,38  $\mu\text{g/L}$  para mal pronóstico), es la que mejor predice los resultados. Probablemente, la determinación de la concentración sanguínea de la Pt S100 $\beta$  en este punto, representa de forma precisa el momento en el que la lesión secundaria y las alteraciones de la barrera hematoencefálica deben haber sido controladas o estabilizadas en aquellos sujetos que presentarán un buen pronóstico.<sup>89</sup> Por el contrario, si las concentraciones plasmáticas se mantienen elevadas pasado este día (tercer día tras el traumatismo craneal) implicará que nos encontraremos ante la expresión de un mayor daño tisular cerebral o ante la presencia de una disrupción mayor de la barrera hematoencefálica, lo cual implicará de forma ineludible mayor gravedad clínica en el paciente, y por tanto irá acompañada de un pronóstico desfavorable.

#### 4. Proteína S100 $\beta$ y otras variables clínicas.

##### - Muestra Poblacional estudiada.

En cuanto a la homogeneidad de la muestra poblacional estudiada encontramos que la mayor proporción de los pacientes fueron varones (83,9%), sin embargo, este comportamiento de la muestra es consecuente con los datos demográficos existentes en la actualidad en relación a la patología traumática, por lo que no consideramos que pueda suponer una alteración de nuestros datos.<sup>3, 6, 7</sup> De forma independiente a esta apreciación, una vez realizado el análisis multivariante, como se expresa en la tabla 21, se constata como el género de los pacientes, no afectó a los niveles objetivados de la Pt S100 $\beta$  a lo largo de los días de seguimiento. Vos PE et al, al analizar el valor pronóstico de biomarcadores de lesión cerebral, obtuvo un resultado similar al nuestro, al no encontrar diferencias significativas entre el sexo de los pacientes y los niveles de Pt S100 $\beta$ .<sup>94</sup>

Entre las variables demográficas con valor pronóstico mas citadas en la literatura, relacionadas con el resultado de la enfermedad neurocrítica, se encuentra la edad. En la mayoría de los casos los pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico de supervivencia.<sup>135, 136</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no se llevó a cabo el análisis de los datos correlacionando la edad y el pronóstico funcional clínico, al no ser un objetivo predefinido del presente trabajo. No obstante, los resultados obtenidos muestran cómo la edad no alcanzó significación estadística al tratar de revelar la existencia de una correlación entre dicha variable y los niveles referidos de Pt S100 $\beta$ .

Por ello determinamos que no podemos atribuir la diferencia en los niveles de Pt S100 $\beta$  a variables tales como la edad o el sexo de los pacientes.

- Escala de Coma de Glasgow.

La puntuación alcanzada en la GCS se considera una buena variable pronóstica en los casos de lesiones cerebrales traumáticas.<sup>137</sup> No obstante, existen estudios que cuestionan la falta de asociación entre el GCS de ingreso de los pacientes y el pronóstico a largo plazo de los mismos.<sup>133</sup> Debemos destacar que en nuestro trabajo, al igual que en otros previos, no hemos encontrado una correlación entre la puntuación obtenida en la puntuación del GCS al ingreso hospitalario del paciente y las concentraciones plasmáticas de la Pt S100 $\beta$ . Este resultado puede explicarse por el hecho de que el nivel de conciencia expresado mediante la GCS, refleja la disfunción global de todo el cerebro, secundaria a múltiples alteraciones fisiopatológicas relacionadas con la gravedad del traumatismo craneal, y no refleja la magnitud de los daños estructurales del tejido cerebral o el grado de alteración generado sobre la barrera hematoencefálica. Por otra parte, la evaluación del GCS que se realiza en el momento del ingreso del paciente, así como la estimación realizada de forma prehospitalaria, puede encontrarse sesgada por múltiples factores de confusión tales como la hipotensión arterial, sedación, analgesia profunda, parálisis o intoxicaciones, o bien presentar limitaciones como la presencia de lesiones asociadas que impidan evaluar la apertura ocular, la intubación precoz, etc; y por tanto, no puede dar lugar a una estimación real del nivel de conciencia.<sup>138, 139</sup>

### - Reactividad Pupilar.

En nuestra investigación los niveles de Pt S100 $\beta$  no se vieron afectados por la ausencia de reactividad pupilar, coincidiendo con estudios publicados recientemente por Nylén K et al, y Vos PE et al, donde tampoco encontraron diferencias significativas al estudiar sendas variables, sin embargo este aspecto no ha podido ser confirmado en otros estudios.<sup>94, 133, 140, 141</sup> No obstante, debemos remarcar que, la presencia de alguna alteración en la reactividad pupilar de los pacientes al ingreso, a pesar de ser una manifestación de diferentes situaciones neuropatológicas agudas, no puede ser considerada como una expresión global de la magnitud del daño estructural a nivel cerebral, dado que en ocasiones puede estar relacionada con otros factores, como la lesión directa del nervio óptico o del nervio motor ocular común, o puede ser una manifestación secundaria a la compresión directa del nervio motor ocular por una lesión o una contusión cerebral que afecte al recorrido del nervio a través de la base del cráneo.

### - Variables extrahospitalarias.

El control de los factores desencadenantes de lesión cerebral secundaria, deben iniciarse desde el lugar del accidente. Las complicaciones extrahospitalarias son minimizables si desde el escenario del accidente se imponen actuaciones precisas como el control precoz de la vía aérea, evitar las broncoaspiraciones, garantizar el aporte de oxígeno al 100% y mantener la perfusión tisular. La mayor parte de los estudios que existen hasta este momento y que analizan la influencia de estas variables, son retrospectivos y

en ellos se sugiere que la hipotensión y la hipoxia pueden ser factores responsables de mal pronóstico en el traumatismo craneoencefálico grave. Manley G et al describen, mediante un estudio prospectivo, que la presencia de hipotensión prehospitalaria, en pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico con un GCS menor de 12 se relaciona con la mortalidad, sin embargo dichos resultados no pudieron ser relacionados ante la presencia de hipoxia.<sup>142</sup> Estos hallazgos se mostraron acordes con las primeras publicaciones que se llevaron a cabo en 1993 por Chestnut et al, los cuales centraron ambas complicaciones como factores determinantes del desarrollo de lesión secundaria, aunque particularmente la hipotensión fue la variable relacionada de forma más sólida con el pronóstico.<sup>29</sup> No obstante Chi J et al, desarrollaron recientemente un estudio multicéntrico cuyos resultados se oponen a lo anteriormente citado, considerando la hipoxia como la variable directamente relacionada con la mortalidad en el traumatismo craneoencefálico grave.<sup>143</sup>

En nuestro estudio, presentaron alteraciones de este tipo aproximadamente un 30% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave, sin embargo dichas complicaciones (hipotensión e hipoxia) no se mostraron correlacionadas con las elevaciones de los niveles séricos de Pt S100 $\beta$ , a pesar de hallar medianas de las concentraciones más elevadas en los pacientes que presentaron dichas situaciones al ingreso. Estos datos se muestran acordes con otros estudios donde también se detectan incrementos en los niveles de Pt S100 $\beta$  ante dichas complicaciones, pero que tampoco alcanzaron significación estadística suficiente.<sup>94</sup>

- Variables intrahospitalarias.

Durante su estancia en el hospital la evolución clínica de los pacientes puede verse seriamente comprometida por las siguientes variables:

*a. Desarrollo de sepsis precoz.*

La presencia de sepsis precoz pudo detectarse en el 50 % de los pacientes incluidos en nuestra serie. Dicho factor, que potencialmente podría condicionar una situación de inestabilidad hemodinámica o de insuficiencia respiratoria hipoxémica (favoreciendo y potenciando la progresión de la lesión secundaria) no se encontró relacionado con los valores de la Pt S100 $\beta$ , tal y como se confirma en el análisis multivariante.

*b. Desarrollo de lesión cerebral secundaria.*

La uniformidad en el manejo de los pacientes, a través de las guías clínicas seguidas en la unidad, basadas en la *Brain Trauma Foundation*, condiciona que de manera independiente a la evolución que presentaran, estos fueron tratados de una forma similar en función de los hallazgos fisiopatológicos que presentaban.<sup>25</sup>

En estudios previos se ha demostrado que la Pt S100 $\beta$  se alteraba ante la presencia de lesión cerebral o alteraciones en la barrera hematoencefálica, permitiendo de esta forma discriminar a los pacientes con riesgo de presentar daño encefálico.<sup>111, 127, 144, 145</sup>



Nuestro estudio corrobora los resultados previamente expuestos mediante tres hallazgos diferentes:

- La correlación existente entre la gravedad de los hallazgos tomográficos, definida mediante la *Traumatic Coma Data Bank*, y los niveles de Pt S100 $\beta$  ha sido estadísticamente significativa. Nuestros datos revelan cómo a mayor gravedad estructural definida por la clasificación de Marshall et al, se incrementaba de forma sustancial el coeficiente de correlación con la Pt S100 $\beta$ .
  
- La presencia de episodios de hipertensión endocraneal, los cuales son considerados emergencias médicas por la progresión que ocasiona la lesión secundaria en dichos momentos, se correlacionaba, mediante el análisis multivariante, con los niveles de Pt S100 $\beta$  para cada uno de los días registrados.
  
- El llevar a cabo una actitud invasiva sobre el sistema nervioso central, entendida en nuestro estudio como la realización de neurocirugía, con el consecuente daño directo por la lesión que motivara la indicación quirúrgica, así como la propia lesión cerebral implícita en el propio acto neuroquirúrgico, se encontró correlacionada con las determinaciones de la Pt S100 $\beta$  desde la muestra tomada a las 24 horas, hasta el final del período de seguimiento.

Nuestros datos reflejan claramente la asociación que existe entre la presencia de lesión cerebral aguda y niveles de Pt S100 $\beta$  elevados en suero. Por tanto, se trata de un aspecto importante de nuestro trabajo al mostrar que la Pt S100 $\beta$ , se encontraba en rangos superiores en aquellos individuos que presentaron lesiones mas graves en el estudio de imagen tomográfico o aquellos que desarrollaron hipertensión endocraneal. Este resultado ilustra la relación entre el grado de lesión estructural del sistema nervioso central y el trastorno de la barrera hematoencefálica.<sup>84, 111, 127, 144</sup> Un análisis más detallado de estas relaciones no se ha llevado a cabo, dado que no fueron definidas como medidas de resultado primarias.

## 5. Fortalezas del estudio

Cabe destacar varias fortalezas del presente estudio:

1. En primer lugar enfatizar que la muestra de pacientes estudiada es, hasta ahora, la más amplia en esta directriz. En ella se han controlado los factores extracraneales que pudieran interferir en las determinaciones de la Pt S100 $\beta$ , mediante la exclusión de pacientes que no cumplían estrictamente los criterios seleccionados. Estudiándose únicamente los pacientes con TCE grave de forma exclusiva, dando lugar a una gran muestra homogénea.

2. En segundo lugar las determinaciones de los niveles de Pt S100 $\beta$  en plasma, así como la lectura e interpretación de las lesiones cerebrales expresadas en la tomografía craneal, a diferencia de otros estudios, fueron llevadas a cabo por los especialistas correspondientes, bioquímico y radiólogo, sin tener conocimiento alguno sobre el estado o situación del paciente, lo cual exonera a este estudio de sesgos de interés.

3. Otro punto a considerar fue el largo plazo de seguimiento en todos los pacientes, a través de la evaluación de los mismos durante las visitas en el hospital, un año después del alta. Por el contrario la mayoría de los estudios se han centrado en la situación clínica de los pacientes a corto plazo. De esta forma, nuestro estudio muestra la correlación existente entre el curso temporal de la concentración plasmática de la Pt S100 $\beta$  en los pacientes con TCE grave y la evolución clínica de los mismos una vez transcurridos 12 meses de la lesión, lo cual representa un tiempo de seguimiento adecuado para evaluar la situación clínica y la repercusión que pudiera derivarse tras el traumatismo.

Hasta ahora los estudios que se encuentran en la literatura adolecen, en su mayoría, de un número de muestra suficiente, de un tiempo de seguimiento adecuado, o bien hacen una única determinación serológica de la Pt S100 $\beta$  al ingreso del paciente.

No dudamos que los resultados de esta investigación son importantes para un amplio abanico de profesionales sanitarios: los médicos especialistas que trabajan arduamente en la atención al TCE grave, como son los que trabajan en cuidados intensivos, anestesia, rehabilitación, neurocirugía y otros grupos no facultativos, como son los diplomados en enfermería, auxiliares, fisioterapeutas, etc.

La lesión cerebral es el factor más importante relacionado con la mortalidad y la morbilidad asociada a los traumatismos en general. Las consecuencias devastadoras a nivel personal, social y económico del traumatismo craneoencefálico afectan no sólo a los pacientes, sino también a sus familias, encontrándose estas circunstancias ampliamente potenciadas por la simple razón de afectar de manera primordial a gente joven y previamente sana. Cualquiera de los profesionales citados se han preguntado, o al menos nosotros lo hemos hecho muchas veces, qué es lo que miden las escalas de gravedad y qué utilidad (validez predictiva) pueden tener sobre el resultado final de nuestros pacientes. En ocasiones, la falta de herramientas que clarifiquen o nos ayuden en la toma de decisiones acertadas puede ser un verdadero problema sanitario y social. Entre los supervivientes del traumatismo craneoencefálico, un considerable número de ellos quedan con importantes secuelas que impiden el retorno a las actividades anteriores o imposibilitan un adecuado rendimiento personal, académico y profesional, por lo que la calidad de vida es altamente dependiente del grado de afectación neuropsicológica. Las secuelas intelectuales de los traumatismos craneoencefálicos incapacitan la reintegración social y ocupacional en mayor grado que las de tipo físico, ya que después de un TCE moderado o grave,

todos los pacientes presentan alteraciones cognitivas de memoria, de coordinación motora fina y del lenguaje.<sup>146</sup>

Nuestros resultados asientan que la Pt S100 $\beta$  determinada a las 72 horas del accidente, nos puede ayudar a establecer de forma precisa el pronóstico de los pacientes que atendemos, para poder superarnos en el manejo clínico de los mismos.

## 6. Limitaciones del estudio

A pesar de nuestra intención de controlar todas las variables y sesgos que pudieran interferir en la calidad de los resultados, el diseño de nuestro estudio presenta algunas limitaciones que consideramos adecuado comentar.

- En el desarrollo de esta investigación ha sido necesario recurrir a la modificación de algunas clasificaciones, con el fin de simplificar el análisis estadístico. Ha sido preciso tratar los valores de la clasificación tomográfica de Marshall como si se trataran de variables ordenadas, aunque este no fuera un objetivo primordial en nuestro estudio, el encontrar una relación entre la escala de Marshall y los resultados.

- En segundo lugar, no se ha seguido la cuantificación de la Pt S100 $\beta$  más allá de las 72 horas, asumiendo que pudieran existir aumentos en el tiempo de la Pt S100 $\beta$  después de este momento. Sin embargo, no creemos que esto pueda afectar a la validez de nuestros resultados, dado que estudios anteriores indican que los niveles de Pt S100 $\beta$  tienden a estabilizarse una vez

transcurridas las primeras 48 horas del traumatismo, aunque pudiera producirse un segundo pico en aquellos pacientes con peor pronóstico.<sup>84,93</sup>

- Por último, otra limitación es el haber usado los resultados de la escala GOS agrupados de forma dicotómica. Sin embargo, esta es la escala más utilizada para la evaluación funcional de los pacientes que sufren un TCE y nuestro fin era evaluar el resultado clínico general a los doce meses, como se ha realizado en otros estudios e incluso actualmente se lleva a cabo en el diseño de ensayos clínicos para la validación de fármacos.<sup>147, 148, 149, 150</sup>

## 7. Aplicabilidad del estudio

Los resultados hallados en el presente estudio podrían ser incorporados a nuestra práctica clínica rutinaria permitiéndonos:

1. Determinar mediante un parámetro cuantitativo el nivel de gravedad y repercusión funcional de los pacientes que sufren un TCE. Actualmente su clasificación mediante la GCS presenta un número excesivamente elevado de potenciales factores de confusión, ya descritos previamente. Por tanto el curso clínico de la Pt S100 $\beta$  puede ser útil para la descripción de grupos de riesgo para futuros ensayos clínicos, por lo que podría ser incluida en modelos pronósticos utilizados para definir la situación clínica de los pacientes a largo plazo.

2. La monitorización cotidiana de los niveles de Pt S100 $\beta$  evidenciarían el grado de lesión encefálica inicial (como respuesta a la lesión primaria), así como nos permitirían guiar la terapéutica y objetivar de forma directa el avance o control de la lesión secundaria. Actualmente encontramos un papel similar desarrollado mediante biomarcadores de lesión en otros órganos, como son la Troponina, la Creatinina y la Amilasa, entre otros.<sup>151, 152, 153</sup> La combinación de biomarcadores de lesión cerebral, junto a los hallazgos radiológicos, pueden suponer un gran avance en la toma de decisiones y enfoques clínicos de los pacientes neurocríticos.

3. El poder disponer de un “end-point” bioquímico, fácilmente determinable, tendría una utilidad clínica con una repercusión social directa: permitiría reducir la mortalidad y mejorar el resultado pronóstico de los pacientes tras un TCE.

En este trabajo volvemos a incidir en la necesidad de realizar nuevas investigaciones sobre los marcadores pronósticos de los pacientes que sufren un TCE grave. En ellas habrá que valorar las conclusiones de esta investigación, mediante la inclusión de un mayor número de pacientes, para finalmente poder definir modelos de análisis pronósticos basados en biomarcadores específicos cerebrales que, integrando las diversas situaciones clínicas, respondan a modelos de predicciones concretos.

Como se ha comentado, este estudio se encuentra limitado, por su contexto, a pacientes con TCE grave, y no sabemos si los resultados de este estudio son aplicables a otras patologías del paciente neurocrítico, tales como accidentes vasculares cerebrales isquémicos, hemorragia subaracnoidea espontánea, hematomas intracerebrales espontáneos, etc.

A priori, sería necesario validar el mismo en otras patologías que cursen con situaciones clínicas parecidas, donde el daño cerebral y las secuelas, dependen del control y tratamiento precoz de los pacientes, para evitar el desarrollo de la lesión cerebral secundaria. Es por esto que el poder predecir aquellos pacientes que evolucionarán de forma satisfactoria en dichas patologías, al igual que en el TCE grave, en ocasiones resulta complejo y en otras prácticamente imposible. Otro problema esperable que se plantea al desarrollar este trabajo es el tamaño muestral, lo cual conlleva la necesidad de nuevos estudios con tamaños muestrales mayores y realizados en pacientes con procesos etiológicos distintos. Con ellos, se podrían generalizar conclusiones referidas a pacientes neurocríticos, con independencia del proceso etiológico asociado y si así lo concluyen los resultados, disponer de herramientas de predicción fiables y válidas en la monitorización y toma de decisiones clínicas en la patología neurocrítica en general. De ser posible se podría recurrir a estudios multicéntricos para salvar este tipo de problemas.





## VI. CONCLUSIONES

El análisis de nuestros resultados nos permite extraer las siguientes conclusiones:

1. La Pt S100 $\beta$  se eleva de manera patológica en el suero de los pacientes tras el TCE grave, siendo por tanto un marcador de lesión encefálica.
2. Los niveles de Pt S100 $\beta$  en sangre van disminuyendo de forma progresiva a lo largo de los días desde que se produce la lesión primaria cerebral.
3. La muestra inicial determinada al ingreso del paciente no se encontró correlacionada con el pronóstico a largo plazo.
4. Existe una marcada correlación entre los niveles de Pt S100 $\beta$  a las 72 horas del TCE grave y un mal resultado clínico al año, expresado como muerte o secuelas invalidantes.
5. La persistencia de valores elevados de Pt S100 $\beta$  discrimina a los pacientes con una evolución desfavorable, y por tanto podremos establecer el pronóstico a largo plazo, en los pacientes que han sufrido un TCE grave, a través de la evolución temporal de la Pt S100 $\beta$  una vez transcurridas las primeras 24 horas.
6. La Pt S100 $\beta$  determinada en sangre, se comporta como un biomarcador precoz, sensible y preciso para la predicción a largo plazo de la situación clínica de los pacientes que sufren un TCE grave.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Trauma Research. Commission on Life Sciences, National Research Council and The Institute of Medicine. Injury in America: a continuing Public Health Problem. Washington, DC: National Academy Press; 1985.
2. Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in Health Research and Development (Document TDR/Gen/96.1). Geneva: World Health Organisation, 1996.
3. Instituto Nacional de Estadística, [www.ine.es](http://www.ine.es) [accedido on line.] Datos 2009.
4. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, et al. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980; 140 : 144-150.
5. Plasencia A, Moncada S. Objetivo 11: Reducir los accidentes. Alvarez-Dardet C, Peiró S, eds. Informe SESPAS 2000: la Salud Pública Ante los desafíos de un Nuevo Siglo. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2000:165–173.
6. Vasquez-Barquero, A., Vasquez-Barquero, J.L., Trigueros, F., y col. Morbimortalidad de los traumatismos craneoencefálicos: estudio epidemiológico en Cantabria. *Neurología* 1990; 5: 265-270.
7. Klauber, M.R., Barret-Connor, E., Marshall, L.F., et al. The epidemiology of head injury: a prospective study of an entire community-San Diego County, California 1978. *Am J Epidemiol* 1982; 113:500-509.
8. Bennet, B.R., Jacobs, L.M. Schwartz, R.J. Incidence, costs and DRG based reimbursement for Traumatic Brain Injured patients: a 3 year experience. *J Trauma* 1989; 29 : 256-265.

9. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation* 2007;22:341–53.
10. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:255–68.
11. Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation* 2001; 48:77–90.
12. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, et al. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14: 602–615.
13. Catherine Pérez y Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. Medida del impacto en salud de las lesiones por tráfico en España. Jornadas sobre Prevención de lesiones y promoción de la seguridad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Mayo 2009.
14. Murillo, F., Gilli, M., Muñoz, M.A. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En Net A, Marruecos-Sant , Traumatismo craneoencefálico grave. Springer Verlag Ibérica. Barcelona. 1996; pp: 1-9. 1996.
15. J.M. Muñoz-Céspedes, N. Paúl-Lapedriza, C. Pelegrín-Valero, J. Tirapu-Ustarroz. Factores de pronóstico en los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol* 2001; 32 :351–64.
16. Polinder S, Meerding WJ, van Baar ME, et al. Cost estimation of injury-related hospital admissions in 10 European countries. *J Trauma* 2005; 59: 1283–91.

17. Thurman DJ. Epidemiology and economics of head trauma. In: Miler L, Hayes R, eds. Head trauma: basic, preclinical, and clinical directions. New York: Wiley and Sons, 2001: 1193–202.
18. Bastida JL, Aguilar PS, Gonzalez BD. The economic costs of traffic accidents in Spain. *J Trauma* 2004; 56:883– 889.
19. Díez-Tejedor, E. Y Frank, A. Fisiología de circulación cerebral y bases de su fisiopatología. En: J.L. Martí-Vilalta (ed.), *Enfermedades Vasculares Cerebrales*. Editorial MCR, Madrid, 1993. pp. 55-76.
20. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. (1992). *J Neurosurg* 2008;108 :616-31.
21. Álvarez del Castillo M. Monitoring neurologic patients in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:49-60.
22. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56:1746-8.
23. Sahuquillo J, Poca MA y Rubio E. Monitorización de la presión intracraneal. Metodología en el paciente con patología neurológica aguda. En: A. Net y L Marruecos (Eds). *Neurología Crítica*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona. 2008. pp 57-78.
24. Fodstad H, Kelly PJ, Buchfelder M. History of the cushing reflex. *Neurosurgery* 2006;59 :1132-7.
25. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons, The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 3rd edition. *J Neurotrauma* 2007;24:S1-S106.
26. Talamonti G, Fontana RA, Bizzozero L, et al . Head-injured patients who talk and deteriorate. *J Neurosurg*. 1992; 77:161-2.



27. Rosner MJ. Pathophysiology and management of increased intracranial pressure. In: Andrews BT (ed.) Neurosurgical Intensive Care. McGraw-Hill, Inc. Nueva York, 1993, pp 57-112.
28. Francisco Murillo Cabezas, Ángeles Muñoz Sánchez: Traumatismo Craneoencefálico Grave. In: Terapia Intensiva. 3 rd Edition. Pacín J (Ed). Argentina, Editorial Médica Panamericana, 2000, pp 224-244.
29. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. The role of secondary brain injury. J Trauma 1993; 34:216-222.
30. Bayir H, Clark RSB, Kochanek PM. Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma. Crit Care Med 2003; 31: S112-117.
31. Previgliano Ignacio, Neira Jorge, D'Errico Marina. Guías para la evaluación, tratamiento y pronóstico del Traumatismo de Cráneo Grave Cerrado. In: Neurointensivismo Basado en la Evidencia. First Edition. Previgliano IJ (Ed). Argentina, Corpus Editorial y Distribuidora, 2007, pp 162-170.
32. Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. Curr Opin Anaesthesiol 2005;18:181-187.
33. Kett-Whitte R, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Boniface S, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Multimodal monitoring of acute brain injury. Adv Tech Stand Neurosurg. 2002;27:87-134.
34. Domínguez-Roldán, JM. Monitorización Neurológica. En: SATI, Terapia Intensiva. Buenos Aires, Panamericana, 2000, pp 134-139.
35. Lavinio A, Menon DK. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and what's the future? Curr Opin Anaesthesiol 2011;24 :117-23.

36. Smith M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2008;106 :240-8.
37. Lundberg N. Monitoring of intracranial pressure. *Proc R Soc Med.* 1972 ;65 :19-22.
38. Rosner MJ. Role of cerebral perfusion pressure in acute brain trauma. *Crit Care Med.* 1996; 24 :1274-77.
39. Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA. Avances en el monitoreo de la función cerebral en el paciente crítico. En: Gómez Rubí JA (ed). Libro del Año. Medicina Intensiva. Saned, Madrid, 1993, págs.. 161-182.
40. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD, Garretson HD, Arpin EJ, Shields CB. Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Coma Scale to outcome. *J Trauma.* 1987; 27:1007-13.
41. Stiefel MJ, Spiotta AJ, Gracias VH, Garruffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005; 103:805-11.
42. Marín-Caballós AJ, Murillo-Cabezas F, Domínguez-Roldán JM, Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Muñoz-Sánchez MA. Monitoring of tissue oxygen pressure (PtiO<sub>2</sub>) in cerebral hypoxia: diagnostic and therapeutic approach. *Med Intensiva.* 2008; 32 :81-90.
43. Siggaard-Andersen O, Gothgen IH, Fogh-Andersen N, Larsen LH. Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med.* 1995;23 :1284-93.

44. Kiening KL, Härtl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR. Brain tissue pO<sub>2</sub>-monitoring in comatose patients: implications for therapy. *J Neurological Res.* 1997; 19:233-40.
45. Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sanchez MA, Domínguez-Roldán JM: Doppler transcraneano In: *Neurointensivismo Basado en la Evidencia.* First Edition. Previgliano IJ (Ed). Argentina, Corpus Editorial y Distribuidora, 2007, pp 302–315.
46. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008; 42:167-73.
47. Murillo-Cabezas F, Arteta-Arteta D, Flores-Cordero JM, Muñoz-Sánchez MA, Rincón-Ferrari MD, Rivera-Fernández MV, Alarcón-Cruz JC. The usefulness of transcranial Doppler ultrasonography in the early phase of head injury. *Neurocirugia (Astur).* 2002 ;13 :196-208.
48. Egea-Guerrero, Juan José; Revuelto-Rey, Jaume; Domínguez-Roldán, José María; Murillo-Cabezas, Francisco. Diagnosis of cerebral vasospasm and Transcranial Doppler: Isolated Velocities are not enough. *Critical Care Medicine* 2010; 38:2083-2084.
49. JM Domínguez-Roldán, JJ Egea-Guerrero, C García-Alfaro, P Jimenez-Gonzalez, F Hernandez Hazañas, F Murillo-Cabezas. Transcranial Doppler Sonography for the diagnosis of Brain Death: Analysis of the inter-examiner reliability of detecting cerebral circulatory arrest. *Intensive Care Medicine* 2010, 36 (Suppl.2) : 205-325.

50. Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices*. 2006; 3 :235-43.
51. Leal-Noval SR, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A, Padilla V, Ferrándiz-Millón C, Corcia Y, García-Alfaro C, Amaya-Villar R, Murillo-Cabezas F. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2010; 36 :1309-17.
52. Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson P, Nordström CH, Robertson C, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Ungerstedt U, Unterberg A, Olsen NV. Consensus Meeting on Microdialysis in Neurointensive Care. *Intensive Care Med* 2004; 30:2166-2169.
53. Reinstrup, P., Stahl, N., Møllergaard, P., Uski, T., Ungerstedt, U., Nordstrom, C.H.: Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000; 47: 701-709.
54. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*. 2008;36 :3233-8.
55. J. Revuelto-Rey, J.J Egea-Guerrero, M.A. Muñoz-Sánchez, F. Murillo-Cabezas. Cerebral microdialysis in the current clinical setting. *Medicina Intensiva*. 2011. [Epub ahead of print]
56. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al: A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; 75 (Suppl):S14-S20.

57. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marsahh LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57 :1173-1182.
58. Servadei F., Murray GD, Penny K et al. The value of the worst computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery* 2000; 46: 70-75.
59. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–84.
60. Rimel R. W., Giordani B., Barth J.T. et al. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981, 9:221-228.
61. American College of Surgeons. Committee on Trauma. Student Course Manual. Sixth Edition. 1997.
62. Young, G.B. (1998). Consciousness. En G.B. Young, A. H. Ropper y C. F. Bolton. *Coma and impaired consciousness: a clinical perspective*. New York, McGraw-Hill.
63. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patient. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984;47:1223-31.
64. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591–597.

65. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.
66. Kerby JD, MacLennan PA, Burton JN, McGwin G Jr, Rue LWIII. Agreement between prehospital and emergency department Glasgow coma scores. *J Trauma* 2007; 63:1026-31.
67. Menegazzi JJ, Davis EA, Sucov AN, Paris PM. Reliability of the Glasgow Coma Scale when used by emergency physicians and paramedics. *J Trauma* 1993; 34:46-8.
68. Gill MR, Reiley DG, Green SM. Interrater reliability of Glasgow Coma Scale scores in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 43:215-23.
69. Civil L, Schawab W: The abbreviated injury scale, revision 1985. A condensed chart for clinical use. *J Trauma* 1988;28: 87-90
70. Copes WS, Sacco WJ, Champion HR, Bain LW, "Progress in Characterising Anatomic Injury", In Proceedings of the 33rd Annual Meeting of the Association for the Advancement of Automotive Medicine, Baltimore, MA, USA 205-218
71. Baker SP et al, "The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care", *J Trauma* 1974; 14:187-196.

72. Brenneman FD, Boulanger BR, McLellan BA, Redelmeier DA. Measuring injury severity: time for a change? *J Trauma* 1998; 44:580-2.
73. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1:480-484.
74. Jennett B, Snoek J, Bond MR, et al. Disability after severe head injury: observations of the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:285-293.
75. J.L. Anderson, C.D. Adams and E.M. Antman et al., ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007, 116; 48-304.
76. Lee CC, Chung WY, Shih YH. Elevated amylase and lipase levels in the neurosurgery intensive care unit. *J Chin Med Assoc.* 2010;73:8-14.
77. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology.* 2008 20;245:182-93.
78. Wulfkühle JD, Liotta LA, Petricoin EF: Proteomic applications for the early detection of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:267-275
79. Martin TR: Cytokines and lung injury: searching for useful biomarkers. *Crit Care Med* 2005; 33:230-232
80. León-Carrión J, Domínguez-Morales MR, Barroso y Martín JM, et al: Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2005; 8:197-202.
81. Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, Kasaoka S, Yagi T, Todani M, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for

- traumatic brain injury in humans compared with S-100β and neuron-specific-enolase. *J Trauma* 2010; 69:104-9.
- 82.** Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al: Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma* 2004; 57:1006-1012.
- 83.** Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, et al: Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:135-141.
- 84.** Petzold A, Green AJ, Keir G, et al: Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30:2705-2710.
- 85.** Gao J, Garulacan LA, Atorm SM, et al. Biomarker discovery in biological fluids. *Methods* 2005; 35 : 291-302.
- 86.** Kleindienst A, Hesse F, Bullock MR, et al. The neurotropic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res* 2007; 161: 317-25.
- 87.** Undén J, Astrand R, Waterloo K, et al. Clinical significance of serum S100B levels in neurointensive care. *Neurocrit Care* 2007; 6: 94-9.
- 88.** Ideda Y, Hayashi M, Dohi K et al. Biochemical markers for brain damage. *Neurosurg Quart* 2001; 11:173-80.
- 89.** Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta* 2004 ;342:1-12.



90. Beaudoux J, Dequen L, Foglietti M. Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology. *Ann Biol Clin (Paris)*.1999; 57 :261-72.
91. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sanchez MA, Vilches-Arenas A, Sanchez-Linares P, Domínguez-Roldán JM, León-Carrión J. Accuracy of S100β Protein as a marker of brain damage in Traumatic Brain Injury. *Brain Inj*. 2011. [Epub ahead of print]
92. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of Computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006; 25:446-53.
93. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004; 21: 1553-61.
94. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004 27; 62: 1303-10.
95. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, Edwards M, Rosmalen CF, Vissers JL. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010 ; 75:1786-93.
96. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, et al. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with

- elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res* 2002; 947: 131-9.
97. Bazarian JJ, Zemlan FP, Mookerjee S, et al. Serum S100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006; 20: 759-65.
98. Schwarts JG, Bazan III C, Gaage CL, et al. Serum creatine kinase isoenzyme BB is a poor index to the size of various brain lesions. *Clin Chem* 1989; 35: 651-4.
99. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al. Serum neuron-specific enolase, S100B and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 2005; 103: 61-8.
100. Sorci G, Bianchi R, RiuZZi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010; 65:64-81.
101. Ruetzler K, Bühler C, Grimmer I, Müller C, Nagdyman N, Obladen M. Urinary S-100B concentrations in term and preterm infants at risk for brain damage. *Biol Neonate* 2006; 89 :260-4.
102. Donato R, Heizmann CW. S100B Protein in the Nervous System and Cardiovascular Apparatus in Normal and Pathological Conditions. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010; 92: 87-92.
103. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of Glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2003; 21: 97-108.

104. Fan`o G, Mariggio MA, Angelella P et al. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *Neuroscience* 1993; 53 : 919–925.
105. Ferreira J Hu A, Van Eldik LJ. S100 $\beta$  induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *Journal of Neurochemistry* 1997; 69 :2294–2301.
106. JensenR, Marshak D, Anderson, et al. Characterization of human brain S100 protein fraction: Amino acid sequence of S100 beta. *J Neurochem* 1985; 45:700-5.
107. Hidaka H, Enso T, Kawamoto M et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem*1985; 258:2705-9.
108. Korfias S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, et al. Serum S-100 $\beta$  protein as a biochemical marker of brain injury: A review of current concepts. *Curr Med Chem.* 2006; 13:3719-31.
109. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, et al: Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007; 6:121-138.
110. Herrmann M, Curio N, Jost S, et al: Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:95-100.

111. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A: Early S100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury. *Brain Inj* 2002;16 :807-816.
112. Jensen R, Marshak D, Anderson, et al. Characterization of human brain S100 protein fraction: Amino acid sequence of S100 beta. *J Neurochem* 1985; 45:700-5.
113. Hidaka H, Enso T, Kawamoto M et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem* 1985; 258:2705-9.
114. Savola O, Pyhtinen J, Leino TK, Siitonen S, Niemela O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56:1229-34.
115. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation* 2009; 80 :341-5.
116. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21: 315-333.
117. Raabe A, Grolms C, Sorge O, et al: Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45:477-483.
118. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT, Synowitz H. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000;17 :113-22.

119. Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Svend Erik Borgesen. Traumatic Brain Damage: Serum S-100 protein measurements related to Neuroradiological Findings. *J Neurotrauma* 2000;17 :641-647.
120. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS/SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31:1250–6.
121. Alber B, Hein R, Garbe C, et al: Multicenter evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecsys S100 immunoassay in patients with malignant melanoma. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43:557-563.
122. Nagelkerke, NJD: A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991;78:691-692.
123. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, et al: Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:221-227.
124. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, et al: Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:221-227.
125. Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 2006;23:149–55.

126. Jonsson H, Johnsson P, Hoglund P, et al. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:698-701.
127. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, et al. Protein S-100b serum levels in trauma induced brain death. *Neurology* 2003;60:947-51.
128. Raabe A, Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results. *Neurosurg Rev* 2000;23:136-8.
129. Townend WJ, Guy MJ, Pani MA, Martin B, Yates DW. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100 $\beta$  *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002;73:542-6.
130. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. S-100 serum levels and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:97-100.
131. Nolin P. Executive memory dysfunctions following mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:68-75.
132. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation.* 2009;80:341-5.
133. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:221-7.
134. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, et al. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic

- outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30: 2669–74.
- 135.** Arboix, A, García-Eroles, L., Oliveres, M. y Targa, C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in hospital mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 1: 36-41.
- 136.** Braakman, R. Habberno, J.F. y Helpke, H.H. Prognosis and prediction of outcome in comatose head-injured patients. *Acta Neurochir.* 1986; 36, 112-117.
- 137.** Murillo, F. , Muñoz, M.Á., Domínguez, J.M., Ruano, J.J. y Marmesat, I. Factores que influyen en el pronóstico del traumatismo craneoencefálico grave. *Medicina Intensiva*, 1988; 12: 199-204.
- 138.** Muñoz-Céspedes, J.M. Relación entre la puntuación inicial en la Escala de Coma de Glasgow e indicadores pronósticos en personas afectadas por daño cerebral. En *Daño cerebral traumático y calidad de vida*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina. 1996. pp. 423-430.
- 139.** Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7 :728-741.
- 140.** Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatsis E, et al: Serum S100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:255-60.
- 141.** McKeating EG, Andrews PJ, Mascia L: Relationship of neuron specific enolase and protein S-100 concentrations in systemic and jugular venous serum to injury severity and outcome after traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:117-119.

142. Manley G, Knudson MM, Morabito D et al. Hypotension, hypoxia, and head injury: Frequency, duration, and consequences. *Arch Surg.* 2001;136:286-294.
143. John H. Chi, M. Margaret Knudson, Mary J. Vassar, et al. Prehospital Hypoxia Affects Outcome in Patients With Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Study. *J Trauma.* 2006;61:1134-41.
144. Sawauchi S, Taya K, Murakami S, Ishi T, Kato N. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury. *No Shinkei Geka.* 2005;33 :1073-80.
145. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res* 2004;26:440-5.
146. Junqué C. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol.* 1999; 28 : 423-29.
147. Raabe A, Grolms C, Seifert V. Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury. *Br J Neurosurg* 1999;13 :56-9.
148. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma* 1999;47:1126-30.
149. Chatfield DA, Zemlan FP, Day DJ, Menon DK. Discordant temporal patterns of S100beta and cleaved tau protein elevation after head injury: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2002;16 :471-6.
150. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, et al. S-100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma* 1998;45 :765-7.



151. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *Am Heart J.* 2010;160 :583-94.
152. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Martín-Bermúdez R, Dominguez-Roldan JM. Elevated serum pancreatic enzyme levels after hemorrhagic shock, every variable under control ? *J Trauma.* 2010; 68 :1016.
153. Moore E, Bellomo R, Nichol A . Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76:425-40.



## VIII. AGRADECIMIENTOS

Durante la realización de esta tesis doctoral, muchas son las personas que han participado en este trabajo y a quienes quiero manifestar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mi Director de Tesis, el Profesor Murillo, por brindarme la oportunidad de desarrollar la tesis bajo su tutela. Sus ideas, enfoques y puntos de vista, me han facilitado su elaboración. Así como reconocer que su insistencia en “centrarnos” en la tesis me ha permitido finalizarla. Gracias a él he aprendido la forma en la que se deben desarrollar los trabajos de investigación. Me ha enseñado que el rigor, la seriedad y la formalidad, no se encuentran desligados de la confianza entre el mentor y su pupilo.

A mis padres, que todo lo han dado por criar a nuestra familia. Esta tesis es también fruto de su esfuerzo y confianza. Quiero dedicársela como recompensa tras tantos años de entrega y dedicación a cada uno de sus hijos. A mi hermano Julio, con el que tanto he compartido y aprendido desde chicos. Tengo muy claro que de no haber sido mi hermano mayor, hoy yo sería una persona muy diferente. A Andrés con su capacidad de síntesis y agudeza crítica, desde pequeño, ya nos había superado a los grandes. Y como no, a Rocío, que nos da lecciones de cariño a todos.

A Ana que me ha aguantado todas las idas y venidas con una paciencia infinita. Con su amor incondicional ha logrado abrirme los ojos, ver con claridad, y saber querer lo que quiero. Me ha mostrado la flexibilidad con la que se pueden hacer las cosas, y a saber no llevar siempre la razón, librándome así de mis miedos e incertidumbres.

A “la Jara”, que se ha quedado tantos días a mis pies esperando para irnos al parque, y como cuando comenzaba a caer la noche, siempre se metía por debajo de mi brazo para decirme “¿ya has terminado, no?” y como pacientemente se volvía a tumbar esperando su momento.

A Jaime (o Dr. Jaus) que realmente no se qué podría hacer sin él. Su espíritu de superación, de cambio y de innovación, me ha propulsado y permitido no solo terminar la tesis, sino intentar superarnos diariamente en la ardua tarea de la investigación y la producción científica. Me reconozco afortunado de tener a un gran amigo fuera del hospital, y poder trabajar con el codo con codo dentro.

A todo el personal de la UCI del HRT: A mis compañeros adjuntos que alertaban y colaboraban tras cada ingreso. A todos “mis residentes”, especialmente a Elena. Todos, de una forma u otra, me muestran su comprensión, me reafirman en lo que hago, y sé que aguantan “mi forma de hacer las cosas”. También debo agradecer y resaltar el papel de las enfermeras y auxiliares, las cuales siempre desarrollaban con una sonrisa o un guiño el exceso de trabajo que les solicitaba.

Todo esto además, no hubiera sido posible sin la colaboración desinteresada de las familias de los pacientes, los cuales aceptaban ayudarnos en este estudio en un momento especialmente difícil, dado que el paciente o mejor dicho “el padre”, “la hermana” o “la hija”, no podían decidir en ese momento. Indudablemente la gran entereza y plena confianza que nos mostraron, nos ayudaron a llevar a cabo este estudio, y nos ayudan a querer seguir dando lo mejor de nosotros mismos en la UCI, pues son el verdadero motor de ilusión y paciencia durante nuestra práctica clínica diaria.



## **IX. ANEXO**

 Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE ÉTICA SANITARIA**

La Subcomisión de Ética Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 6/11, ha valorado el proyecto presentado por el Dr. Juan José Egea Guerrero titulado:

**"LA PROTEÍNA S100B: BIOMARCADOR PRONÓSTICO TRAS LA LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA"**

Se emite **INFORME FAVORABLE.**

En Sevilla, a trece de abril de dos mil once

EL PRESIDENTE


Fdo. Alfonso Soto Moreno

Cód. 010490

Hospital Universitario VIRGEN DEL ROCÍO  
AVDA MANUEL SIERRA S/N - 41013 - SEVILLA





## **X. RESUMEN**

## Objetivo.

Determinar en qué medida la Proteína (Pt) S100 $\beta$  es apropiada como biomarcador precoz en suero, para la predicción de la recuperación a largo plazo en pacientes que han sufrido un Traumatismo Cráneo-Encefálico (TCE) grave.

## Métodos.

Se estudió una muestra de 98 pacientes con TCE grave según la Glasgow Coma Scale (GCS  $\leq$  8). La concentración de la Pt S100 $\beta$  fue determinada en cuatro muestras, a la llegada, a las 24, 48 y 72 horas posteriores al TCE (días 0, 1, 2, 3). La recuperación fue evaluada a los 12 meses utilizando la Glasgow Outcome Scale (GOS).

## Resultados.

Los resultados mostraron una correlación negativa significativa entre el GOS alcanzado a los 12 meses y la concentración de Pt S100 $\beta$  en los días 1-3, pero no en el Día 0 (Día 0,  $p=0,09$ ; Día 1,  $p=0,004$ ; Día 2,  $p < 0,0001$ ; Día 3,  $p < 0,0001$ ). La buena recuperación (GOS = 4-5) Vs Mala recuperación (GOS = 1-3) difieren significativamente en los Días 2 y 3 ( $p < 0,05$ ). El análisis de la regresión logística muestra que solamente la muestra recogida a las 72 horas post-TCE predice la recuperación: Exitus ( $p < 0,0001$ ); mala recuperación ( $p = 0,0009$ ). En la muestra del día 3 la curva ROC demuestra la más alta clasificación en la precisión y difiere significativamente del Día 0 ( $p = 0,02$ ). Los valores de punto de corte pronóstico para la Pt S100 $\beta$ , a las 72 horas post-TCE, fueron éxitus (1,1  $\mu\text{g/L}$ ) y mala recuperación (0,86  $\mu\text{g/L}$ ).

## Conclusiones.

De acuerdo con nuestros resultados la Pt S100 $\beta$  a las 72 horas tras el TCE grave es un buen biomarcador para la predicción a largo plazo de la recuperación de estos pacientes.



## **XI. ABREVIATURAS**

## LISTADO DE ABREVIATURAS

- TCE** Traumatismo Cráneo Encefálico.
- UCI** Unidad de Cuidados Intensivos.
- HTEC** HiperTensión EndoCraneal.
- CMBD** Conjunto Mínimo Básico de Datos.
- FSC** Flujo Sanguíneo Cerebral.
- PIC** Presión IntraCraneal.
- PAM** Presión Arterial Media.
- PPC** Presión de Perfusión Cerebral.
- LCR** Líquido Céfaló-Raquídeo.
- PaO<sub>2</sub>** Presión arterial de oxígeno.
- C<sub>O</sub>2** Dióxido de Carbono.
- Kda** Kilo Dalton.
- Pt** Proteína.
- SE** Standard Error (Error Estándar).
- IC** Intervalo de Confianza.
- GOS** Glasgow Outcome Scale.
- GCS** Glasgow Coma Scale.
- ISS** Injury Severity Score.
- TCDB** Traumatic Coma Data Bank.
- cc** Centímetros Cúbicos.
- nM.** Nano Molar.
- μg** Microgramos.
- ROC** Característica Operativa del Receptor. (Receiver Operating Characteristic.)
- AUC** Área Bajo la Curva (Area Under the Curve)



