

Tesis Doctoral

Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina



Utilidad de la proteína S100B en el traumatismo craneoencefálico leve

Tesis doctoral presentada por María Dolores Freire Aragón, Licenciada en Medicina y Especialista en Medicina Intensiva, por la que opta al grado de Doctor en Medicina.

Directores de la Tesis Doctoral:

Dr. Murillo Cabezas

Dr. Egea Guerrero



UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA.

D. FRANCISCO MURILLO CABEZAS, CATEDRÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA, Y

D. JUAN JOSÉ EGEA GUERRERO, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA,

INFORMAN: Que Dña. María Dolores Freire Aragón, ha obtenido, estudiado y desarrollado bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: “Utilidad de la proteína S100B en el traumatismo craneoencefálico leve”, reuniendo las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expiden el presente en Sevilla a 25 de Mayo de 2017.

Fdo. Francisco Murillo Cabezas

Fdo. Juan José Egea- Guerrero





A mis padres

A mi marido

A mis hijos

I. INTRODUCCIÓN

1. Traumatismo craneoencefálico leve
 - 1.1. Epidemiología del TCE leve. Importancia del problema
 - 1.2. Definición de TCE leve
2. Fisiopatología Traumática Cerebral
 - 2.1. La lesión cerebral traumática
 - 2.2. Tipos de lesión cerebral traumática
3. Clasificación del TCE
 - 3.1. Glasgow Coma Scale (GCS)
 - 3.2. Abbreviated Injury Scale (AIS)
 - 3.3. Injury Severity Scale (ISS)
4. Aspectos generales del TCE leve
 - 4.1 Manejo inicial del TCE leve
 - 4.2 Indicación de TC inicial y TC programado de seguimiento evolutivo
 - 4.3 TCE leve en el adulto mayor
 - 4.4 Particularidades en el paciente antiagregado y anticoagulado
 - 4.5 Necesidad de traslado del TCE leve para valoración neuroquirúrgica
5. Biomarcadores de lesión cerebral traumática

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Localización y desarrollo del estudio

2. Diseño del estudio y recogida de datos

3. Consideraciones éticas

4. Diseño y desarrollo del estudio

5. Determinación de la Proteína S100B

6. Análisis estadístico

IV. RESULTADOS

1. Datos demográficos y clínicos

2. Análisis de la Proteína S100B en la muestra

3. Capacidad predictiva de la Proteína S100B sérica para LI tras TCE leve

4. Análisis multivariante

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES

VII. RESUMEN

VIII. ABREVIATURAS

IX. AGRADECIMIENTOS

X. BIBLIOGRAFÍA





I. INTRODUCCIÓN

1. TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE

El traumatismo craneoencefálico (TCE) representa un problema de primera magnitud a nivel mundial, desde el punto de vista humano, social, sanitario y económico. Constituye actualmente una de las primeras causas de morbimortalidad tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo.

Los estudios epidemiológicos muestran elevada variabilidad en sus resultados, pero de forma global el TCE leve se presenta como el grupo más importante, ya que incluye el 70-90% de todos los casos ¹.

Actualmente el TCE leve supone una prioridad sanitaria por varios hechos fundamentales. En primer lugar, presenta una elevada incidencia, estimada en 224 casos por 100.000 habitantes ². Segundo, ocasiona un gran número de consultas en urgencias de centros hospitalarios. Tercero, existe una falta de sintomatología específica que permita identificar aquellos pacientes en riesgo de presentar una lesión intracraneal (LI), lo que ocasiona un alto consumo de recursos y pruebas complementarias .

En los últimos años se han desarrollado diversos protocolos y guías de práctica clínica orientados a la identificación precoz de pacientes que puedan presentar LI tras el TCE leve. Estos protocolos intentan ponderar los factores de riesgo y con ello, la indicación de pruebas de neuroimagen o la observación hospitalaria. El cumplimiento de estas prácticas, permitiría equilibrar los costes sanitarios y disminuir las radiaciones ionizantes en pacientes con muy baja probabilidad de LI ³ . De hecho, únicamente entre el 7-10% de los pacientes con TCE leve presentan hallazgos tomográficos tras el trauma y menos de un 1%

requiere intervención neuroquirúrgica, siendo la mortalidad un resultado que podríamos catalogar como excepcional (0,1%)⁴.

1.1. Epidemiología del TCE Leve. Importancia del problema

El TCE representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, constituyendo hoy en día una de las principales causas de morbimortalidad, con mayor incidencia sobre grupos de edad jóvenes y con claro predominio del sexo masculino independientemente de la franja de edad considerada.⁵

En la última década se han realizado importantes esfuerzos dirigidos a concienciar y prevenir accidentes de tráfico como mecanismo lesional del TCE, entre los que se incluyen campañas públicas y modificaciones legislativas en seguridad vial.

Los estudios epidemiológicos internacionales presentan una alta variabilidad en sus resultados. Este hecho puede explicarse por la heterogenicidad en los diseños, discrepancias tanto en las definiciones como en las categorizaciones utilizadas para el TCE, encontrándose situaciones clínicas similares con nomenclatura diferente, y las diferencias demográficas propias de las poblaciones. Actualmente los sistemas oficiales de información existentes, creados con un fin principalmente administrativo y no investigador, dificulta el análisis dirigido sobre los mismos. Las cifras ofrecidas para el TCE muestran una tasa de incidencia cruda que varía de 47,3 a los 849 casos por 100.000 habitantes/año para todas las edades y tipos de gravedad⁶.

En EE.UU cada año alrededor de 1-7 millones de personas son atendidas en salas de emergencias tras un TCE, de las cuales 275.000 son hospitalizadas y sobreviven, mientras que unas 52.000 llegan a fallecer como consecuencia del TCE u otras lesiones asociadas. Adicionalmente, casi 800.000 personas son atendidas en centros extrahospitalarios ⁷. Estas estimaciones además no incluyen grupos especialmente expuestos al TCE como son los deportistas y militares. Dada las características particulares de estos grupos de riesgo, los numerosos casos de conmociones cerebrales que se producen en el entorno deportivo o en operaciones de combate dentro del ámbito militar, no llegan a incluirse en estas estimaciones. De todo lo anterior se infiere que la magnitud de la incidencia del TCE es significativamente mayor a las cifras disponibles en la actualidad.

Un reciente metaanálisis estima la incidencia de TCE en 262 casos/100.000 habitantes con una incidencia máxima de TCE en la mayoría de los estudios en los grupos de edad más avanzada ⁸.

Centros estadounidenses para el control y prevención de enfermedades han confirmado un aumento en el número de emergencias entre 2000 y 2010 ⁹. Un estudio realizado en áreas de urgencias entre 2006 y 2010, han puesto de manifiesto como la tasa de aumento en las visitas por TCE fue ocho veces más elevada que la tasa de aumento de las visitas totales de ED. Esto puede explicarse por diversos factores entre los que podría encontrarse un incremento en la exposición al TCE. Sin embargo, el aumento detectado en las edades extremas de la vida (adultos mayores y niños) podría inferir que determinadas intervenciones de salud pública como uso del casco y otras medidas dirigidas a conseguir prácticas deportivas más seguras, no tendrían un beneficio esperado en estos grupos de edad ¹⁰.

El estudio publicado recientemente sobre la epidemiología del TCE en Europa muestra como el estudio de Pérez et al. realizado en nuestro país, en el periodo comprendido entre 2000 y 2009 ofrece la tasa de incidencia más baja de

las aportadas, con 47,3 casos por 100.000 habitantes/ año. Esta cifra contrasta con la más elevada aportada por el grupo de Servadei de 694 casos por 100.000 habitantes/año ⁶.

En España se producen más de 200.000 ingresos al año relacionados con el TCE. La tendencia observada en la disminución de la tasa de incidencia del TCE se ha relacionado principalmente con aquellos derivados de accidentes de tráfico y en menor medida, de otras circunstancias. Sin embargo, la incidencia de TCE en mayores de 65 años secundario a lesiones no relacionadas con el tráfico, ha aumentado drásticamente ¹¹.

Sevilla presenta una incidencia anual de TCE aproximadamente de 250 casos por 100.000 habitantes ¹². En otras regiones de España, como no podría ser de otro modo, se encuentran cifras dispares como las derivadas del estudio de Vazquez Barquero et al en Cantabria con una tasa de 91 casos por 100.000 habitantes/ año ¹³.

Independientemente a la variabilidad de las cifras ofrecidas en estudios internacionales, la verdadera incidencia de TCE es probablemente superior a los datos comunicados, dado que la incidencia de TCE leve (70-90% de todos los casos) está subestimada en la mayoría de estas publicaciones. El trabajo llevado a cabo por Cassidy et al. mostró una incidencia de TCE leve atendido en hospitales de 100-300 casos/ 100.000 habitantes. Sin embargo, dado que no todos estos casos se tratan en hospitales, la tasa podría ser probablemente superior y alcanzar los 600 casos/ 100.000 habitantes. Las caídas y los accidentes de tráfico se han identificado como las causas más frecuentes del TCE, y constituyen en su conjunto más del 50% del total ¹.

La interpretación de los resultados de estudios realizados en el ámbito hospitalario que recogen datos a la admisión en urgencias o al alta hospitalaria, pueden verse afectados por el sesgo de información derivado de la diversidad de

definiciones utilizadas para el TCE leve: *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Abbreviated Injury Scale* (AIS), Clasificación Internacional de enfermedades (CIE). Esta situación podría explicar que puedan recogerse un menor número de casos de TCE leve de los realmente atendidos.

Probablemente, hasta que no se consiga una homogenización en las definiciones y validación apropiada de las mismas, los estudios de la incidencia de TCE leve seguirá siendo tan heterogénea que no podremos comparar tasas de incidencia.

1.2. Definición de TCE Leve

En los últimos 50 años, la evolución del conocimiento en el campo de la neurotraumatología ha incluido un cambio en la terminología empleada, con una transición del concepto "lesión craneal" a "lesión cerebral traumática" (*Head Injury vs Traumatic Brain Injury*). La heterogenicidad en la definición aplicada hasta el momento, afecta de forma inequívoca a la precisión de los análisis epidemiológicos, el desarrollo racional de estrategias de investigación, la ambigüedad diagnóstica y probablemente como consecuencia, la pérdida de oportunidades de un manejo clínico más apropiado ¹⁴.

En general, el TCE no tiene una definición universal e igualmente, existen diversas denominaciones publicadas para definir el TCE leve, lo que en ocasiones hace más complicado el manejo estandarizado de esta patología ¹⁵.

El TCE leve es el tipo de traumatismo cerebral más frecuente y de menor gravedad. La mayoría de pacientes con TCE leve se recuperan rápidamente sin

tratamiento específico, pero una pequeña proporción pueden llegar a precisar de un manejo más específico para minimizar el riesgo de secuelas o inclusive monitorizar la necesidad, o no, de intervención neuroquirúrgica urgente. Varios autores propusieron por ello clasificar el TCE leve en base a los hallazgos radiológicos^{16,17}.

En 1993, el Congreso Americano de Medicina de Rehabilitación (ACRM, Comité de Lesiones Cerebrales Traumáticas Leves, 1993) estableció criterios específicos para el diagnóstico del TCE leve, siendo con ello el primer grupo interdisciplinar organizado en ofrecer una definición a esta patología.

"Interrupción fisiológica de origen traumático de la función cerebral", que se manifiesta por al menos uno de los siguientes signos o síntomas: pérdida de consciencia, afectación de la memoria, alteración del estado mental y/o déficit neurológico focal. En el contexto del TCE leve el nivel de consciencia según la Glasgow Coma Scale (GCS) incluye a aquellos pacientes que sufren un traumatismo craneal y su puntuación alcanza entre 13-15 puntos, la pérdida de consciencia no debe exceder los 30 minutos y la amnesia postraumática debe ser inferior a 24 horas¹⁸.

Años más tarde, se sumaron otras definiciones como la aportada por la Academia Americana de Neurología¹⁹. Sin embargo, el Grupo de Trabajo del Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en TCE leve, puso un punto de atención sobre las discrepancias encontradas en las definiciones utilizadas en diferentes estudios de investigación. Principalmente, la variabilidad en las puntuaciones alcanzadas en el score de GCS (rango 13-15, 14-15 o sólo 15 puntos), así como la duración establecida para la pérdida de consciencia o amnesia del episodio. En un intento por elaborar una definición estandarizada, terminó ofreciendo una definición que resultaba similar a otras presentadas previamente, principalmente a la ACRM¹⁵.

"El traumatismo craneoencefálico leve es la lesión cerebral aguda que resulta de la aplicación de energía mecánica al cráneo a partir de fuerzas físicas externas. Los criterios clínicos deberán incluir uno o más de los siguientes:

- 1) confusión o desorientación*
- 2) pérdida de consciencia inferior a 30 minutos*
- 3) amnesia postraumática inferior a 24 horas*
- 4) anomalías neurológicas transitorias como signos neurológicos focales, crisis comicial y/o lesión intracraneal que no requiera cirugía*

Cualquiera de estas manifestaciones clínicas deben presentarse en pacientes con una puntuación en la GCS 13-15 en los 30 minutos posteriores al traumatismo, pero no pueden ser secundarias al uso de drogas, alcohol o medicación, ni ser causadas por otras lesiones o por el tratamiento de otra patología (lesiones sistémicas, lesiones faciales o intubación), ni tampoco producidas por trauma psicológico, barrera lingüística u otros problemas de salud coexistentes, o causada por un traumatismo craneoencefálico penetrante".

Comparando los cuatro criterios diagnósticos propuestos para la definición del TCE leve de ACRM con la definición de la OMS, surgen algunas diferencias. En primer lugar, la ACRM admite un criterio más expandido de alteración del estado mental, mientras que la OMS lo limita a "confusión o desorientación". En segundo lugar, y de modo similar, el déficit neurológico focal podría ser o no transitorio para la ACRM, mientras que para la OMS éste debe ser necesariamente transitorio.

Dado que el diagnóstico de TCE leve es un diagnóstico clínico, los síntomas asociados deben ser identificados. Ruffo et al. ofrecieron recomendaciones para evaluar dichos criterios clínicos que definen la existencia de TCE como la pérdida de consciencia, amnesia postraumática, confusión, desorientación y signos neurológicos²⁰.

Otras definiciones aportadas con posterioridad no han conseguido reemplazar a las conocidas previamente, como son las sugeridas por el grupo de expertos de *Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health* (2009) o la proporcionada por *The US Department of Veterans Affairs and the US Department of Defense concussion or mild TBI Working Group* (2009)^{14,21}.

Independientemente a la diversidad de definiciones disponibles para el TCE, clásicamente las lesiones traumáticas cerebrales han sido agrupadas por su nivel de gravedad en: leve, moderada y grave .

La puntuación obtenida en el GCS ha sido sin duda alguna, el parámetro más utilizado para clasificar la gravedad clínica del TCE. La puntuación alcanzada en esta escala ha sido utilizada sin modificación desde hace cuatro décadas para valorar el grado de afectación del nivel de conciencia tras la lesión, y es uno de los indicadores pronósticos más relevantes en esta patología⁷. Se encuentra incluida en alguna de las definiciones propuestas para el TCE, incluyendo la categoría de TCE leve pacientes con una puntuación de 13-15²². No obstante, una tendencia adoptada por muchos autores, es excluir a pacientes con 13 puntos de la categoría “leve”, dado el alto porcentaje de anomalías en la tomografía craneal (TC) craneal, así como por su evolución clínica y pronóstica, que se encuentra más cercana al TCE moderado^{23,24}. Esta diferencia de criterio adoptada para definir el TCE leve ha sido quizás, uno de los más importantes sesgos en la comparación de las distintas series publicadas .

2. FISIOPATOLOGÍA TRAUMÁTICA CEREBRAL

El cerebro presenta una elevada tasa de consumo metabólico cerebral, reflejo de la elevada demanda neuronal, que precisa grandes cantidades de adenosin trifosfato (ATP). El cerebro humano recibe el 15% del gasto cardíaco, representa el 8% del metabolismo corporal, consume un 20% de oxígeno y el 25% de la glucosa del organismo. El mantenimiento del metabolismo basal requiere un flujo sanguíneo cerebral relativamente constante, de unos 40-60 mL/100 gr tejido cerebral/ min. Los sustratos metabólicos requeridos - principalmente oxígeno y glucosa- deben ser transportados por la sangre, de lo que se deduce que un correcto funcionamiento cerebral se relaciona estrechamente con un adecuado mantenimiento de la circulación cerebral²⁵.

El cráneo del adulto es una estructura inexpandible y, por tanto, mantiene un volumen constante independientemente de su contenido. La hipótesis de Monro-Kellie establece que el cerebro, su vasos y el LCR mantienen un volumen fijo con potencial limitado para la expansión dentro del cráneo cerrado. El aumento de volumen de alguno de estos compartimentos, provoca un incremento de presión sobre los otros dos. En condiciones normales, las variaciones se compensan de forma aguda a través del desplazamiento de LCR, seguido del flujo sanguíneo cerebral, y en último lugar, por la limitada capacidad de deformación del parenquima cerebral²⁶.

La autorregulación cerebral es un proceso esencial para mantener la estabilidad del flujo sanguíneo y la oxigenación del tejido cerebral frente a los cambios de la presión arterial media. La disminución del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de elevaciones mantenidas de la presión intracraneal (PIC) conduce a la hipoxia tisular. En estas circunstancias, los procesos metabólicos de las células cerebrales se ven alterados, y los cambios moleculares

desencadenados pueden conducir al desarrollo de edema cerebral citotóxico o vasogénico²⁷.

2.1. La lesión cerebral traumática

El TCE puede ser consecuencia de cualquier tipo de fuerza mecánica que impacta en el cráneo. Clásicamente se distinguen lesiones que se producen en el momento mismo del impacto -lesión cerebral primaria-, pero otras muchas se desarrollarán con posterioridad al accidente -lesión cerebral secundaria-. Estos dos mecanismos fisiopatológicos complejos, se encuentran estrechamente interrelacionados y tendrán un efecto sumatorio sobre el resultado neurológico final. Los resultados clínicos dependerán por tanto, de la multitud de cambios producidos tras la lesión inicial sobre la función celular. Estos procesos fisiopatológicos resultantes van a ser en ocasiones prolongados y progresivos, consecuencia de procesos de despolarización, excitotoxicidad, alteraciones iónicas y generación de radicales libres, entre otros²⁸.

Dado que no es posible intervenir sobre la génesis de la lesión cerebral primaria, el "periodo ventana" originado en la aparición de ambos tipos de lesiones pueden considerarse una oportunidad para implementar posibles intervenciones terapéuticas.

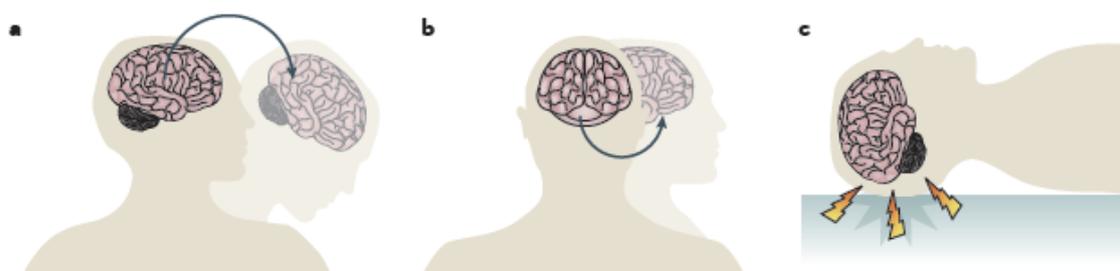


Figura 1. Mecanismo de producción de la lesión primaria en el TCE . a) Aceleración lineal b) Aceleración rotacional c) Desaceleración (tomado de Nat Rev Dis Primers. 2016 Nov 17;2:1608. Nature Publishing Group)

2.2. Tipos de lesión cerebral traumática

La lesión cerebral primaria surge inmediatamente tras el impacto como consecuencia de la aplicación de fuerzas físicas al cerebro y a su efecto biomecánico. Las fuerzas iniciales que inciden sobre el cerebro causan distorsión y destrucción del tejido tras la agresión. En función del mecanismo y la energía transferida se pueden originar diversos tipos de lesiones: fractura craneal, hematomas, contusiones cerebrales, lesión axonal e incluso lesión vascular.

La lesión inicial puede ser originada por un traumatismo directo, o bien por un proceso de aceleración, desaceleración o fuerzas rotacionales (Figura 1). En muchas ocasiones el TCE es resultado de la combinación de fuerzas anteriores. Es fácil de entender que el cerebro, al ser un órgano viscoelástico con escaso apoyo estructural interno, va a presentar mala tolerancia de estas fuerzas

29

Clásicamente, las teorías biomecánicas han descrito 2 fenómenos de inercia: la aceleración lineal y movimiento rotacional. Se piensa que las

primeras se encuentran implicadas principalmente en la aparición de lesiones cerebrales superficiales, y los movimientos de rotación podrían explicar lesiones cerebrales más profundas. Sin embargo, muchos han considerado a estas teorías incompletas cuando no se han podido explicar adecuadamente lesiones cerebrales profundas en ausencia de lesiones corticales superficiales. La teoría estereo-táctil considera la cavidad intracraneal como esférica, y las vibraciones generadas en el cráneo se propagarían como ondas de presión secundarias. La naturaleza del frente de onda a partir de un gradiente de presión, dirigiría y propagaría la energía a estructuras cerebrales más profundas

30

La lesión cerebral secundaria se origina como consecuencia de cambios biomoleculares y fisiológicos que se inician inmediatamente después del traumatismo, resultado de un desequilibrio entre la oferta y la demanda de energía. Entre ellos se han descrito activación de múltiples vías moleculares y celulares, con alteración de la permeabilidad de la membrana celular y alteración de los flujos iónicos transmembrana, con entrada masiva de calcio intracelular. El incremento en la entrada de calcio provoca disfunción mitocondrial. Los cambios en la permeabilidad iónica, así como la liberación de neurotransmisores excitatorios -principalmente glutamato-, exacerbaban el déficit energético y el estrés oxidativo, con acumulación de radicales libres. Todo ello termina facilitando en último lugar los procesos de necrosis y apoptosis celular^{28,31}.

Se han descrito diversidad de factores que facilitan y agravan la lesión secundaria entre los cuales se encuentran no sólo factores intracraneales como las convulsiones o la propia hipertensión intracraneal, sino factores extracraneales que al igual que los anteriores magnifican la lesión primaria y ensombrecen el pronóstico. Entre estos últimos se encuentran principalmente la hipotensión arterial, hipoxia, hipoventilación, y la hipertermia, entre otros³².

La necesidad de identificar de forma precoz los múltiples factores implicados en la fisiopatología del TCE y corregir estos procesos, ha llevado a lo largo de los últimos años al desarrollo de la neuromonitorización multimodal.

3. CLASIFICACIÓN DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Los elementos que definen la gravedad y el riesgo evolutivo de los pacientes tras un TCE son diversos, y es que la respuesta fisiopatológica individual no presentan un comportamiento predecible. Los elementos a los que nos referimos incluyen: la repercusión sobre el nivel de conciencia, la duración de la misma, la coexistencia de daño estructural, comorbilidades u otros factores asociados, que pueden sobreañadir al cuadro clínico un incremento del riesgo.

Las escalas basadas en índices fisiológicos o anatómicos, tienen diversas aplicaciones potenciales que van más allá de la cuantificación de la gravedad lesiva del trauma. Permiten apoyar la toma de decisiones clínicas y son útiles en la estimación pronóstica. La información derivada de las mismas, permite asistir el proceso de información a la familia y/o al propio paciente en los casos que esto sea posible. Las escalas pronósticas forman parte además, de las herramientas necesarias para el diseño de ensayos clínicos y son útiles desde el punto de vista administrativo.

3.1. Glasgow Coma Scale (GCS)

La valoración nivel de conciencia es una de las variables más importantes que permiten evaluar la gravedad del TCE. El GCS constituye una herramienta clásicamente utilizada para valorar la gravedad de la lesión cerebral traumática y es uno de los indicadores pronósticos más relevantes en esta patología³³. Actualmente se utiliza además como indicador de tratamiento, ya la categorización del TCE como grave, determina no sólo el manejo clínico inicial (intubación orotraqueal y ventilación mecánica) sino el nivel de medidas y tratamiento a instaurar una vez completada la valoración clínica y radiológica inicial (monitorización neurológica multimodal).

La escala de GCS fue publicada por primera vez en 1974 por Teasdale y Jennett basándose en la valoración de tres respuestas independientes: respuesta motora, verbal y apertura ocular³⁴. La puntuación total considera la suma del valor numérico de cada una de puestas referidas. El valor mínimo es de tres puntos y corresponde a una situación de coma arreactivo, mientras que el valor máximo que puede obtenerse es de 15 puntos e implica un nivel de conciencia normal (Tabla 1).

La respuesta motora es mejor predictor de resultado³⁵. Hay que recordar que ante la presencia de asimetrías motoras, deberá considerarse siempre la mejor respuesta al estímulo, dado que la finalidad con la que se utiliza el score es la valoración del nivel de conciencia como expresión de función encefálica global. Una respuesta motora anómala unilateral podría reflejar la presencia de lesión focal, independientemente del nivel de conciencia en el momento de la exploración.

PUNTUACIÓN	RESPUESTA MOTORA*	RESPUESTA VERBAL	APERTURA OCULAR
6	Obedece	-	-
5	Localización	Orientada	-
4	Retirada	Habla confusa	Espontáneamente
3	Flexión anómala	Emite palabras	A la llamada
2	Extensión	Sonidos incomprensibles	Al estímulo doloroso
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow.

Uno de los aspectos importantes a considerar es la imposibilidad de aplicar la escala en pacientes intubados. Este problema se ha resuelto aplicando la máxima puntuación a la respuesta verbal cuando se objetiva una respuesta motora y verbal también máxima (6 y 5 puntos respectivamente). La respuesta verbal se deja sin numerar - habitualmente con una letra "I" de intubado - cuando la respuesta ocular y motora no es máxima. Otras limitaciones añadidas podemos encontrar en pacientes con afasia, traumatismo raquímedular, o aquellos con traumatismos faciales con dificultad para la apertura palpebral, en los que la falta

de puntuación en las distintas respuestas exploradas tienen una causa extracraneal y no se correlacionan con afectación del nivel de consciencia.

Debemos tener presente determinados aspectos que pueden añadir confusión a la valoración del nivel de consciencia y posibilitar una categorización errónea como son: falta de experiencia del evaluador, efectos residuales de alcohol, drogas, medicación con efecto depresor del sistema nervioso central (SNC) y ciertas circunstancias fisiopatológicas extracraneales frecuentes en el escenario del trauma que deberían ser corregidas antes de valorar el nivel de consciencia mediante la aplicación de esta escala (hipotensión arterial, hipoxemia, hipotermia, trastornos metabólicos graves). Se recomienda especificar el momento y circunstancias en el que se obtuvo el GCS, como es la atención inicial al trauma, postresucitación, tras sedación para control de agitación psicomotriz o estado postcrítico tras una crisis comicial en el contexto del TCE.

Tradicionalmente el GCS ha permitido clasificar el TCE en tres categorías clínicas: leve (13-15), moderado (9-12) y grave (3-8). Evolutivamente, la descripción de la categoría leve establecida por Rimel ha ido cambiando, y son muchos los que excluyen pacientes con GCS 13 puntos de esta categoría, dado el elevado porcentaje de hallazgos patológicos en tomografía craneal y una evolución clínica-pronostica más próxima al TCE moderado^{23,24}.

Una de las críticas al GCS es la falta de inclusión de información sobre reflejos de tronco. En 1982, Born et al. sugirieron que la incorporación de valoración de reflejos troncoencefálicos al GCS podría mejorar la información pronóstica. Esta escala que se denominó *Glasgow Liege Scale*, valora cinco reflejos que desaparecen en orden decreciente en procesos de herniación cerebral por deterioro rostro-caudal. A pesar de considerar aspectos ampliados de la valoración neurológica, nunca tuvo un uso extendido internacional³⁶.

Es conocido que la edad afecta a la relación entre el GCS y la gravedad anatómica del TCE. Pacientes con edad mayor o igual a 65 años presentan puntuaciones GCS más altas que los jóvenes para lesiones traumáticas cerebrales de similar gravedad³⁷. Además, esta escala es mejor predictor de mortalidad para pacientes < 55 años que para el subgrupo >60 años, donde no ha demostrado predecir diferencias de mortalidad entre TCE moderado y grave³⁸.

Por último, la amplia aceptación que ha presentado el GCS desde su descripción, lo cual ha permitido su incorporación en otras situaciones relacionadas o no con el trauma, tales como el *Revised Trauma Score* (TSR), *Trauma and Injury Severity Score* (TRISS), *Circulation, Respiration, Abdomen, Motor, Speech Scale* (CRAMS), 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^{39, 43}.

Aún considerando algunos de los problemas previamente señalados, el GCS ha sido la escala de valoración del coma más usada en el mundo en los últimos años. Actualmente parece poco probable que sea fácil reemplazarla por cualquier otro sistema de puntuación.

3.2. Abbreviated Injury Scale (AIS)

La Escala Abreviada de Lesiones o *Abbreviated Injury Scale* (AIS) es un índice anatómico publicado por *Committee on Medical Aspects of Automotive Safety* de la American Medical Association como primera versión en 1971. Desde entonces ha sido revisado y actualizado en numerosas ocasiones,

introduciendo modificaciones como la inclusión en 1985 del trauma penetrante. La última revisión del AIS 2015 incorpora como mejora la codificación de lesiones cerebrales, medulares y definiciones ampliadas, por lo que ofrece una clasificación bastante exacta de la gravedad de la lesión traumática^{44,45}.

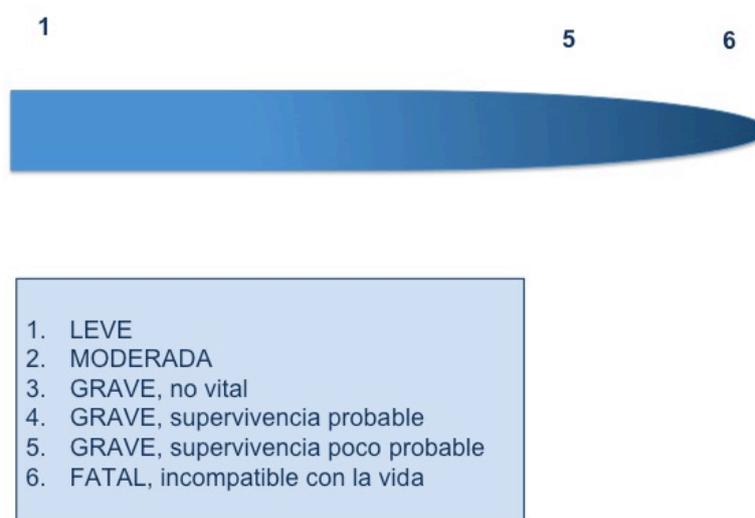


Figura 2 . Representación gráfica del sistema de puntuación de la Abbreviated Injury Scale.

El AIS puntúa en relación con la gravedad de la lesión en seis grados (Figura 2):

1. Leve
2. Moderada
3. Grave no vital
4. Amenaza la vida, aunque la supervivencia es probable
5. Amenaza la vida, supervivencia poco probable
6. Fatal, incompatible con la vida

Las regiones anatómicas que se distinguen son: cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen, columna, extremidades superiores, extremidades inferiores y general o externa.

Esta escala representa la “amenaza para la vida” asociada con una lesión y no puede considerarse como una medida global de gravedad ⁴⁶. Dado que las lesiones se clasifican en una escala de 1 a 6, siendo 1 leve, 5 grave y 6 una lesión no recuperable, es fácil entender que el AIS no es una escala de lesiones, ya que la diferencia entre AIS 1 y AIS 2 no es la misma que entre AIS 4 y AIS 5. Pese a lo anterior, el AIS constituye la base para el cálculo de otros índices utilizados en trauma.

En el caso particular del TCE, la definición de TCE grave en base al AIS es inconsistente en la literatura. Algunos estudios utilizan el $\text{AIS} \geq 3$ como punto de corte, mientras que otros eligen $\text{AIS} \geq 4$ ^{47,48}. Recientemente se han sugerido nuevos puntos de corte para categorizar el TCE: $\text{AIS} \geq 5$ para la definición de TCE grave, AIS de 3-4 para TCE moderado y AIS de 1-2 para TCE leve⁴⁹.

3.3. Injury Severity Scale (ISS)

La escala Injury Severity Score (ISS) fue desarrollado en 1974 por Baker et al. y se basa en el AIS ⁵⁰. Este sistema proporciona una puntuación global de la gravedad del traumatismo para pacientes con lesiones traumáticas múltiples, por lo que mejora la capacidad pronóstica del AIS. Su utilidad radica en la posibilidad de comparar la mortalidad entre pacientes politraumatizados, fundamentalmente tras traumatismos cerrados.

El ISS tiene un cálculo complejo y la puntuación final precisa la suma de los cuadrados de la puntuación AIS más alta en las tres regiones anatómicas más gravemente afectada. Por tanto para obtener el ISS se deberá:

- Puntuar según AIS cada lesión
- Identificar la puntuación AIS mas alta para cada uno de las 6 siguientes áreas:
 - a. Cabeza y cuello
 - b. Cara
 - c. Tórax
 - d. Región abdomino-pélvica
 - e. Extremidades
 - f. Superficie corporal
- Sumar los cuadrados de las tres puntuaciones más altas.
- La puntuación máxima alcanzable es 75. Cualquier paciente con 6 puntos en una región anatómica (sin posibilidad de supervivencia) se le otorga un ISS de 75, independientemente de la puntuación que presente en el resto de regiones anatómicas.

Las principales debilidades de la escala ISS son:

- Cualquier error en la puntuación del AIS, aumenta el error de la ISS.
- Sólo considera la lesión más grave de cada región corporal, por lo que múltiples lesiones de carácter grave dentro de la misma región anatómica no son consideradas, provocando una infraestimación de la gravedad del paciente.

- Sólo contabiliza las lesiones de 3 regiones anatómicas (las más afectadas), pudiendo alcanzarse valores similares en lesiones heterogéneas y por tanto con diferente carácter pronóstico.
- Las lesiones de diferentes regiones del cuerpo no son ponderadas.

A pesar de las limitaciones conocidas en el cálculo 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.

El "New Injury Severity Score" (NISS) descrito a finales de los años 90 intenta subsanar alguna de las limitaciones de la escala ISS. Para ello considera 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 ⁵¹.

4. ASPECTOS GENERALES DEL TCE LEVE

El TCE leve constituye la forma menos grave de lesión traumática cerebral. Típicamente esta asociada a traumatismos craneal cerrado y la evolución natural de la mayoría de pacientes es una rápida recuperación. Sin embargo, un 10-15% de los casos pueden continuar presentando sintomatología en los meses o años posteriores ⁵². Bajo este cuadro clínico denominado "síndrome post-conmocion", subyace una fisiopatología poco conocida, e incluye síntomas físicos como cefalea, trastornos del sueño, trastornos del equilibrio, fatiga, mareos, así como deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo o afectivos. El diagnóstico de síndrome post-

conmoción cerebral es difícil y ha estado rodeado de controversia, ya que hay síntomas que se superponen con otros diagnósticos y complicaciones de trauma (depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático). Independientemente a lo anterior, los síntomas persistentes pueden ocasionar limitaciones funcionales, mayor angustia emocional y retraso en la actividad y en la incorporación laboral ⁵³.

Por otro lado, episodios reiterados de TCE leve, como puede suceder en el ámbito militar o en determinados deportes con impacto craneales de repetición -boxeo, fútbol, hockey-, se ha relacionado con persistencia de síntomas neurológicos y desarrollo a largo plazo de trastornos psiquiátricos en relación a procesos neurodegenerativos que se engloban en el término "síndrome de encefalopatía traumática" ⁵⁴.

4.1. Manejo inicial del TCE Leve

Durante años ha existido preocupación por la identificación de pacientes con TCE leve en alto riesgo de presentar LI potencialmente subsidiaria de intervención neuroquirúrgica. El pequeño porcentaje de pacientes de estas características y la mortalidad excepcional ligada al TCE leve con LI, ha llevado a reconsiderar la elevada utilización de recursos como la TC - junto al riesgo añadido de exposición a radiaciones ionizantes - u horas de hospitalización para observación. Los diversos protocolos desarrollados para el manejo del TCE leve se basan en la identificación de factores de riesgo de presentar LI, lo que finalmente permite indicar o descartar mas selectivamente tanto la solicitud de TC como la estancia hospitalaria para vigilancia neurológica.

La información derivada de una adecuada anamnesis y exploración física permite identificar determinados factores de riesgo para presentar LI y constituyen la base de reconocidos protocolos de decisión clínica que dirigen la indicación de TC. No obstante, la falta de especificidad de la clínica acompañante, unida a la ausencia de evidencia concluyente para determinados factores de riesgo individuales, permiten de algún modo explicar las discrepancias encontradas en las distintas guías diseñadas para el manejo de esta patología⁵⁵⁻⁵⁷.

La presencia de coagulopatía primaria o adquirida, el deterioro neurológico postraumático o la presencia de signos clínicos de fractura craneal son ampliamente reconocidos como factores de alto riesgo para asociar LI^{55,58}. Sin embargo, encontramos consideraciones variables para otros factores. En este sentido, las guías escandinavas revisadas en 2013, reconocen una insuficiente capacidad predictiva para la edad (>65 años) o la antiagregación como factores de riesgo individuales para presentar LI. Dentro de los mecanismos lesionales considerados por algunas guías, el atropello ha mostrado ser un factor de mayor riesgo para asociar LI⁵⁹. En relación a la sintomatología referida por el paciente, la pérdida de consciencia, o la sospecha de la misma, es un factor de riesgo por sí mismo⁵⁵. Sin embargo, otros síntomas como la cefalea, las náuseas o la amnesia han mostrado en algunas series poseer una baja capacidad para predecir la presencia de LI. Cabe reseñar la inclusión reciente de pacientes portadores de *shunt* para tratamiento de la hidrocefalia como un grupo específico de pacientes de riesgo⁵⁵. Por último, la presencia de fractura craneal ha mostrado una asociación con la existencia de LI que requiere intervención neuroquirúrgica cinco veces mayor que en el subgrupo de TCE leve sin fractura⁵⁸.

4.2. Indicación de TC inicial y TC programado de seguimiento evolutivo

La disponibilidad de TC en la mayoría de centros, unido en ocasiones a la práctica de una medicina, hasta cierto punto defensiva, para una patología habitualmente benigna, han sido factores responsables del incremento exponencial del uso de exploraciones tomográficas en el TCE leve. El incremento en los costes derivados, asociado al riesgo de cáncer por exposición radiológica, así como la escasa frecuencia con la que se detectan LI con necesidad de intervención, han llevado a cuestionar su indicación ⁶⁰.

La utilidad de la TC en el manejo precoz del TCE moderado y grave se encuentra bien establecida ⁵⁵⁻⁵⁷. Sin embargo, la variabilidad en su aplicación mostrada para el TCE leve ha llevado a desarrollar protocolos que identifiquen aquellos casos que realmente puedan presentar una LI ⁵⁵⁻⁵⁷. Concretamente, pacientes con una puntuación en la GCS de 15 puntos, sin otros factores de riesgo, deberían ser dados de alta hospitalaria sin TC ni observación, con acompañamiento familiar y asegurando recomendaciones específicas. Una reciente revisión sistemática que compara la exactitud diagnóstica de diferentes protocolos de decisión clínica, mostró que tanto la *Canadian CT Head Rule* (CCHR) como la *New Orleans Criteria* (NOC), presentan una buena razón de probabilidad (RP) negativa (0,04 y 0,08 respectivamente) y exactitud diagnóstica para detectar pacientes en bajo riesgo de precisar intervención neuroquirúrgica (CCHR: RP 0,05 y NOC: RP 0,7) ⁵⁹. Ya previamente, el análisis del subgrupo de pacientes con una puntuación en la GCS 15 puntos tras el TCE, había mostrado una alta sensibilidad (100%) para ambos protocolos, aunque con mayor especificidad de la CCHR frente a la NOC, tanto para la detección de LI clínicamente significativa (50,6% vs 12,7%), como para predecir la necesidad de intervención neuroquirúrgica (76,3% vs 12,1% respectivamente) ⁶¹.

Un segundo problema a tener en consideración, y del que aún no hay consenso, es la indicación de TC craneal de seguimiento evolutivo en pacientes en los que se ha objetivado la existencia de LI tras el TCE leve ⁶². Aunque la presencia de algunas lesiones no haya demostrado necesariamente un incremento en la morbimortalidad, finalmente se realizan un gran número de exploraciones, con el fin de descartar progresión del sangrado intracraneal y obtener evidencia radiológica que ayude a planificar la transferencia a centros con servicios neuroquirúrgicos, ingreso hospitalario o fortalecer la decisión de alta a domicilio ⁶³. Un reciente metaanálisis muestra que la TC programada conlleva cambios de manejo en solo una minoría de pacientes (9,6-11,4%), incluido casos con evidencia tomográfica de progresión de LI. Específicamente, en el subgrupo de TCE leve (GCS 13-15 puntos), supuso cambios en la estrategia de tratamiento en tan solo un 2,3-3,9% de los casos ⁶².

Realmente el tipo de LI debe ser un elemento que condicione la indicación de la TC de control evolutivo. Existen lesiones como la hemorragia subaracnoidea (HSA) de la convexidad, hematoma subdural (HSD) laminares o hematomas de escaso volumen (< 4-7 mm), así como pequeñas contusiones únicas de la convexidad, en los que otros factores deberían reforzar la decisión de repetir pruebas de imagen. Entre ellos, podríamos destacar la propia evolución y situación clínica del paciente, la presencia de coagulopatías u otras discrasias sanguíneas que favorezcan la progresión de LI o la cronología del trauma ⁶⁴.

Una consideración especial merece la posible aparición de sangrado tardío en pacientes anticoagulados o, con menor frecuencia, en portadores de derivaciones para tratamiento de la hidrocefalia, tras TC inicial normal ⁶⁵. Aunque el protocolo de manejo varía entre centros, la realización de TC de seguimiento tras un primer estudio de imagen normal o ingreso para observación durante 24 horas no permitiría detectar el escaso número de casos que presentan sangrado más allá de las primeras 24 horas del traumatismo, estando su

indicación muy cuestionada ⁶⁶. En el grupo de pacientes anticoagulados, la incidencia descrita de sangrado en las 24 horas después del traumatismo tras una TC inicial normal es muy baja (0,6%), habiéndose descrito casos con niveles de anticoagulantes (ACO) infraterapéuticos ⁶⁷⁻⁶⁸. A la vista de la evidencia actual, el riesgo de sangrado tardío es lo suficientemente bajo como para permitir el alta hospitalaria con recomendaciones específicas. No obstante, aspectos particulares como son: el mecanismo lesional de alta energía, el tratamiento antiagregante asociado o un nivel excesivo de ACO (INR >3) deberían considerarse de forma individualizada a la hora de decidir la estrategia de manejo. Mención especial merecen los pacientes tratados con nuevos ACO orales. Para este subgrupo, entendido como de riesgo, no existen unas recomendaciones actualizadas en las guías ⁶⁹.

4.3. TCE leve en el adulto mayor

Este grupo de adultos no tiene una definición uniforme y generalmente hace referencia a una edad igual o superior a 60-65 años. La atención del TCE en pacientes mayores de 65 años se ha visto incrementada en los últimos años ⁷⁰. Los avances en el ámbito de la medicina, la mejor atención prehospitalaria, unido al aumento de la esperanza de vida poblacional pueden explicar el cambio en la epidemiología del trauma.

En estos casos, se han observado peores resultados funcionales asociados al TCE para todos los grupos de gravedad, lo que conlleva un incremento en el gasto sanitario ⁷¹. La asociación de cambios fisiológicos propios de la edad junto a las comorbilidades individuales -más frecuentes con los años-, hacen del paciente mayor una población frágil tras el TCE. En este grupo, más de un 70%

de los pacientes presentan comorbilidades previas, lo que podría contribuir a explicar las estancias hospitalarias más prolongadas, así como una menor puntuación en la *Glasgow Outcome Scale* (GOS) o *Disability Rating Scale* ⁷².

La caída desde propia altura, ha sido identificada como uno de los mecanismos lesionales más frecuentes en este subgrupo (60-82%). En un análisis de mortalidad, mostró ser la causa del fallecimiento del 77% de los pacientes mayores de 65 años con TCE leve, y el HSD la LI más frecuentemente identificada (86%) ⁷³. A pesar del desarrollo de guías de prevención de caídas y distintos planes de implementación local, se han detectado incrementos en las tasas de hospitalización estandarizada por edad secundarias a caídas de hasta el 8,4% por año ⁷⁴.

El tratamiento ACO y antiagregante, frecuente en esta subpoblación de pacientes, en base a las recomendaciones de prevención de eventos cardiovasculares e isquémicos cerebrales, probablemente tenga un papel en el incremento detectado en la tasa de hospitalización por LI secundaria al TCE, principalmente por HSD (42,9%) ⁷⁵.

Hasta el 80% de los TCE en mayores de 65 años son considerados clínicamente leves. La población de mayor edad puede presentar una menor respuesta basal asociada a un déficit de atención, función auditiva/ visual, o una alteración de la capacidad de movimiento, que puede ser asumida por los clínicos como "pseudonormal", lo que en determinadas ocasiones puede asociar una infraestimación en la determinación de la gravedad clínica del TCE. Reconocemos que existen pacientes con trastornos cognitivos de base, comorbilidades o en tratamiento con medicaciones que afectan al sensorio, en los que resulta difícil distinguir en la atención inicial, formas leves y moderadas de TCE. En este sentido se ha propuesto un esquema de decisión dicotómico fácil de aplicar, basado en el nivel de alerta (alerta/no alerta) y función motora (obedece órdenes/no obedece), pero que aún se encuentra pendiente de validación ⁷⁶.

Por otro lado, la atrofia cerebral asociada a la edad permite ocasionalmente una "ventana libre de síntomas" donde determinadas LI significativas pueden no tener expresión clínica. Esto podría explicar cómo algunos TCE leves pasan inicialmente desapercibidos y en el transcurso de los días precisan atención en urgencias en su progresión como TCE moderado o incluso grave. Un mecanismo clásicamente propuesto para el HSD agudo tardío es la mayor vulnerabilidad de las venas cerebrales que drenan en los senos duros ante un traumatismo craneal, dado que el incremento del espacio subdural en presencia de atrofia, provoca mayor elongación y recorrido de estos vasos ⁷⁷.

La edad además afecta a la relación entre el GCS y la gravedad anatómica en el TCE. Pacientes con edad mayor o igual a 65 años presentan mejor puntuación GCS que los jóvenes para traumatismos de similar gravedad ³⁷. El GCS es mejor predictor de mortalidad para pacientes <55 años que para el subgrupo >60 años, donde no ha demostrado predecir diferencias de mortalidad entre el TCE moderado y grave ³⁸. Entre las razones propuestas para justificar la ausencia de diferencia detectada en mortalidad están, la presencia de comorbilidades y cambios fisiológicos propios de la edad biológica que dificultarían la respuesta a la agresión, así como una tendencia a un tratamiento más conservador en esta población ⁷⁸.

Sin embargo, a la vista de los resultados funcionales y cognitivos de estudios recientes en adultos mayores con TCE -similares a grupos de menor edad cuando se aplican medidas agresivas-, y en contraposición a la tendencia generalizada por un manejo más conservador, ha aumentado la necesidad de identificar el subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento neuroquirúrgico, neuromonitorización multimodal e ingreso en unidad de cuidados intensivos ⁷⁹.

4.4 Particularidades en el paciente antiagregado y anticoagulado

Las recomendaciones actuales en la prevención de eventos isquémicos en base a las guías de práctica clínica, son en gran parte responsables del aumento de la población en tratamiento ACO y antiagregante. Esta situación unida a la aparición de los nuevos anticoagulantes (ACO) orales, han aumentado la población en riesgo de presentar LI y han supuesto un nuevo hándicap en el manejo del TCE en las áreas de urgencias.

La asociación de ACO, mediante antagonistas de vitamina K (principalmente warfarina), o con los nuevos ACO (dabigatran, apixaban, entre otros) en pacientes que sufren un TCE, es un factor de riesgo bien establecido para la presencia de LI, junto con otras variables como el mecanismo de baja energía, la progresión de LI inicial y la propia morbilidad del paciente ⁸⁰.

La reversión rápida del efecto anticoagulante mediante el uso de concentrado de complejo protrombínico y en menor medida de plasma fresco congelado o vitamina K, ha demostrado reducir la progresión hemorrágica de la LI y su mortalidad ⁸¹. Por otro lado, existe una preocupación creciente por la introducción de nuevos ACO (inhibidores directos de la trombina/inhibidores directos del factor Xa) con atractivas ventajas sobre la warfarina en cuanto a monitorización o interacciones, pero con el inconveniente de la falta de antídoto que permita una rápida reversión de su efecto tras el trauma ⁶⁹. No obstante, existe evidencia de una menor tasa de LI traumática en pacientes tratados con dabigatrán (inhibidor directo trombina), comparado con warfarina, que ha sido apoyada por estudios en modelos animales ⁸²⁻⁸³.

La progresión de la LI ha sido asociada con trastornos de parámetros de la coagulación. La coagulopatía y fibrinólisis anormal asociada al TCE grave está bien documentada aunque su mecanismo no es totalmente conocido ⁸⁴. Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre niveles de tiempo de protrombina, INR y dímero D, y el riesgo de progresión de la LI tras el traumatismo ⁸⁵. En el TCE leve, Suehiro et al. han identificado determinadas alteraciones en estudios de coagulación y fibrinólisis como predictores del incremento de la LI y la necesidad de neurocirugía ⁸⁶. A pesar del indudable atractivo que supone disponer de estudios ampliados de coagulación y fibrinólisis, incluso la posibilidad de implementar tromboelastometría, no existe actualmente suficiente evidencia científica para recomendarlos ni justificar los costes que supondrían en una patología tan prevalente como es el TCE leve.

En relación al tratamiento antiagregante y su asociación a presentar LI tras el TCE leve, los estudios realizados hasta la fecha no han permitido establecerlo como factor de riesgo individual. Por un lado encontramos trabajos como el de Fabri et al. donde establecen una asociación entre la toma de ácido acetil salicílico (AAS) y la presencia de LI tras el TCE leve ⁸⁷. Igualmente, el clopidogrel ha sido identificado como factor de riesgo para presentar LI con necesidad de intervención neuroquirúrgica, episodios de resangrado y mayor necesidad de transfusión de hemoderivados ⁸⁸. Aunque son varios los autores que han sugerido una asociación del tratamiento antiagregante en pacientes con LI traumática y mortalidad, otros sin embargo, no han mostrado incremento de resultados desfavorables ⁸⁹. Un reciente metaanálisis solo muestra un discreto riesgo aumentado a fallecer entre el uso de tratamiento antiagregante y el TCE, sin significación estadística ⁹⁰.

Algunos de los factores de riesgo sugeridos para explicar las diferencias encontradas en estos estudios son la heterogeneidad en cuanto a la gravedad o mecanismo lesional, así como la inclusión en el grupo de antiagregación sólo por

historia previa del paciente, sin considerar la adherencia real al tratamiento ni el grado de inhibición de la actividad plaquetaria medida a través de pruebas de funcionalidad. Sabemos que el tratamiento antiagregante no actúa por igual en todos los pacientes y disponemos de estudios que han mostrado una resistencia a la AAS o al clopidogrel que varía del 1-45% ⁹¹.

En el caso del tratamiento antiagregante, no existe un antídoto capaz de revertir su actividad dado que el bloqueo enzimático se produce de manera irreversible. No obstante a la fecha, la transfusión rutinaria de plaquetas en pacientes con LI no se encuentra recomendada ⁹².

Independientemente al tratamiento antiagregante, el recuento de plaquetas por si mismo se ha asociado a una mayor progresión de LI y necesidad de cirugía tras el TCE. Un recuento inferior a 135.000 plaquetas en pacientes bajo tratamiento con AAS o clopidogrel se han identificado como factores predictivos de empeoramiento clínico y radiológico tras el TCE ⁹³.

En definitiva, ante la presencia de una LI en el contexto de un TCE leve en un paciente antiagregado, sería de suma utilidad disponer de pruebas inmediatas de funcionalidad plaquetaria que permitan perfilar el riesgo predecible y establecer medidas terapéuticas de forma individualizada. Creemos oportuno resaltar que aunque estas pruebas no se encuentran disponibles con carácter urgente en la mayoría de los centros, la relación riesgo-beneficio, tanto de la suspensión temporal del tratamiento antiagregante, como de la indicación excepcional de transfusión de plaquetas, debería quedar supeditada en la práctica diaria principalmente a la valoración de las características propias de la LI (volumen/distribución/localización), así como la patología que motivó el tratamiento antiagregante.

4.5 Necesidad de traslado del TCE leve para valoración neuroquirúrgica.

Habitualmente, la presencia de LI tras un TCE precisa de la valoración por parte de un neurocirujano, con o sin traslado a centros de trauma que dispongan de esta especialidad. En aquellos pacientes que clínicamente sean catalogados con un nivel de gravedad moderado o grave -independientemente de la necesidad de intervención quirúrgica- la indicación de derivación se encuentra bien establecida ⁹⁴. Sin embargo, la preocupación por una posible evolución desfavorable en pacientes con LI tras sufrir un TCE leve, fuerza en ocasiones al traslado de pacientes intercentros en busca de valoración especializada sin considerar grupos reales de riesgo y características de la LI como se ha comentado previamente (tipo, tamaño, localización). Este hecho se ha visto incrementado en los últimos años debido a la mayor detección de LI como consecuencia del uso más extendido de la TC. Es evidente que una selección en el número de consultas realizadas a neurocirugía, permitiría mejorar el coste-oportunidad de los pacientes con TCE.

La necesidad de intervención quirúrgica en el TCE leve es inferior al 1%. Cifras más elevadas en estudios recientes -hasta un 8%-, podrían explicarse por la ausencia de exclusión de pacientes ACO o antiagregados, y una definición más liberal para el concepto "intervención neuroquirúrgica" ⁹⁵. Dada la preocupación por un uso más eficiente de los recursos hospitalarios, están emergiendo protocolos de manejo que contemplan criterios de "no traslado", los cuales se encuentran pendientes de validación ⁹⁶.

Se ha sugerido que determinados grupos de pacientes con TCE leve y GCS 15 puntos, -principalmente sin tratamiento ACO/antiagregante o sin coagulopatía o trastorno de la función plaquetaria- y LI de bajo riesgo, pueden

ser manejados en centros sin especialidad neuroquirúrgica de forma segura y eficiente. Las lesiones consideradas de bajo riesgo de progresión y necesidad de intervención neuroquirúrgica son: mínima HSA de la convexidad, hematoma intraparenquimatoso o contusión hemorrágica en una sola localización, HSD o epidural, todas ellas con un tamaño menor o igual a 4 mm. La progresión de LI en la TC de seguimiento en estos protocolos ha demostrado ser baja (5-7%), sin objetivarse necesidad de intervención quirúrgica ⁹⁶. El análisis de la implementación de alguno de estos protocolos ha demostrado una reducción en la realización de TC programado de seguimiento evolutivo, así como disminución de los costes globales hospitalarios, siendo además de seguros, coste-efectivos ⁹⁷.

Como en toda valoración médica, el hallazgo de LI en la TC es parte importante en la decisión de derivar al paciente, pero no la única. Las características propias de la LI, así como la existencia de otras lesiones extracraneales asociadas, antecedentes personales y comorbilidades, deberían ser ponderadas para establecer un plan de manejo individualizado.

5. BIOMARCADORES DE LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA

En el año 1998, un grupo de expertos de la *National Institute of Health* propuso como definición de **biomarcador** "*una característica objetivamente mensurable y evaluable como indicador de un proceso biológico ordinario, de un proceso patogénico o como respuesta a una intervención terapéutica*" ⁹⁸. Podemos hablar de diversos tipos de biomarcadores: diagnóstico, predisposición, exposición, pronóstico, respuesta y predicción de la eficacia terapéutica ⁹⁹.

No cabe duda que el desarrollo exponencial al que hemos asistido en los últimos años en el campo de la investigación de nuevos biomarcadores, ha sido posible gracias a la proliferación de métodos analíticos mejorados. Esto es fácil de entender cuando consideramos que la mayoría de biomarcadores de interés clínico se encuentran a concentraciones muy bajas -ng/mL o incluso por debajo de estos niveles- lo que constituye una limitación para las técnicas de inmunoanálisis estándar. Muchos biomarcadores se encuentran incorporados en el manejo actual de numerosas patologías como síndrome coronario agudo (CK-MB, troponinas), insuficiencia cardiaca (proBNP), sepsis (PCR, procalcitonina) o lesión renal aguda (creatinina, urea). Para otros muchos, falta aún mayor evidencia científica que permita su aprobación en entornos clínicos apropiados, como la cistatina C o NGAL para el diagnóstico precoz y estratificación pronóstica de la lesión renal aguda o la proadrenomedulina (MR-proADM) en la sepsis ¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

De modo particular, dentro del campo de la Neurotraumatología, las últimas tres décadas han ofrecido un importante progreso en el estudio de biomarcadores cerebrales. Estos deberían proporcionar información diagnóstica, pronóstica o de respuesta terapéutica, para que adicionalmente a la obtenida a partir de la clínica y pruebas de imagen, permitan mejorar el manejo de estos pacientes. A la fecha sólo algunas moléculas han mostrado suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizadas.

Las características de los biomarcadores cerebrales están en gran medida condicionadas por la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE). Aunque las determinaciones de biomarcadores en el propio tejido cerebral o en el líquido cefalorraquídeo resultan atractivas, la propia invasividad de su determinación limita su uso (biopsia cerebral, microdiálisis, punción lumbar o drenaje ventricular externo) ¹⁰⁵. Por esta razón, la mayoría de ellos han sido estudiados en sangre periférica que es técnicamente más accesible y reproducible.

El biomarcador cerebral ideal debe atravesar la BHE para pasar al torrente sanguíneo, de modo que su concentración pueda ser medida en sangre periférica o en fluidos de deshecho (saliva, orina, lágrimas), como consecuencia de su metabolización y aclaramiento. No obstante, con la excepción de la determinación en orina, es difícil asumir que una prueba realizada en fluidos como la saliva o las lágrimas, resultado de los múltiples compartimentos que deben atravesar, pueda ser un reflejo fiable de la lesión al tejido cerebral ¹⁰⁶.

Como se mencionó con anterioridad, las técnicas de inmunoanálisis empleadas en la determinación de biomarcadores deben poseer suficiente sensibilidad para cuantificar las bajas concentraciones de proteínas liberadas del tejido cerebral a la circulación periférica. Otro problema añadido es la propia especificidad del biomarcador, ya que la participación de fuentes extracerebrales o bien, el resultado de procesos neurodegenerativos previos al traumatismo, pueden comprometer la interpretación final de sus resultados. Otros obstáculos que se han identificado son la degradación proteolítica, la unión a proteínas transportadoras y la forma en la que sus niveles pueden verse afectados tras el aclaramiento sanguíneo en su paso por el hígado o el riñón ¹⁰⁶.

Por lo general, la mayoría de biomarcadores se elevan de forma precoz tras la lesión, y sirven como herramienta diagnóstica durante algunos días. Algunos de ellos pueden permanecer elevados durante meses, pero existe aún escasa información sobre el comportamiento a largo plazo de estos marcadores. La vida media en sangre del biomarcador debe ser un factor esencial a considerar cuando se determinan sus concentraciones séricas. La elección del momento del análisis es igualmente crucial, y si el objetivo es determinar el daño inicial, la determinación deberá realizarse de forma precoz considerando para ello la cinética del biomarcador ¹⁰⁵.

En resumen, el biomarcador "ideal" debería cumplir una serie de requisitos ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

- Alta sensibilidad y especificidad en el tejido cerebral
- Liberación exclusiva tras un daño tisular relevante del cerebro
- Aparición precoz en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre periférica
- Correlación temporal con el curso temporal de la lesión
- Relación con extensión y gravedad de la lesión cerebral
- Su determinación debe poseer relevancia clínica

Los principales biomarcadores cerebrales de lesión neuronal, axonal, oligodendrocítico o astrogial estudiados son: proteína S100B, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteínas microtubulares (TAU), proteína beta amiloide, proteína básica de mielina, isoenzima creatinkinasa cerebral y enolasa neuroespecífica (ENE) ¹⁰⁵. Más recientemente se han incorporado estudios sobre la hidrolasa carboxilo terminal de ubiquitina L1, productos de degradación de la espectrina y neurofilamentos ligeros (Figura 3). Sin embargo, cada uno de ellos presenta limitaciones particulares que explican la ausencia de aplicabilidad de forma universal. Estos biomarcadores, independientemente a los hallazgos clínicos y radiológicos, reflejan la situación cerebral global a nivel celular, así como el grado de disfunción cerebral, resultado de procesos neuroinflamatorios o trastornos metabólicos ¹⁰⁹.

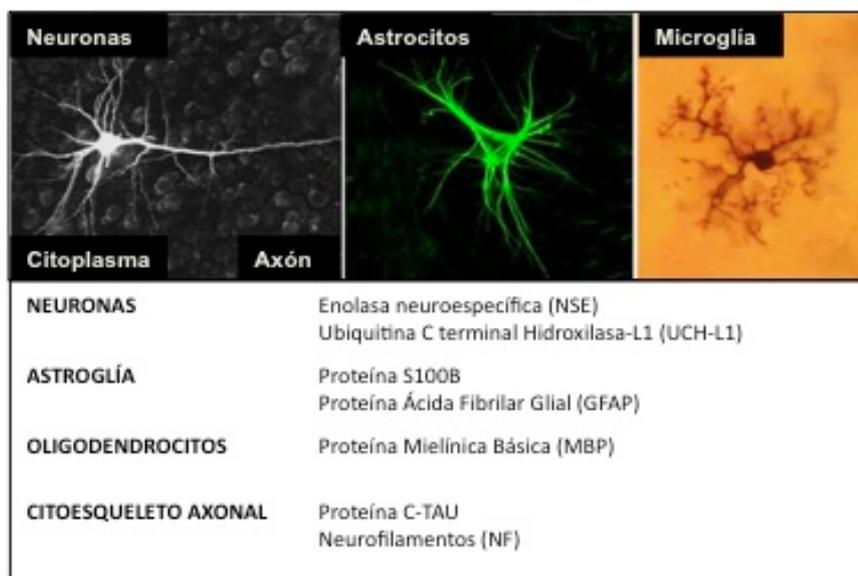


Figura 3. Origen de biomarcadores de lesión cerebral traumática.

(modificado de: Neher MD et al. Serum biomarkers for traumatic brain injury. South Med J. 2014)

Solo algunos han mostrado suficiente exactitud diagnóstica o pronóstica para ser utilizados en la estratificación de riesgo durante la fase aguda del TCE. El significado de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en el ámbito de biomarcadores cerebrales de relevancia clínica para el TCE se detallan en la tabla 2.

Existe controversia sobre cuál podría ser el biomarcador idóneo para el TCE. En este sentido encontramos numerosos estudios realizados en pacientes con TCE de distinto grado clínico -leve, moderado o grave-, que han puesto de manifiesto como la proteína S100B es un biomarcador fiable para establecer el grado lesional cerebral y resultado funcional tras el TCE ¹¹⁰⁻¹¹¹ .

DEFINICIÓN		CÁLCULO	RELEVANCIA CLÍNICA EN TCE
Sensibilidad	Proporción de personas con enfermedad que tendrán un resultado positivo	verdaderos posit verdaderos posit + falsos negat	Identificación de pacientes con TCE y/o riesgo de deterioro postTCE
Especificidad	Proporción de personas sin enfermedad que tendrán un resultado negativo	verdaderos negat verdaderos negat + falsos posit	Identificación de pacientes sin TCE y/o ausencia de riesgo de deterioro postTCE
Valor predictivo positivo	Proporción de personas con un resultado positivo que tienen la enfermedad	verdaderos positivos verdaderos posit + falsos posit	NIVELES ELEVADOS: Identificación fiable de TCE y/o riesgo de deterioro postTCE
Valor predictivo negativo	Proporción de personas con un resultado negativo que no tienen la enfermedad	verdaderos negat verdaderos negat + falsos negat	NIVELES NORMALES/ BAJOS: Identificación de pacientes sin TCE y/o riesgo de deterioro postTCE

Tabla 2. Definiciones aplicadas a biomarcadores séricos utilizados en TCE

En el escenario particular del TCE leve, la incorporación de biomarcadores en áreas de urgencias, que resultan simples y mínimamente invasivas, constituyen una importante herramienta diagnóstica que permite predecir consecuencias clínicamente relevantes y guiar decisiones de manejo. De especial interés supone discriminar el subgrupo de pacientes en riesgo de presentar deterioro neurológico posterior en relación a LI, y por tanto con necesidad de TC craneal. Los costes y riesgos asociados a exposición a radiaciones ionizantes de la tomografía craneal en pacientes con muy bajo riesgo de LI estarían por tanto, más limitados y justificados. Para resultar útil, este biomarcador necesitaría un nivel muy alto de sensibilidad y una especificidad al menos moderada. Por todo esto, cabe esperar que la información derivada de

estos biomarcadores tenga un impacto significativo no solo económico sino también en salud.

Este planteamiento que hace algunos años era poco factible, es hoy día una realidad. El avance realizado en el estudio de biomarcadores de lesión cerebral con demostrada utilidad de carácter pronóstico en diferentes categorías clínicas del TCE, ha sido recientemente incorporado por diversas guías de práctica clínica, lo que ha permitido, junto a la valoración clínica, establecer una aproximación diagnóstica y pronóstica más exacta para los pacientes con TCE leve admitidos en las áreas de urgencias ^{55,112}.

A continuación se describen algunos de los principales biomarcadores de lesión cerebral descritos tras un TCE.

La Proteína S100B

La proteína S100B es una proteína fijadora de calcio (Ca^{2+}), con un peso aproximado de 21 kDa muy abundante en la astrogliosis del cerebro y células de Schwann. Las funciones intracelulares de esta proteína difieren de sus efectos extracelulares ¹¹³⁻¹¹⁴. A nivel intracelular, actúa a través de la unión al Ca^{2+} , como regulador en funciones de fosforilación y degradación de proteínas, motilidad y deformación celular, proliferación y diferenciación celular, homeostasis del Ca^{2+} , transcripción, y regulación de receptores ¹¹⁵. A nivel extracelular actúa como una señal neuromoduladora concentración-dependiente, dado que en condiciones fisiológicas se produce una liberación continua de proteína S100B desde el interior al exterior de los astrocitos. Así pues, en condiciones fisiológicas ronda una concentración nM y actúa como factor neurotrópico ¹¹³. En cambio, cuando

hay lesión en astrocitos, su concentración aumenta a los μM o sub μM , debido a la liberación pasiva de la S100B intracelular, actuando como agente neurotóxico y conduciendo a la apoptosis neuronal mediante la liberación de óxido nítrico en los astrocitos ¹¹⁶⁻¹¹⁸.

La localización de la proteína S100B no es exclusiva del SNC, y se expresa en diversos tipos de células extracerebrales, incluyendo adipocitos, condrocitos y melanocitos ¹¹⁹⁻¹²⁰. Una limitación en la interpretación de los niveles sericos de este biomarcador en pacientes con TCE, es la contribución de su liberación a partir de tejidos periféricos lesionados, como politraumatismos con afectación de músculo esquelético o fracturas óseas. De hecho, se han observado niveles elevados de S100B tanto en pacientes con traumatismos múltiples, como en atletas sin TCE. Sin embargo, para algunos autores la contribución de una participación extracraneal podría ser considerada mínima ¹²¹⁻¹²⁴.

Los niveles elevados de proteína S100B son muy característicos de daño glial, pero no son exclusivos de la patología traumática cerebral. Diversos procesos que afectan al SNC como accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, infecciosas y tumorales entre otros, pueden incrementar sus niveles. Además, el análisis de niveles sericos de S100B resulta de utilidad en la detección y seguimiento de patología tumoral como el melanoma ¹²⁵.

Hasta la fecha, la proteína S100B es el biomarcador cerebral más estudiado. Ha sido ampliamente validado como marcador de lesión cerebral y por tanto, con carácter pronóstico en diferentes categorías clínicas del TCE ^{109-111,126}. Esta proteína muestra suficiente sensibilidad para identificar de forma precoz lesión cerebral, y niveles elevados se han relacionado con gravedad clínica y pronóstica ¹²⁷⁻¹²⁹.

Su utilidad para discriminar pacientes con TCE leve y bajo riesgo de LI, ha sido documentada en numerosos estudios y recientemente incorporada a guías de práctica clínica para el manejo de esta patología ^{55,112}. La determinación precoz de niveles normales de S100B se ha correlacionado de forma positiva con ausencia de lesión cerebral demostrada mediante tomografía craneal ¹³⁰.

La implementación del biomarcador en el TCE leve con determinaciones $< 0,1 \mu\text{g/L}$, permite el cribado de pacientes sin factores de riesgo conocidos para LI que pueden ser dados de alta sin TC y con recomendaciones orales y escritas ⁵⁵. Este nueva aproximación al manejo del TCE leve apoyada en la información proporcionada por la proteína, reduciría en aproximadamente un tercio de pacientes la realización de tomografía craneal ¹³¹.

Hay estudios que han mostrado relación de niveles elevados de proteína S100 con determinados síntomas asociados al TCE, como los vómitos ¹³². Su utilidad con carácter pronóstico en relación a la reincorporación a la vida laboral o actividades de la vida diaria, también ha sido objeto de estudio ¹³³.

La función biológica de esta proteína no es totalmente conocida y como se comentó con anterioridad, su presencia ha sido descrita dentro y fuera del SNC. El debate sobre la existencia de fuentes extracraneales de proteína S100B, como el tejido adiposo o hueso, que podrían artefactuar su concentración, sigue activo especialmente en los casos de lesiones traumáticas asociadas al TCE. Sin embargo, la existencia de alguna fuente extracraneal de esta proteína no debería ser un inconveniente para su determinación, cuando su principal virtud recae en una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo, y se utiliza para discriminar al subgrupo de pacientes con TCE leve sin LI ^{130,134}. La S100B por tanto, cumple los requisitos necesarios para ser un biomarcador idóneo en áreas de triage y atención inicial al TCE leve ^{55,131}.

La concentración de S100B en suero alcanza su pico pocas horas después del traumatismo, disminuyendo posteriormente con bastante rapidez¹³⁵. La corta vida media de este marcador (30-113 min) exige que la determinación de sus niveles sea realizada en un escaso intervalo de tiempo tras la lesión, generalmente de tres a seis horas, no habiéndose encontrado utilidad en determinaciones repetidas como en otros biomarcadores (ej: troponina en el síndrome coronario agudo). El valor de corte óptimo por debajo del cual cabe esperar que el estudio TC sea normal, no está aún bien establecido y difiere según los autores entre 0,10-0,2 µg/L^{4,111,136-137}.

Otra ventaja añadida de la determinación de proteína S100B es que sus valores no se ven afectados por el consumo previo de alcohol. Esto ofrece una gran ventaja, puesto que en sí mismo constituye una interferencia esperable en la valoración clínica del TCE en algunos pacientes^{111,138}.

Por último añadir, que este biomarcador también se ha estudiado en orina como indicador de daño cerebral. No disponemos en la actualidad de evidencia suficiente acerca de la utilidad de S100B urinaria, y gran parte de los estudios se han realizado en poblaciones pediátricas¹³⁹. Sin embargo, varios autores confirmaron un incremento en los niveles de S100B urinario en pacientes que sufrieron un TCE comparados con el grupo control. Algunos estudios disponibles han mostrado que constituye un marcador sensible en la predicción precoz de mortalidad tras el TCE, al igual que en suero. No obstante, la determinación en suero ha mostrado una capacidad predictiva superior a la de orina. El análisis de muestras en orina ha mostrado un patrón cinético característico. Se han detectado dos picos, uno inicial dentro de las seis horas posteriores al traumatismo, con disminución gradual en las siguientes 48 horas, seguido de un ligero incremento posterior hasta llegar a las 96 horas post-traumatismo¹⁴⁰.

En resumen, la determinación analítica de proteína S100B, rápida y económica, permitiría reducir hasta en la mitad las exploraciones TC que se indican en la atención inicial y dirigir la derivación, posibilitando el alta hospitalaria con recomendaciones evitando horas de ingreso para observación. Las características de la prueba, con una alta sensibilidad, permite reducir el número de pacientes que deberían someterse a TC de cráneo. Sin embargo, debemos reconocer que presenta baja especificidad, por lo que un valor por encima del punto de corte elegido, tiene escasa significación clínica para su uso en el triage del TCE.

Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP)

GFAP es una proteína estructural, monomérica, que se expresa de forma abundante en el citoesqueleto de los astrocitos, formando parte de los filamentos intermedios. Ha sido ampliamente estudiada en el TCE y considerada como un buen marcador de lesión astrogliar en sangre periférica, con carácter diagnóstico y pronóstico. Sus niveles aumentan en el suero de pacientes con TCE y se correlacionan tanto con la puntuación de la escala de GCS como con los hallazgos radiológicos¹⁴¹⁻¹⁴².

Tiene una buena sensibilidad y especificidad para la detección de LI y necesidad de intervención neuroquirúrgica en pacientes con TCE leve, y se ha propuesto que podría ser mejor marcador de LI focal que LI difusa¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Durante algún tiempo se pensó que la GFAP no se detectaba en condiciones fisiológicas o patológicas sin afectación cerebral, como en el caso del traumatismo ortopédico sin TCE¹⁴⁶. Sin embargo, la GFAP no es exclusiva

de astrocitos y existen estudios que han demostrado su presencia en células mioepiteliales, condrocitos, fibroblastos y linfocitos¹⁴⁷. Varios autores ya habían sugerido mayor especificidad cerebral y exactitud diagnóstica de la GFAP para predecir LI cuando se asocian lesiones extracraneales comparada con la proteína S100 o ENE¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Sin embargo, esta cuestión está aun sin resolver, ya que el reciente estudio de Posti et al, cuestiona la especificidad de la GFAP y UCH-L1 en el subgrupo de pacientes con TCE leve y traumatismo ortopédico asociado. Los niveles de GFAP obtenidos en la atención inicial de pacientes con TCE leve fueron más elevados en pacientes con trauma ortopédico que en pacientes con TCE sin LI, por lo que estos resultados falsos positivos indicaron la realización innecesaria de TC craneal¹⁵⁰.

En cuanto al perfil cinético de la GFAP, se detecta muy precozmente en el suero, tanto como una hora después de la lesión¹⁴⁹. En una amplia cohorte de pacientes con TCE leve y moderado (n= 584) que caracterizó el perfil temporal de GFAP y UCH-L1, la monitorización de niveles durante siete días mostró que la GFAP muestra un nivel pico a las 20 horas tras el traumatismo para lentamente descender a las 72 horas. En este estudio, la GFAP superó a UCH-L1 en precisión para detectar LI en la TC, con una AUC para GFAP (0,80-0,97) mayor que para UCH-L1 (0,31-0,77)¹⁵¹.

Ubiquitina C terminal Hidroxilasa-L1 (UCH-L1)

UCH-L1 es una proteína neuronal altamente específica de 27 kDa que se concentra en el citoplasma de las neuronas. Su función tiol-proteasa hidroliza un enlace peptídico en el extremo C-terminal glicina de ubiquitina, que está relacionada con la eliminación de proteínas mal plegadas y la oxidación de proteínas a nivel del SNC.

Este biomarcador conocido desde la década de los 80, fue considerado un marcador específico cerebral ¹⁵². Se han descrito otras fuentes de secreción de UCH-L1 cuya aportación ha sido considerada poco significativa en situación de lesión al SNC: neuronas de la placa neuromuscular, células neuroendocrinas, endoteliales, músculo liso y células tumorales ¹⁵³⁻¹⁵⁴. Existen estudios que han mostrado niveles elevados en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple ¹⁵⁵.

Los niveles de UCH-L1 se han correlacionado con gravedad y pronóstico del TCE. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con TCE leve, los resultados son inconsistentes. El trabajo de Papa et al. sugirió que niveles séricos de UCH-L1 recogidos dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la lesión, tienen capacidad para discriminar pacientes con TCE leve con GCS 15 y LI frente a controles sanos (AUC 0,87) ¹⁵⁶. Otros estudios sin embargo, fueron incapaces de demostrar una potencia discriminatoria suficiente ¹⁵⁷⁻¹⁵⁸.

Por otro lado, tanto UCH-L1 como GFAP han mostrado una buena correlación clínica con la gravedad inicial del TCE determinada mediante GCS, y con hallazgos en tomografía de pacientes con TCE, discriminando la presencia de lesión masa o lesiones difusas ¹⁵⁹.

El reciente trabajo de Díaz Arrastia et al. estudió la capacidad diagnóstica y pronóstica de la GFAP y UCH-L1 de forma independiente y combinada en el TCE. Los niveles más elevados de UCH-L1 se detectaron en pacientes con TCE moderado y grave que en el grupo de TCE leve, y en pacientes con TCE leve con LI en TC frente a aquellos con TC negativo. Ambos biomarcadores presentaron buena sensibilidad y especificidad para discriminar pacientes con TCE y controles sanos, con un área bajo la curva (AUC) de 0,87 y 0,91 para UCH-L1 y GFAP respectivamente. La mayor sensibilidad y especificidad se consiguió para el diagnóstico de TCE cuando GFAP se combinó con UCH-L1 (AUC 0,94), lo que apoya la idea de que una combinación de biomarcadores puede ser superior a

la determinación aislada para el diagnóstico y el pronóstico de TCE. La determinación de GFAP fue además, significativamente más sensible y específica para discriminar pacientes con TCE y LI en TC (AUC 0,88 vs 0,71 para UCH-L1) ¹⁶⁰.

La información disponible sobre la cinética de este biomarcador muestra que los niveles de UCH-L1 aumentan en suero poco después de la lesión, incluso una hora tras la lesión, alcanzando su nivel máximo a las ocho horas y disminuyendo en las 48 horas posteriores en pacientes con TCE leve y moderado ^{151, 156}. El nivel pico observado por tanto para la UCH-L1 es más precoz que para la GFAP, con ocho y 20 horas respectivamente.

A la vista de la evidencia actual, el aumento precoz de UCH-L1 en combinación con GFAP podría ser útil para detectar TCE leve con LI en escenarios como el triage de áreas de urgencias, dado que ambos pueden ser detectados 1 hora después del TCE.

Enolasa Neuroespecífica (NSE)

La enolasa es una enzima glucolítica que se presenta en diversas isoformas diméricas con tres subunidades inmunológicas distintas, denominadas α , β e γ . Las isoformas $\alpha\gamma$ y $\gamma\gamma$ de la enolasa, denominadas enolasa neuroespecífica (NSE) o γ -enolasa, tiene un peso molecular de aproximadamente 80 kDa. Se encuentra fundamentalmente en el citoplasma neuronal y en menor medida, en células neuroendocrinas y tumores originados en éstas, así como en eritrocitos y plaquetas. Por ello, sus niveles se ven incrementados no solo ante una lesión cerebral, sino en presencia de tumores neuroendocrinos y principalmente

hemólisis, siendo ésta última una de las principales limitaciones de la determinación del biomarcador en sangre periférica ¹⁶¹.

La NSE ha sido ampliamente estudiada como biomarcador de la fase aguda del TCE y diversos estudios han descrito que niveles séricos elevados se correlacionan con mortalidad y mal resultado funcional tras la lesión traumática cerebral ^{132, 162-165}. Su vida media media se estima en unas 24 horas, y dado que presenta aclaramiento renal, debe considerarse la posible interferencia de una insuficiencia renal en el momento de su determinación.

El perfil temporal precoz de la NSE se ha relacionado con la categoría clínica del TCE, los hallazgos tomográficos, nivel de presión intracraneal y presión de perfusión cerebral, por lo que podría reflejar diferentes consecuencias fisiopatológicas de la lesión traumática cerebral. Los niveles de NSE más elevados se han detectado en TCE moderado-grave frente a formas de TCE leve. No obstante, el descenso progresivo del biomarcador se produce en 24-48 horas, incluso en el grupo de TCE grave, habiéndose detectado concentraciones crecientes mantenidas en los que finalmente fallecen ¹⁶⁶⁻¹⁶⁷.

Los resultados iniciales realizados en TCE leve fueron prometedores, mostrando un aumento de las concentraciones séricas de NSE posteriores a la lesión ^{132,168}. Pero a la fecha, la NSE sérica no parece ser un biomarcador sanguíneo lo suficientemente sensible para el TCE leve. Un estudio realizado en 104 pacientes con TCE leve que comparó los niveles de NSE en suero con un grupo de controles sanos, mostró sólo un incremento ligeramente superior en el grupo de pacientes frente a los controles ¹³². Existen igualmente, resultados contradictorios en el valor diagnóstico de la NSE en la toma decisiones que implica el manejo del TCE leve en jugadores con actividades de alto impacto que pueden sufrir traumatismo craneal ¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

Proteína C-TAU

TAU es una proteína asociada a los microtúbulos, con un peso molecular de 48 a 68 kDa. Participa como elemento estructural del citoesqueleto axonal, aunque no es completamente específica para el SNC ¹⁷¹. Ante una lesión cerebral traumática, la activación de proteasas escinde la proteína TAU dando lugar a fragmentos denominados C-TAU ¹⁷². La fosforilación de la proteína TAU es un proceso normal en neuronas sanas, pero la hiperfosforilación y agregación en forma de ovillos neurofibrilares está presente en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer ¹⁷³.

La "encefalopatía traumática crónica", caracterizado por síntomas neurológicos y psiquiátricos desarrollados a largo plazo, ha suscitado especial interés en militares y jugadores de deportes con impactos craneales repetidos. Los hallazgos anatomopatológicos han mostrado presencia de ovillos neurofibrilares Tau positivos a nivel perivascular y en capas corticales superficiales, a diferencia de patologías como la enfermedad de Alzheimer, donde suele observarse una acumulación en regiones más profundas ¹⁷⁴.

Una limitación importante en el desarrollo de este biomarcador, ha sido la dificultad de la determinación de los niveles extremadamente bajos de proteína Tau en sangre periférica, que no se ha resuelto hasta que no se han desarrollado técnicas de inmunoensayo ultrasensibles ¹⁷⁵.

Existen modelos animales que han detectado presencia de niveles elevados seis horas después de la lesión cerebral traumática. Sin embargo, los resultados de estudios realizados en humanos han mostrado valores pronósticos contradictorios ¹⁷⁶⁻¹⁷⁷.

Los estudios realizados en TCE leve han mostrado un carácter pronóstico más débil que en TCE grave¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Se han detectado niveles elevados en sangre periférica de forma muy precoz tras la lesión -una hora post-traumatismo-, y aunque este hallazgo difiere entre el grupo TCE y el grupo control, no se ha podido establecer que la proteína Tau tenga exactitud diagnóstica para diferenciar entre paciente con LI de aquellos con TAC negativo¹⁸⁰.

El trabajo de Shahim et al. realizado en una población de jugadores de hockey sobre hielo, demostró un incremento en los niveles séricos de TAU en jugadores con TCE leve en relación a los niveles pretemporada. La proteína se detectó en la primera hora posterior a la lesión, con un descenso del biomarcador en las 12 horas posteriores y un segundo pico detectado a las 36 horas post-traumatismo. Además, los niveles elevados se correlacionaron con la duración de los síntomas post-traumatismo¹⁶⁹.

Por otro lado, los resultados del reciente estudio de Bogoslovsky han mostrado que niveles elevados de GFAP y proteína Tau dentro de las primeras 24 horas post-traumatismo, tienen capacidad para discriminar TCE leve complicado respecto al grupo control con un AUC de 0,936 and 0,901 respectivamente¹⁸¹. A la vista de estos resultados, la información proporcionada por este biomarcador podría ser útil para aconsejar acerca de la duración de los síntomas o recomendaciones sobre una posible incorporación laboral.

Resulta de especial interés subrayar que niveles séricos de proteína Tau se han demostrado elevados de forma crónica y parecen relacionarse con la magnitud de los síntomas persistentes tras el TCE. Los resultados del estudio realizado durante dos años en militares que habían presentado un TCE en los 18 meses previos, sugieren que tras la lesión cerebral primaria, podrían desarrollarse lesiones secundaria con degeneración axonal residual y alteración de la BHE. Los niveles de Tau se encontraran aumentados en plasma respecto al grupo control (media (DE) 1,13 (0,78) frente a 0,63 (0,48) pg/ mL, respectivamente) y

se detectó relación entre estos y la gravedad de los síntomas post-traumatismo ($r = 0,37$; $p = 0,003$). Esto explicaría la persistencia y magnitud de la sintomatología desarrollada post-TCE ¹⁸². En base a estos hallazgos, se ha propuesto que la proteína Tau podría ser un mejor biomarcador a largo plazo en el TCE que un su fase precoz.

Proteína Mielínica Básica (MBP)

La proteína mielínica básica tiene un papel muy importante en el proceso de mielinización de los axones del SNC. Es el constituyente principal de la vaina de mielina de oligodendrocitos y células de Schwann en el sistema nervioso, y su presencia difiere según grupos de edad ¹⁸³.

Una lesión de la sustancia blanca induce un incremento en los niveles de dicha proteína tanto en LCR como en suero. La MBP puede detectarse de una hora y media a 8 horas después del traumatismo, alcanzando un nivel pico algo más tardío que otros marcadores y llegando a permanecer elevada hasta dos semanas después de la lesión ¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Como principal inconvenientes en su aplicabilidad, se ha identificado su elevación ante un proceso de hemolisis.

Su especificidad como biomarcador en el diagnóstico de lesión cerebral traumática leve es del 96%, pero asocia baja sensibilidad (44%), lo que limita su valor como biomarcador en la estratificación de riesgo del TCE leve ¹⁸⁵.

Neurofilamentos (NF)

Los neurofilamentos (NF) son filamentos intermedios clave de las neuronas y constituyen un componente importante del citoesqueleto axonal, al igual que la proteína Tau. Predominan a nivel de axones mielinizados de gran calibre subcorticales y se ensamblan a partir de un grupo triple de proteínas con diferentes pesos moleculares: neurofilamentos ligeros (NF-L), medianos (NF-M) y pesados (NF-H). Los NF-L y NF-H también se expresan en nervios periféricos, sin embargo, la contribución de fuentes extracerebrales a la determinación sérica de neurofilamentos tras un TCE se desconoce. Se ha detectado una fuerte correlación entre niveles séricos aumentados de NF-L y sus concentraciones en LCR, lo que ha sugerido que podría deberse a que la mayoría de NF-L en plasma procede del SNC ¹⁰⁶.

Tras la lesión cerebral traumática, se produce una fosforilación de los NF-H (pNF-H). Esta forma fosforilada de la subunidad pesada, es específica de los axones y puede detectarse en sangre periférica mediante técnicas de inmunoensayo, por lo que se considera un biomarcador potencial de lesión axonal difusa (LAD)

La acumulación disfuncional excesiva de pNF-H tiene como resultado una reducción en la integridad de los axones. Varios trabajos de investigación han destacado su papel como biomarcador de daño axonal en enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias ¹⁸⁸.

En el contexto del TCE, la detección tanto en LCR como en suero de NF-L y pNF-H, se considera marcador de lesión axonal con capacidad pronóstica ¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Se ha observado además, que TCE repetitivos inducen cambios en NF-L, lo que sugiere un riesgo de lesión al SNC acumulado ¹⁹².

Estudios realizados en pacientes adultos con TCE leve, han mostrado niveles elevados de pNF-H en relación a la presencia TC positivo, respecto a aquellos sin LI o el grupo control. Del mismo modo, se ha observado una correlación inversa entre los niveles de pNF-H y el GCS. Por todo ello, se ha sugerido este biomarcador podría ser útil en el cribado de pacientes que deberían someterse a estudio tomográfico craneal dentro del manejo inicial en áreas de urgencias ¹⁹³.

El mayor incremento detectado en LCR de NF-L respecto a la proteína Tau tras el TCE leve, ha sugerido que el traumatismo afecta principalmente a los axones mielínicos largos de gran calibre subcorticales frente a los axones cortos no mielinizados de la región cortical ^{192,194}.

En la población pediátrica, lesiones tomográficas de LAD mostraron correlación con niveles séricos elevados de pNF-H, siendo más marcado en aquellos que finalmente fallecieron ¹⁹⁵.

El perfil cinético de pNF-H en suero difiere de la de otros muchos biomarcadores, en los que tras un pico inicial se observa el descenso en un par de días tras la lesión. En el caso particular de esta molécula, se ha constatado que los niveles continúan aumentando entre seis y 10 días postraumatismo ¹⁹⁶.

Isoenzima BB de la creatinquinasa (CK-BB)

La isoforma BB de la enzima creatinquinasa se localiza fundamentalmente en el SNC, pero también en el sistema gastrointestinal y en el útero, lo que explica su baja especificidad. Funcionalmente tiene un papel importante en el metabolismo energético de las células neuronales.

Presenta además como inconveniente para su utilización como biomarcador de lesión cerebral, una vida media 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 no en sangre periférica ¹⁹⁷. Una explicación para este hallazgo podría ser una baja tasa de transferencia de la isoenzima del LCR a la sangre por mantenerse la BHE intacta, o bien resultado de su rápida eliminación del suero ¹⁹⁸.



II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

HIPÓTESIS.

La concentración de la proteína S100B en suero es un marcador con capacidad pronóstica a corto plazo en los pacientes que sufren un TCE leve.

OBJETIVOS.

1. Evaluar los niveles de proteína S100B en el suero de los pacientes con TCE leve.
2. Evaluar la capacidad predictiva a corto plazo de la proteína S100B en suero durante las primeras horas del TCE leve, como marcador pronóstico de ausencia de LI.
3. Estudiar variables clínicas que se relacionan con elevación de proteína S100B y LI en TCE leve.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. LOCALIZACIÓN Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en dos centros hospitalarios de tercer nivel pertenecientes al Sistema Sanitario Público de Andalucía, dotados de carteras de servicios de alta complejidad que destacan por la incorporación de tecnologías de última generación: el Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en Granada. Dentro del complejo hospitalario Virgen del Rocío se encuentra el Hospital de Rehabilitación y Traumatología (HRT), centro de referencia para la patología neurocrítica en nuestro país.

La Unidad Funcional de Urgencias Traumatológicas de ambos hospitales presentan una elevada tasa de frecuentación. El porcentaje de urgencias que finalmente requieren ingreso hospitalario es bajo, con un 3,73% en urgencias del HRT durante el año 2015.

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 dos subunidades clínicas atendiéndose en una primera subunidad de 10 camas, fundamentalmente a los pacientes con TCE grave y grandes quemados, y una segunda de 12 camas que atiende mayoritariamente a pacientes politraumatizados, traumatismos raquimedulares, patología neuroquirúrgica y neurovascular.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Estudio prospectivo observacional desarrollado en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve ingresados en la Unidad Funcional de Urgencias de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla y Virgen de las Nieves de Granada, entre Octubre del 2011 y Agosto del 2013.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron aquellos pacientes con TCE leve definido como un GCS 15 puntos y que cumplieron los siguientes criterios:

1. Paciente con superior a 14 años.
2. Presencia de al menos un síntoma de los siguientes: pérdida transitoria de consciencia, amnesia, cefalea persistente, náuseas o vómitos.
3. Extracción de una muestra de suero dentro de las primeras 6 horas post-traumatismo.
4. Realización de TC craneal dentro de las primeras 24 horas post-traumatismo, pero nunca dentro de la primera hora.
5. Obtención de consentimiento informado autorizado y firmado por el propio paciente o en su defecto por su representante legal para la inclusión del paciente en el estudio.

Criterios de exclusión:

Estos se basaron en la presencia de alguno de los siguientes:

1. Pacientes en tratamiento antiagregante o anticoagulante
2. Pacientes embarazadas
3. Pacientes con historia previa de consumo y abuso de alcohol/ drogas
4. Insuficiencia renal crónica o aguda tras traumatismo
5. Interferencia de drogas en la evaluación del GCS
6. Historia de síncope o crisis comicial previo al traumatismo craneal
7. Accidente cerebrovascular previo o traumatismo craneoencefálico
8. Antecedentes de epilepsia, esquizofrenia, depresión o enfermedad degenerativa.
9. Politraumatizado con una evaluación según la *Abbreviated Injury Score* (AIS) ≥ 3 en algún órgano diferente al encéfalo.

3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este estudio fue presentado al comité de ética de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen de la Victoria, para su aprobación previo al inicio del mismo. Se generó una hoja de consentimiento informado específica que se entregó al paciente o en su defecto a los familiares de los pacientes, para la toma de decisiones a efectos de inclusión del paciente en el estudio: toma de muestra biológica para análisis no incluidas en procedimientos clínicos estandarizados, así como la realización de TC craneal sin contraste.

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 tres 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 suficiente, fueron informados de forma oral y por escrito de una forma comprensible, así como el/los representante/s legal/es de estos cuando así lo solicitaron, 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

- Accidente de tráfico
- Atropello
- Agresión
- Caída de altura
- Caída de propia altura
- Otros

c. Datos clínicos

c.1 Cronología. Fecha y hora del traumatismo y fecha y hora de la extracción de la muestra para determinación de proteína S100B

c.2 Historial médico. Identificación de tratamiento antiagregante, anticoagulante, gestación, historia previa de abuso de alcohol u otras drogas, insuficiencia renal, historia previa de síncope o crisis comicial previa al traumatismo, antecedente cerebrovascular previo, traumatismo craneoencefálico, epilepsia, esquizofrenia, depresión o enfermedad degenerativa.

c.3 Nivel de Conciencia Se utilizó la escala de GCS para valoración del nivel de conciencia.

c.4 Síntomas relacionados con el traumatismo. Pérdida transitoria de consciencia, amnesia, cefalea persistente, náuseas o vómitos.

c.5 Presencia de lesiones extracraneales. La gravedad de las lesiones extracraneales fue estimada en función de la Escala de Gravedad lesional o *Injury Severity Score (ISS)*.

c.6 Hallazgos patológicos en el TC craneal. Los pacientes fueron sometidos a un TAC craneal sin contraste en las primeras 24 horas del traumatismo, pero nunca dentro de la primera hora. Los resultados tomográficos fueron valorados por radiólogos independientes al estudio.

Los hallazgos radiológicos fueron catalogados contemplando las siguientes posibilidades:

- Contusión
- Hemorragia subaracnoidea
- Hematoma epidural
- Hematoma subdural
- Hemorragia intraventricular
- Fractura craneal

c.7 Manejo clínico y tratamiento de los pacientes

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo el protocolo de manejo del TCE de la propia unidad, que se encuentra adaptada a las Guías 2013 del Comité de Neurotrauma Escandinavo.

GRADO	TC Ia	TC Ib	TC Ic	TC II	TC III
Escala Glasgow	15	15	14	9-13	< 9
Pérdida de consciencia	NO	Transitoria	-	-	-
Funciones superiores	Normal	Normal	Alterada	-	-
Amnesia	NO	SI	-	-	-
Cefaleas	NO	SI	-	-	-
Vómitos	NO	SI	-	-	-

Agitación	NO	NO	SI	-	-
Factores de riesgo (1,2,3,4)	NO	NO	SI (*)	-	-
Convulsión	NO	NO	NO	SI	-
Focalidad	NO	NO	NO	SI	-

Tabla 3. Protocolo de manejo del TCE (Hospital Rehabilitación y Traumatología Virgen del Rocío, Sevilla). Autor: Dra. A Muñoz Sánchez

Ia: TCE leve bajo riesgo. **Ib:** TCE leve riesgo moderado. **Ic:** TCE leve alto riesgo

(*) Pacientes Ib con al menos un factor de riesgo

FACTORES DE RIESGO: (1) Signos clínicos de fractura craneal, (2) ACO, (3) edad > 65 años SÓLO si están antiagregados, (4) Derivación ventriculo-peritoneal

GRADO	TC Ia	TC Ib	TC Ic	TC II	TC III
TC craneal	NO	NO	SI	SI	SI
Ingreso en Observación	NO	SI < 24h	SI < 24h, excepto TC normal	SI, 24 h	-

Tabla 4. Protocolo de manejo del TCE. Indicación de tomografía craneal. (Hospital Rehabilitación y Traumatología Virgen del Rocío, Sevilla). Autor: Dra. A Muñoz Sánchez .

5. DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA S100B

Se llevó a cabo la extracción de una muestra sanguínea de 5 mL al ingreso del paciente, tan pronto como fue posible confirmar que se encontraba dentro de las primeras seis horas postraumatismo.

Una vez extraídas las muestras fueron enviadas al laboratorio para su procesamiento. El suero fue centrifugado inmediatamente a 1.800 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente y posteriormente identificado y congelado en alícuotas a -80° C hasta el momento de su análisis. La cuantificación de los niveles de proteína S100b séricos se midieron a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), mediante un test comercial producido por Elecsys* 2010 immunoassay systems (Roche Diagnostics, Germany). Este test es capaz de cuantificar los dímeros S100A1B y S100BB. Según las recomendaciones técnicas del fabricante, las determinaciones precisan una duración total de 18 minutos y un volumen de muestra de al menos 20 μ L. Los resultados son informados en microgramos por litro (μ g/L). El límite inferior de detección es de 0,005 μ g/L, con una desviación estándar $< 0,056$ μ g/L y un coeficiente de variación $< 2,8\%$. El intervalo de medición es de 0,005-39 μ g/L. Los valores inferiores al límite de detección se indicaron como $<0,005$ μ g/L y los superiores fueron diluidos hasta obtener un valor cuantitativo.

El técnico de laboratorio que llevó a cabo las determinaciones, desconocía datos clínicos ni resultados radiológicos del paciente.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizó a partir de variables cualitativas, representadas como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando media más/menos desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (IQR) según sigan o no una distribución normal. El test de la t de Student se realizó para la comparación entre grupos de variables independientes. Se llevaron a cabo test no paramétrico de U Mann-Whitney para la comparación entre grupos de variables con distribuciones no normales. El test de Kruskal-Wallis se utilizó para comparaciones de grupos múltiples. El test de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher se realizaron para valorar el grado de dependencia entre variables categóricas.

El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística. La *Odds ratio* ajustada (OR) con intervalos de confianza del 95 % (IC) fueron calculadas para todas las variable introducidas en el modelo. En base a la evidencia disponible se eligió 0,10 µg/L como punto de corte para S100B^{55,111}. Este corte fue utilizado en el análisis de la curva ROC para calcular la sensibilidad, especificidad y valor predictivo. La significación estadística se asumió para los resultados de las pruebas con $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el software estadístico de IBM SPSS Statistics for Windows (versión 20.0, IBM Corp., Armonk, NY).

IV. RESULTADOS

1. Datos demográficos y clínicos

Se incluyeron en el estudio un total de 260 pacientes con TCE leve y 18 sujetos sanos. Los datos clínicos y demográficos de la muestra analizada se muestran en la tabla 5. Cabe reseñar que la mayoría de pacientes fueron varones y la caída de propia altura constituyó el mecanismo lesional más frecuentemente identificado. La presencia de LI en TC craneal se objetivó en 22 pacientes (8,5%) con la siguiente distribución: hematoma subdural (54,5% de LI), contusión (50%), hemorragia subaracnoidea (27,3%) y hematoma epidural (18,2%). Ninguno de ellos precisó intervención neuroquirúrgica urgente.

Para el análisis de las variables clínicas del TCE leve, los pacientes fueron divididos según presentasen o no LI en TC craneal. Este análisis mostró diferencias en la distribución del género masculino, edad inferior a 65 años, presencia de amnesia y el nivel medio de proteína S100B entre los dos grupos.

La mayor proporción de pacientes incluidos de género masculino (n=166, 63,8%). En cuanto al mecanismo lesional, encontramos una predominancia de la caída de propia altura (n=94, 36,2%) seguido por los accidentes de tráfico (n=60, 23,1%) y las caídas de altura (n=33, 12,7%). A cierta distancia le siguen las agresiones (10,4%), el atropello (6,9%) y otros mecanismos en general (10,7%).

Características	Población n= 260	TC craneal + n= 22 (8,5%)	TC craneal - n= 238 (91,5%)	<i>p</i>
Sexo, varón, n (%)	166 (63,8)	19 (86,4)	147 (61,8)	<0,001
Edad >65 años, n (%)	50 (19,2)	7 (31,8)	43 (18,1)	<0,001
Mecanismo Lesional, n (%)				
Accidente de Tráfico	60 (23,1)	4 (18,2)	56 (23,5)	NS
Atropello	18 (6,9)	2 (9,1)	16 (6,7)	NS
Agresión	27 (10,4)	3 (13,6)	24 (10,1)	NS
Caída de altura	33 (12,7)	4 (18,2)	29 (12,2)	NS
Caída de propia altura	94 (36,2)	7 (31,8)	87 (36,6)	NS
Síntomas, n (%)				
Amnesia	143 (55,0)	16 (72,7)	126 (52,9)	0,048
Pérdida de consciencia	190 (73,1)	17 (77,3)	171 (71,8)	NS
Naúseas	69 (26,5)	6 (27,3)	63 (26,5)	NS
Vómitos	40 (15,4)	5 (22,7)	35 (14,7)	NS
Cefalea	145 (55,8)	10 (45,5)	135 (56,7)	NS

Tabla 5. Datos demográficos y clínicos de los 260 pacientes incluidos en el estudio

En la atención inicial se constató como síntoma más prevalente en el grupo estudiado, la pérdida de consciencia (n= 190, 73,1%), seguido por la cefalea (55,8%) y la amnesia del episodio (55%). Las náuseas y vómitos como síntomas asociados al TCE leve en nuestro grupo, fueron síntomas identificados con menor frecuencia, con un 26,5 y 15,4% respectivamente.

Por otro lado, el TCE leve aislado, sin lesión extracraneal asociada constituyó más de la mitad de los pacientes estudiados (50,6%).

Características	Población n= 260	TC craneal + n= 22 (8.5%)	TC craneal - n= 238 (91.5%)	<i>p</i>
TCE aislado, n (%)	171 (65,8)	17 (77,3)	154 (64,7)	NS
S100B(μg/L) , median (IQR)	0,18 (0,09-0,37)	0,29 (0,18-0,62)	0,17 (0,09-0,37)	0,008

Tabla 6. Niveles de Proteína S100B según hallazgos tomográficos .

2. Análisis de la Proteína S100B en la muestra

Las muestras de sangre venosa para determinación de proteína S100B se recogieron aproximadamente tres horas y 25 min post-traumatismo[IQR: 2,0 - 4,3]. Los sujetos utilizados como controles en el estudio (n=18) mostraron

niveles más bajos de S100B (0,06 $\mu\text{g/L}$; IQR, 0,03-0,07), en comparación con los pacientes con TCE leve (0,18 $\mu\text{g/L}$; IQR, 0,09-0,37, $p < 0,001$).

Se analizaron variables que potencialmente podrían afectar los valores en suero de proteína S100B, como la edad del paciente, el traumatismo, la presencia de LI y el número de lesiones intracraneales. Los pacientes se agruparon en tres grupos de edad: adolescentes (≤ 20 años), adultos (20-65) y ancianos (> 65). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de proteína S100B basados en la edad del paciente. En las variables de trauma, los niveles más bajos de S100B fueron detectados en pacientes con TCE aislado (0,17 $\mu\text{g/L}$; IQR, 0,09-0,31) frente a TCE con lesión extracraneal asociada (0,22 $\mu\text{g/L}$; IQR, 0,10 - 0,53, $p = 0,036$).

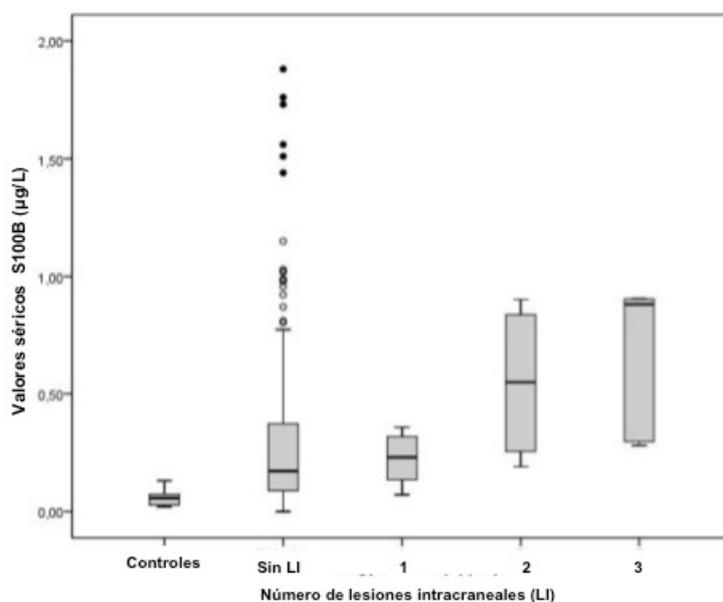


Figura 4. *Box and Whiskers plot* .Niveles de proteína S100B según presencia y número de lesión intracraneal

Los niveles de suero de proteína S100B también variaron dependiendo de la presencia o no de LI y el número de lesiones identificadas en la tomografía computarizada ($p = 0,008$) (Figura 4). Las concentraciones séricas de S100B fueron más altas en pacientes con LI y aumentaron con el incremento de lesiones relacionadas con LI: presencia de LI, $0,17 \mu\text{g/L}$ (IQR = $0,09-0,31$); una LI, $0,23 \mu\text{g/L}$ (IQR = $0,13 - 0,33$); dos LIs, $0,55 \mu\text{g/L}$ (IQR = $0,22 - 0,87$); y 3 LIs $0,59 \mu\text{g/L}$ (IQR = $0,29 - 0,9$) (Tabla 6). Se observó por tanto, una correlación positiva entre el número de LIs y los valores de proteína S100B valores ($\text{rho Spearman} = 0,342, p < 0,001$).

		S100 ($\mu\text{g/L}$)		
Variable clínica	n (%)	NO	SI	p
Edad > 65 años, n (%)	50 (19,2)	0,17 (0,09-0,37)	0,24 (0,12-0,42)	NS
TCE aislado, n (%)	171 (65,8)	0,22 (0,10-0,53)	0,17 (0,09-0,31)	0,036
Lesión intracraneal, n (%)	22 (8,5)	0,17 (0,09-0,37)	0,29 (0,18-0,62)	0,008
1	12 (54,6)	0,17 (0,09-0,37)	0,23 (0,13-0,33)	NS
2	5 (22,7)	0,17 (0,09-0,37)	0,55 (0,22-0,87)	0,033
3	4 (18,2)	0,17 (0,09-0,37)	0,59 (0,29-0,90)	0,033
4	1 (4,5)	0,17 (0,09-0,37)	6,35 (6,35-6,35)	0,008

Tabla 7. Distribución de niveles de proteína S100B según presencia y número de lesión intracraneal.

3. Capacidad predictiva de la Proteína S100B sérica para LI tras TCE leve.

El análisis ROC realizado en nuestra muestra, mostró que los niveles de proteína S100B niveles dentro de seis horas post-TCE leve, podría diferenciar entre pacientes con y sin LI (AUC = 0,671, IC del 95% = 0,574-0,769, $p = 0,008$).

Hemos aplicado a nuestra serie un punto de corte previamente aceptado de S100B en pacientes con TCE leve para su evaluación (S100B = 0,10 $\mu\text{g/L}$)^{55,111}. Del total, setenta pacientes (26,92%) mostraron valores de proteína S100B < 0,10 $\mu\text{g/L}$. El uso de este punto de corte permitió identificar a los pacientes sin LI, lo que resulta en un 95,5% de sensibilidad, 30,7% de especificidad, 11,1% de valor predictivo positivo (VPP) y 98,6% valor predictivo negativo (VPN).

4. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante para identificar variables potencialmente pronósticas para la detección de LI en TC craneal. Se incluyeron para su realización variables clínicamente relevantes (género y edad > 65) y valor de punto de corte S100B. El modelo demostró que el sexo masculino, la edad > 65 y el nivel S100B por encima de 0,10 $\mu\text{g/L}$, eran factores de riesgos independientes de LI en los pacientes con TCE leve (Tabla 8).

Variables	OR	95% IC	<i>p</i>
Sexo (varón)	5,39	1,45-20,10	0,012
Edad > 65 años	2,97	1,04-8,44	0,041
S100 < 0,10 µg/L	7,93	1,03-60,76	0,046

Tabla 8. Análisis multivariante de regresión logística de variables clínicas relacionadas con presencia de lesión intracraneal. OR: *Odd ratio*. IC: Intervalo de confianza



V. DISCUSIÓN

Este estudio multicentrico con más de 250 pacientes con TCE leve, compara los niveles de proteína S100B de forma precoz con la presencia o no de LI en la TC craneal. Nuestros hallazgos sugieren que la proteína S100B es una herramienta útil para predecir la ausencia de LI en los pacientes con TCE leve con una puntuación de 15 en la escala de GCS y al menos un signo o síntoma neurológico asociado.

Esta patología constituye un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias, y su manejo sigue generando incertidumbre a los clínicos, ya que no existen signos o síntomas clínicos específicos, ni evidencia concluyente para determinados factores de riesgo que permita descartar con seguridad una LI que evolutivamente pueda tener repercusión clínica. Subrayar que más de dos tercios de los pacientes con TCE son clasificados como TCE leve y una minoría de ellos presentan lesión LI en el estudio tomográfico, tal y como sucede en los resultados de este trabajo ^{4,7}. En general, la elaboración de una historia clínica completa con enfermedades conocidas del paciente, identificación de lesiones traumáticas extracraneales asociadas, junto con el examen clínico, ayudará a interpretar correctamente el valor de los biomarcadores cuando sea detectado.

Nuestros hallazgos, nos han permitido validar en una población española un biomarcador cerebral de utilidad clínica y con carácter pronóstico: la proteína S100. Utilizar esta proteína como herramienta de ayuda en la toma de decisiones, nos puede permitir seleccionar de una manera segura, aquellos pacientes que no precisarán de la realización de TC craneal o ingreso en observación para seguimiento clínico, dado que con una alta seguridad, no presentarán LI.

La proteína S100B ha sido ampliamente validada como marcador de lesión cerebral y muestra suficiente sensibilidad para identificar de forma precoz lesión cerebral. La presencia de niveles elevados de S100B se ha relacionado con

gravedad clínica y pronóstico. La revisión de Bloomfield et al., demostró que niveles incrementados de S100B tenían carácter pronóstico y se relacionaban con mortalidad, mientras que valores en rango de normalidad se relacionaban con ausencia significativa de LI tras el TCE¹²⁸.

Diversos estudios han evaluado a lo largo de los años la capacidad predictiva de la proteína S100B como marcador de LI tras el TCE leve. Sin embargo, muchos de ellos han tomado un grupo heterogéneo de pacientes con GCS 13-15, y la determinación de la muestra se limitó a las primeras tres horas posteriores a la lesión^{111,138,199}. La mayoría de ellos se revisaron en un metaanálisis como el llevado a cabo por Unden en 2010, o más recientemente por Heidari et al. en 2015^{130, 200}.

Una conclusión importante derivada de estos trabajos, y que coinciden con nuestros resultados, es que niveles bajos de este biomarcador tiene una buena capacidad predictiva para discriminar la ausencia de LI en TC craneal. Sin embargo, debe acotarse estos resultados al subgrupo de TCE leve sin déficit neurológico focal y sin lesión extracraneal significativa. También se ha estudiado la asociación del biomarcador con síntomas relacionados con el TCE. Un estudio que comparó niveles de S100B dentro de las primeras seis horas post-traumatismo en 104 pacientes con TCE leve frente a 98 controles sanos, mostró que la concentración media de S100B fue significativamente más elevada en pacientes que en controles, y que además, se asociaban con la aparición de vómitos¹³².

La proteína S100B ha demostrado además, utilidad de carácter pronóstico en relación a la reincorporación a la vida laboral o actividades de la vida diaria. Determinaciones superiores a 0,15 µg /L, se han asociado con un fracaso en la reincorporación laboral en la semana después del traumatismo¹³³.

1. Población de estudio

El diagnóstico de TCE leve se basa en criterios clínicos. Desafortunadamente, el término "TCE leve" se ha utilizado en la literatura con diferentes significados^{22,23}. En base a la heterogeneidad de los pacientes definidos como TCE leve, para algunos autores solo se incluiría en esta definición pacientes con puntuaciones de GCS 14-15, mientras otros continúan incluyendo GCS 13 puntos que presenta con frecuencia una evolución clínico-pronostica más próxima al TCE moderado²⁴. Cabría esperar por tanto, subgrupos de pacientes con diferentes grados de alteración del biomarcador. Por esta razón, quisimos elegir para nuestro estudio el grupo de pacientes con GCS 15 puntos. Este subgrupo, con un nivel de consciencia intacto y escasa sintomatología, es quizás el que más dudas puede ofrecer en las áreas de urgencias a la hora de decidir indicación de pruebas de imagen, mantener en observación hospitalaria o proceder a alta a domicilio.

En cuanto a la homogeneidad de la muestra poblacional estudiada encontramos que la mayor proporción de los pacientes fueron varones (63,8 %). Sin embargo, este comportamiento de la muestra está en consonancia con los datos demográficos existentes en la actualidad en relación a la patología traumática. Múltiples estudios realizados en todo el mundo han demostrado que el género masculino representa un factor de riesgo para el TCE²⁰¹.

Nuestra muestra incluyó un 20% de pacientes con edad > 65 años. Dejando a un lado la capacidad de S100B para predecir la ausencia de LI, nuestros resultados mostraron que el género masculino y la edad > 65 años desempeñaron un papel significativo en su detección.

Los niveles de referencia de proteína S100B para los niños sanos son más altos que los adultos, pero hasta donde conocemos, no existen estudios que hayan detectado diferencias en las concentraciones de S100B entre los diferentes grupos de adultos²⁰².

Guías de manejo del TCE leve como la *Canadian TC Rule* identifican la edad (>65 años) como factor de riesgo para presentar LI, mientras otras reconocen una insuficiente capacidad predictiva, por lo que sólo la consideran asociada a otros factores de riesgo, como la antiagregación^{55,56}. Nuestros resultados por tanto, no arrojan mayor luz a este debate.

Se ha sugerido que los melanocitos de la piel podrían producir proteína S100B²⁰³. Nuestro trabajo no analizó la interferencia que la raza podría haber tenido sobre los resultados finales. Sin embargo, asumimos que la mayor parte de la población incluida es de raza blanca y por tanto, la interferencia de cualquier muestra aislada no habría sido significativa en nuestros resultados.

La participación de fuentes extracraneales a partir de tejidos periféricos lesionados o fracturas es una limitación conocida en la interpretación de los valores elevados de la proteína S100, aunque para algunos autores esta contribución podría ser considerada mínima^{124,204}. A la vista de la evidencia actual, restringimos la selección de pacientes en nuestro estudio a aquellos con AIS <3 en alguna localización diferente al cerebro, con el fin de evitar la interferencia que valores incrementados de proteína de localizaciones diferentes al cerebro podrían tener sobre la especificidad de la prueba. Este estudio no encontró diferencias significativas en los niveles de proteína S100 entre pacientes con TCE sin lesiones extracraneales y pacientes politraumatizados después de un TCE. Esto llevaría a la conclusión de que las lesiones traumáticas detectadas en

este estudio fueron las asociadas con TCE, apartando con ello las generalizaciones sobre la posible interferencia de S100 extracraneal.

2. Valor diagnóstico de la Tomografía craneal

La TC sigue siendo una herramienta muy precisa para la detección de LI después de un traumatismo craneal. Sin embargo, no hay consenso sobre su uso en el manejo del TCE leve, y muchos expertos critican esta técnica por no ser coste-efectiva. Sin embargo, ésta no es la única desventaja de la TC, ya que su realización implica exposición a radiación ionizante⁶⁰. A pesar de disponer de diversos protocolos de manejo en esta patología que en teoría permiten identificar a pacientes en riesgo de presentar LI y reducir con ello el uso de TC craneal, la adherencia real a estos protocolos varía entre centros²⁰⁵. Dado que la incidencia de LI en los pacientes con TCE leve es muy baja (7-10%), corresponde a los investigadores identificar técnicas menos costosas y perjudiciales que puedan ser aplicadas en esta patología tan prevalente.

La incidencia de LI en nuestro estudio fue del 8.5% del total de TCE leve. Esta proporción de TC craneal positivo es ligeramente superior a otros estudios realizados, que suelen encontrarse en torno al 7%^{56-57, 111,137}. En nuestro anterior trabajo llevado a cabo en 2012 con una muestra similar de pacientes, la incidencia de LI en TC craneal en TCE leve con GCS 15 puntos fue de 10.5%⁴. Esta mayor incidencia detectada en comparación con otros estudios habría llevado igualmente a un mayor uso de TC. Una explicación que podría dar respuesta a esta mayor incidencia de LI podría ser que nuestro centro hospitalario abarca una población aproximadamente de dos millones de habitantes y es centro de referencia para el TCE. Nuestro protocolo de manejo del TCE leve, unido a la

amplia experiencia en la asistencia de esta patología, podría conducir a una mayor selección positiva de pacientes verdaderamente en riesgo.

Los niveles de suero de proteína S100B también variaron dependiendo de la presencia o no de LI y el número de lesiones identificadas en la tomografía computarizada ($p = 0,008$). Las concentraciones séricas de S100B fueron más altas en pacientes con LI y aumentaron con el número de lesiones identificadas. Estos resultados están en consonancia con resultados de estudios previos. Wolf et al. estudiaron la relación entre niveles de proteína S100B y el tipo y número de LI. Los niveles séricos del biomarcador aumentaron de forma significativa con el número de lesiones identificadas, y los niveles más elevados se observaron en pacientes con edema cerebral y contusión cerebral²⁰⁶.

3. Despistaje de lesión cerebral mediante determinación de la proteína S100B

La determinación de proteína S100B ha demostrado ser un buen marcador de lesión cerebral y constituye una prueba sencilla, rápida y económica. A diferencia de otros biomarcadores, sus valores no se ven interferidos por la hemólisis ni por la ingesta de alcohol¹³⁸.

La mayoría de estudios realizados se centran en la elevada sensibilidad de la proteína S100B para detectar LI en TC craneal, más que en su especificidad, ya que se conoce la existencia de interferencia a partir de fuentes extracerebrales de la proteína. En el metaanálisis de Unden et al., los 12 estudios incluidos mostraron particularmente un elevado VPN (90-100%) para predecir TC negativo a partir de un determinado punto de corte de S100B¹³⁰.

La determinación del biomarcador debe realizarse junto a un protocolo de decisión clínica para manejo del TCE leve en el que se identifique factores de riesgo para presentar LI. Determinar niveles de S100B en pacientes con factores de riesgo "a priori" de LI, conllevaría una menor capacidad predictiva negativa del biomarcador debido a la mayor probabilidad pretest.

La aplicación de un punto de corte $<0,10 \mu\text{g/L}$ en esta población, se ha sugerido que podría reducir el uso de TC craneal en 30-41%^{4,131}. Recientemente, la determinación de proteína S100B ya ha sido incorporado por algunas guías de manejo del TCE leve, como la del Comité de Neurotrauma Escandinavo⁵⁵. Además, el Colegio Americano de Médicos de Emergencia (ACEP) recomienda realizar TC craneal en pacientes con TCE leve, sólo cuando los niveles séricos de S100B determinadas dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la lesión sean $> 0,10 \mu\text{g/L}$ ¹¹².

Como mencionamos con anterioridad, acotar nuestro estudio a pacientes con TCE leve y GCS 15 puntos tiene la ventaja de manejar una muestra más homogénea con la que correlacionar los resultados del biomarcador estudiado. De hecho, estudios previos realizados en TCE y GCS comprendido entre 13 y 15 puntos, demostraron en el análisis de subgrupo que las concentraciones de S100B de pacientes con TC positivo fueron más altas en el subgrupo de 13 puntos, mostrando valores decrecientes para los subgrupos de 14 y 15 puntos. No obstante, cuando la determinación de proteína S100 se utiliza en base a su excelente sensibilidad y valor predictivo negativo, hay autores que defienden que el valor proporcionado por el biomarcador debe ser igualmente útil en pacientes con TCE leve definidos con GCS 13, 14 o 15 puntos¹¹¹.

Nuestro grupo en 2012, evaluó la precisión diagnóstica de la proteína S100B para la detección de LI. El estudio recogió de forma prospectiva a pacientes con buena situación neurológica tras un TCE. Se incluyeron 143

pacientes con TCE leve (GCS 15 puntos) en los que se realizó tomografía y determinación de proteína S100B dentro de las primeras seis horas post-traumatismo. Un 10,5% de pacientes presentaron LI y este hallazgo estuvo asociado a niveles significativamente más elevados de proteína respecto al grupo con TC negativo. En esta serie, el mejor punto de corte para el biomarcador fue de $0,130 \mu\text{g/L}$, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 32,8%⁴. Estos resultados demuestran que la S100B es buen marcador discriminatorio para detectar lesión macroscópica en la TC y estaban en consonancia con el publicado años antes por Biberthaler et al. Este estudio prospectivo, multicentrico incluyó 1.309 pacientes con TCE leve (GCS 13-15) y 504 controles sanos. Se identificó un punto de corte para S100 de $0,1 \mu\text{g/L}$ en pacientes con TC positivo, con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 30%¹¹¹. Sin embargo, el periodo ventana entre el TCE y la inclusión del paciente para determinación del biomarcador se redujo a tan sólo tres horas, lo que parece restarle utilidad a la prueba.

El punto de corte de referencia en nuestro estudio ha sido el previamente aceptado en el TCE leve y propuesto por las guías del Comité de Neurotrauma Escandinavo para la proteína S100B ($< 0,10 \mu\text{g/L}$)⁵⁵. Su implementación como parte del manejo de esta patología desde las áreas de urgencias hospitalarias, habría reducido la necesidad de TC craneal en casi un 27% de los pacientes.

Sin embargo, en nuestra muestra, nuestro punto de corte para S100B tenía una *Odds ratio* mayor que el género masculino y la vejez, lo que indica que la presencia de LI se correlacionó más fuertemente con $\text{S100B} > 0,10 \mu\text{g/L}$ que con las otras dos variables de alto riesgo.

Por otro lado, la capacidad predictiva del biomarcador objeto de estudio para detectar la ausencia de LI en nuestro estudio (AUC = 0,671, 95,5% sensibilidad, 30,7% especificidad, VPP del 11,1%, VPN del 98,6%) es similar a la de trabajos previos²⁰⁷⁻²⁰⁹. Sin embargo, estos estudios incluyen pacientes con

puntuación GCS de 13-15 y un límite de tiempo para la determinación de la muestra de tres horas post-traumatismo, mientras que el presente estudio incluye sólo pacientes con GCS de 15 puntos, que son probablemente los pacientes que mayor duda plantean en cuanto a su manejo clínico en las áreas de urgencias ¹¹¹, 207-209

De acuerdo con los resultados del estudio, un valor por debajo del punto de corte permitiría razonablemente descartar LI, mientras que un resultado positivo no confirmaría el diagnóstico pero a efectos prácticos apoyarían la realización de TC craneal. Los pacientes con S100B elevada en sangre periférica y ausencia finalmente de LI en TC, plantean la duda razonable de presentar alguna LI no visible mediante tomografía y que podría ser identificada mediante RMN, o bien, la participación de lesiones periféricas asociadas.

Encontramos diferencias según los mejores puntos de corte obtenidos para detectar pacientes con TC negativo. En primer lugar, podría haber problemas de medición de S100B según diferentes momentos postraumatismo, y por otro lado la mencionada heterogenicidad de diferentes poblaciones catalogadas como TCE leve, según su situación clínica en el momento de la inclusión.

Independientemente a lo anterior, habría que considerar las características de la propia determinación de los biomarcadores séricos de lesión cerebral. Los distintos estudios realizados han utilizado diferentes métodos de análisis para la detección de proteína S100B, que puede ser una potencial fuente de error. Del mismo modo, las determinaciones pueden diferir según el análisis se realice en suero o plasma. El análisis de pares de muestras (plasma y suero) han mostrado que los niveles de proteína S100B se ven incrementadas un 20% cuando se miden en plasma espectro a las mismas determinaciones realizados en suero ¹³⁷.

El metaanálisis de Unden et al. destaca que si bien el VPN para los 12 estudios analizados fue superior al 99%, con una prevalencia media para LI en CT del 8%, los valores individuales de VPN fueron amplios, debido a la elección de diferentes puntos de corte ¹³⁰. Zongo et al. en un estudio prospectivo con 1.560 pacientes, demostró con un punto de corte de proteína S100B de 0,12 µg/L, una detección de LI en TC con una sensibilidad del 99%, VPN del 99,7% y 20% de especificidad ¹³⁷.

Actualmente no se conoce de manera exacta cual es la vida media de la proteína S100B en suero. Hay autores que la establece en dos horas, presentando un incremento inicial, para posteriormente alcanzar, en ausencia de condiciones patológicas, un rango de normalidad tras 12-24 horas de evolución ²¹⁰. En un estudio posterior, Townend et al. postuló que la vida media de la proteína S100 podría ser de 97 minutos, mientras que otros estudios han mostrado niveles elevados de S100B más allá de 72 y 96 horas después del trauma ^{135,211-212}.

Esta condición exige que la determinación de sus niveles sea realizada en un escaso intervalo de tiempo tras la lesión, generalmente entre tres y seis horas. Pequeñas lesiones intracraneales que lleguen al área de urgencias fuera de este periodo pueden presentar niveles inferiores al puntos de corte y constituir falsos negativos.

El intervalo de tiempo propuesto por Unden et al. para conseguir una alta sensibilidad y VPN ha sido de tres horas postraumatismo. Sin embargo, un estudio previo de nuestro grupo, ya demostró que una sensibilidad del 100% se mantenía cuando ampliábamos el tiempo para la toma de muestras a seis horas. Los resultados de nuevo obtenidos, afianzan la utilidad de la prueba ente las tres y seis horas posteriores al traumatismo ⁴. No obstante, en base a la corta vida

media de la proteína S100, las determinaciones seriadas -como ocurre con otros biomarcadores-, no han demostrado añadir utilidad a la prueba²⁰⁸.

El debate sobre la interferencia del origen extracraneal de S100B en pacientes con TCE ha sido motivo de estudio en los últimos años. Tejidos extracraneales como el hueso, cartílago o tejido adiposo puede producir proteína y niveles elevados de proteína S100B se han detectado en pacientes con fracturas o lesiones extracraneales, pero sin TCE¹²⁴⁻²⁰⁴. Estos datos han llevado a sugerir la aplicación de un factor de corrección de la S100B basados en los niveles de creatinquinasa²¹³. Como ya comentamos con anterioridad, esto no debería ser un limitante para su uso cuando se propone como herramienta diagnóstica en el cribaje de pacientes con TCE leve en base a su elevado VPN.

Un reto importante en el campo de los biomarcadores de lesión cerebral en la actualidad, es la falta de sensibilidad y especificidad que permita distinguir el origen extracraneal por la lesión tisular de tejidos periféricos o la presencia de otras patologías neurológicas concomitantes.

4. Limitaciones del estudio

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

- La dificultad de evaluar clínicamente determinados síntomas neurológicos, como la presencia o no de pérdida de consciencia, podría añadir confusión a los criterios de inclusión. En algunas guías de manejo de TCE leve,

la dificultad para establecer el antecedente "real" de pérdida de consciencia, hace que sea considerada como tal si es sospechada ⁵⁵.

- Acotar el grupo de TCE elegido a GCS 15 puntos, limita la comparación de nuestros resultados a la información previamente publicada en trabajos realizados en pacientes con GCS de 13 a 15 puntos ²⁰⁷⁻²⁰⁸.

- Se ha sugerido que los melanocitos de la piel podrían producir proteína S100B ²⁰³. Nuestro grupo no analizó la interferencia de la raza sobre los niveles de la proteína. Sin embargo, asumimos que la mayor parte de la población incluida es de raza blanca y que la interferencia de cualquier muestra aislada no habría sido significativa en nuestros resultados.

- Nuestro tamaño muestral es relativamente pequeño. El estudio de poblaciones españolas más extensas permitirían validar nuestros resultados y promover la inclusión de determinación de proteína S100B en las áreas de urgencias de nuestro hospitales.

- Por último, nuestro trabajo no incluyó seguimiento al alta de los pacientes, por lo que no disponemos de información sobre reincorporación a la vida laboral o actividades de la vida diaria. La proteína S100B ha demostrado tener capacidad pronóstica, y niveles superiores a 0,15 µg /L, se ha asociado con un fracaso en la reincorporación laboral en la semana posterior al traumatismo

133

5. Fortalezas del estudio

Debemos destacar varias fortalezas del presente estudio:

- La principal fortaleza de este trabajo se basa en la selección de una muestra homogénea para desarrollar el estudio. Nuestro análisis se ha centrado exclusivamente en pacientes con TCE y una puntuación GCS de 15, casos que son considerados como TCE leve y no necesariamente requerirían estudio TC u observación hospitalaria. Los pacientes se mantuvieron con un GCS de 15 puntos y no hemos tenido ningún caso de deterioro neurológico e intervención neuroquirúrgica. Estos resultados se centran exclusivamente en pacientes con un estado neurológico normal, y por tanto, dejando a un lado el principal factor diferenciado que categoriza el TCE, el GCS. No debemos olvidar que está bien establecida la correlación inversa que existe entre una menor puntuación GCS y la posibilidad de detectar LI en la tomografía.

- En segundo lugar, la exclusión de pacientes antiagregados o anticoagulados ya que constituyen un grupo con mayor riesgo de LI con carácter independiente ⁶⁹. Este hecho sin embargo, nos impide explorar el comportamiento de la proteína S100B en esta subpoblación. Pero el fin que se perseguía era alcanzar una muestra de estudio homogénea, sin factores de confusión adicionales, que pudieran implicar alguna interferencia en la posibilidad de presentar LI.

- En tercer lugar, la exclusión de pacientes con politraumatismo grave y TCE leve. Algunos autores han sugerido que el incremento de proteína S100B podría estar interferido por fuentes exógenas del biomarcador ²⁰⁴. La restricción en la selección de pacientes para AIS <3 en alguna localización diferente al cerebro, se realizó con el fin de evitar la interferencia que valores incrementados de proteína S100B de localizaciones diferentes al cerebro podrían tener sobre la especificidad de la prueba.

- El último punto a considerar es el periodo de inclusión extendido a las seis horas posteriores al TCE respecto a otros estudios limitados a las tres horas que siguen a la lesión. Normalmente, un paciente que sufre un TCE en buen estado clínico, no solicita atención médica de forma inmediata o es atendido en centros sanitarios próximos, retrasando en muchas ocasiones la llegada al hospital y consumiendo el estrecho periodo de detección de tres horas establecido por muchos autores ²⁰⁸. De este modo, una mayor proporción de pacientes pueden ser incluidos sin haber constatado una reducción de la sensibilidad o especificidad de la prueba.

6. Aplicabilidad del estudio

El abordaje del manejo del TCE leve constituye un reto para los sistemas de salud. Diversos protocolos de decisión clínica que identifican pacientes en alto riesgo de presentar LI y que han sido ampliamente validados, permiten homogeneizar el manejo y dirigir la indicación de TC. Sin embargo, aunque la disponibilidad de TC en la mayoría de los centros representa una herramienta diagnóstica de indiscutible utilidad, su uso liberal ha llevado al incremento de los costes sanitarios, exposición a radiaciones ionizantes de una población en muy bajo riesgo, así como un incremento en la detección de LI que en ocasiones presentan escasa entidad clínica y no precisan ningún tipo de actuación ni valoración neuroquirúrgica.

Probablemente en un futuro no muy lejano, el uso prehospitalario de un panel de biomarcadores cerebrales permita revolucionar el manejo de TCE ²¹⁴.

La información derivada de la cuantificación precoz en sangre periférica, permitirían junto a la valoración clínica, establecer una aproximación diagnóstica y pronóstica más exacta de estos pacientes, incluida importantes decisiones de manejo como es la transferencia a centros neuroquirúrgicos especializados.

Los resultados hallados en el presente trabajo podrían ser incorporados a nuestra práctica clínica rutinaria permitiéndonos mejorar la atención del paciente que solicita atención en urgencias tras un TCE leve, al reducir pruebas innecesarias y las horas de observación hospitalaria.

La determinación de proteína S100B es sencilla, rápida y asequible. Su incorporación en la atención inicial del TCE leve, permitiría limitar los inconvenientes del uso de la tomografía en una subpoblación con baja incidencia de LI - costes y exposición a radiación ionizante-, lo que finalmente repercutiría en un impacto positivo económico y en salud.

Serían necesarios nuevos estudios con muestras más grandes, tanto para validar estos resultados como para buscar un consenso sobre el valor óptimo de corte para los niveles de S100B en el suero. Esto proporcionaría una prueba precisa con suficiente sensibilidad y especificidad, para en última instancia mejorar el tratamiento para los pacientes que requieren atención urgente.



VI. CONCLUSIONES

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

1. La proteína S100B se eleva de manera patológica en los pacientes con TCE leve respecto al grupo control sano, siendo por tanto un marcador de lesión encefálica.
2. Los niveles de proteína S100B se muestran incrementados en pacientes con TCE y LI, respecto a aquellos con TC normal.
3. La proteína S100B determinada en sangre se comporta como un biomarcador precoz y sensible para el cribaje de pacientes que sufren TCE leve en riesgo de presentar LI.
4. La determinación serica de proteína S100B durante las primeras seis horas post-traumatismo en pacientes sin alteraciones de conciencia y con al menos un síntoma neurológico sería útil en la toma de decisiones de atención de emergencia.
5. Incluso en el grupo de mayor riesgo detectado en la muestra para LI, como son edad >65 años y sexo masculino, un resultado negativo para la proteína S100B podría evitar la realización de TC.

VII. RESUMEN

Objetivo

Validar la proteína S100B como herramienta diagnóstica para descartar la presencia de lesión intracraneal (LI) tras un traumatismo craneoencefálico leve (TCE), con un Glasgow Coma Scale de 15 puntos y al menos un síntoma neurológico

Métodos

El estudio incluyó 260 pacientes. Las muestras de sangre se extrajeron en las 6 horas posteriores al traumatismo, y una tomografía computarizada craneal fue realizada dentro de las 24 horas después de la lesión. Se realizaron determinaciones sanguíneas en un grupo control constituido por 18 individuos sanos.

Resultados

La tomografía computarizada demostró presencia de LI en veintidós pacientes (8,5%). Los pacientes con TCE tuvieron niveles más elevados de S100B ($p = 0,008$) que los controles sanos ($p < 0,001$). El análisis ROC de proteína S100 discriminó entre pacientes con y sin LI (AUC = 0,671, IC del 95% = 0,574-0,769, $p = 0,008$). El análisis multivariante identificó como factores de riesgo independiente el género masculino (OR:5,39; IC del 95%: 1,45-20,10; $p = 0,012$), edad > 65 años (OR: 2,97; IC del 95%: 1,04-8,44; $p = 0,041$) y los niveles de S100B $< 0,10$ $\mu\text{g/L}$ (OR: 7,93; IC del 95%: 1,03-60,76; $p = 0,046$).

Conclusiones

De acuerdo con nuestros resultados la determinación de proteína S100B dentro de las primeras seis horas post-traumatismo es un buen predictor de riesgo

de LI en pacientes con TCE leve con GCS 15 puntos y al menos un síntoma neurológico.



VIII. ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TC	Tomografía craneal
LI	Lesión intracraneal
SNC	Sistema nervioso central
BHE	Barrera hematoencefálica
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
HSD	Hematoma Subdural
HSA	Hemorragia subaracnoidea
ACO	Anticoagulación
Kda	Kilo Dalton
GOS	Glasgow Outcome Scale
GCS	Glasgow Coma Scale
AIS	Abbreviated Injury Scale
ISS	Injury Severity Score
nM	Nano Molar.
µg	Microgramos
SE	Standard Error (Error Estándar)
IC	Intervalo de Confianza
ROC	Característica Operativa del Receptor. (Receiver Operating Characteristic.)
AUC	Área Bajo la Curva (Area Under the Curve)



IX. AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han hecho posible la realización de este proyecto de tesis doctoral, y a todos, deseo agradecerles sinceramente su apoyo y la confianza que me han prestado.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mis Directores de Tesis, el Doctor Murillo Cabezas y el Doctor Egea Guerrero, por confiar en mí para el desarrollo de este trabajo; por dirigirme y orientarme; por sus enseñanzas; por su ánimo y entusiasmo; por la disponibilidad absoluta, los consejos y ayuda prestada sin importar los plazos.

A mis padres, que han permitido desarrollarme profesionalmente. Ellos me inculcaron el sentido de la responsabilidad, el esfuerzo y el amor al trabajo. Vuestro apoyo logístico hace posible que mi vida familiar tenga "orden", y eso, me da fuerzas para afrontarlo todo.

A mi marido, sin el cual esta tesis no habría sido posible. Por todas las horas compartidas, los momentos de ánimo, de desánimo y apoyarme siempre. Gracias por estar siempre cerca.

A mi hijo Manuel, por compartir conmigo muchos ratos de ocio, jugando a completar una base de datos. Jamás imaginé mejor colaborador, este trabajo también es tuyo.

A mi hija Carmen, por enriquecer los artículos que leía con sus dibujos y sus pegatinas favoritas. El resultado de esta bibliografía es única, una auténtica joya.

Al personal de la Unidad de Gestión Clínica de Urgencias-HRT, por la ayuda recibida en una de las partes más arduas del trabajo, el reclutamiento de pacientes. Gracias por vuestra cariñosa acogida y los inolvidables meses de trabajo compartidos.



Al personal de la UCI-HRT por su ayuda diaria en la atención de los pacientes críticos -médicos, residentes, enfermeros, auxiliares y celadores-. Gracias a todo aquel compañero que compartió una experiencia clínica, gracias a los que conversáis conmigo muchas veces hasta el infinito de casos clínicos actuales o alguno que nuestra memoria no alcanza a recordar. Vuestras enseñanzas me ayudan a querer seguir dando día tras día lo mejor de mí misma, el verdadero motor de mi vida, la asistencia clínica.



X. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, et al., WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: Results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;43 Suppl.:28–60.
2. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD et al. The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43:774-85.
3. Sierzenski PR, Linton OW, Amis ES Jr, Courtney DM, Larson PA, Mahesh M et al. Applications of justification and optimization in medical imaging: examples of clinical guidance for computed tomography use in emergency medicine. *J Am Coll Radiol.* 2014;11:36-44.
4. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez MA, Vilches-Arenas A, Sánchez-Linares P et al. Accuracy of the S100 β protein as a marker of brain damage in traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2012;26:76-82.

5. 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(5):500-9
6. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2016 (In press).
7. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2002–2006. Atlanta (GA): US Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2010: 1–71.
8. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-96.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Nonfatal injury data. *CDC* <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/nonfatal.html> (2015).
10. Marin JR, Weaver MD, Yealy DM, Mannix RC. Trends in visits for traumatic brain injury to emergency departments in the United States. *JAMA*. 2014 14;311(18):1917-9.

11. Pérez K, Novoa AM, Santamariña-Rubio E, Narvaez Y, Arrufat V, Borrell C et al.; Working Group for Study of Injuries of Spanish Society of Epidemiology. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accid Anal Prev.* 2012;46:37-44.
12. Murillo F, Gilli M, Muñoz MA. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En Net A, Marruecos-Sant, Traumatismo craneoencefálico grave. Springer Verlag Ibérica. Barcelona. 1996; pp: 1-9. 1996.
13. Vazquez-Barquero A, Vazquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaité L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol.* 1992;8:832-7.
14. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(11):1637-40.
15. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;(43S):113-25.

16. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery*. 1990;27(3):422-8.
17. Hsiang JN, Yeung T, Yu AL, Poon WS. High-risk mild head injury. *J Neurosurg*. 1997;87(2):234-8.
18. Mild Traumatic Brain Injury Committee, A. C. o. R. M., Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group. Definition of mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1993; 8 (3), 86-7.
19. Moser, R. S., Iverson, G. L., Echemendia, R. J., Lovell, M. R., Schatz, P., & Webbe, F. M. et al. Neuropsychological evaluation in the diagnosis and management of sports-related concussion. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 2007;22 (8), 909–16.
20. Ruff RM, Iverson GL, Barth JT, Bush SS, Broshek DK; NAN Policy and Planning Committee. Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(1):3-10.
21. The Management of Concussion/mTBI Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *J. Rehabil Res Dev*. 2009;46(6):CP1-68.

22. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery* 1981;9:221-8.
23. Servadei F, Teasdale G, Merry G; Neurotraumatology Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies: Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma*. 2001;18:657-64.
24. Stein SC, Ross SE. Moderate head injury: a guide to initial management. *J Neurosurg*. 1992;77(4):562-4.
25. Diez-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.
26. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 2001;56(12):1746-8.
27. 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.
28. Bayir H, Clark RSB, Kochanek PM. Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma. *Crit Care Med* 2003; 31: S112-117.

29. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, McKee A, Ribbers GM et al. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 17;2:16084.
30. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(2):97-104.
31. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, et al. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 2000; 93: 815–20.
32. Murillo F, Muñoz MA, Dominguez JM. Fisiopatología de la lesión secundaria en el traumatismo craneoencefálico. In: Net A, Marruecos-Sant L. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica;1996. p. 10-8.
33. MRC CRASH Trial Collaborators. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008;336:425-9
34. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–4.
35. Meredith W, Rutledge R, Hansen AR, Oller DW, Thomason M, Cunningham P et al. Field triage of trauma patients based upon the

- ability to follow commands: a study in 29,573 injured patients. *J Trauma*. 1995 ;38(1):129-35.
36. Born JD, Hans P, Dexters G, Kalangu K, Lenelle J, Milbouw G et al. Practical assessment of brain dysfunction in severe head trauma. *Neurochirurgie*. 1982;28(1):1-7.
37. Salottolo K, Levy AS, Slone DS, Mains CW, Bar-Or D. The effect of age on Glasgow Coma Scale score in patients with traumatic brain injury. *JAMA Surg*. 2014;149:727-34.
38. Linn S, Levi L, Grunau PD, Zaidise I, Zarka S. Effect measure modification and confounding of severe head injury mortality by age and multiple organ injury severity. *Ann Epidemiol*. 2007;17:142-7.
39. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591–7.
40. 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(7):707-10.

41. Gormican SP. CRAMS scale: field triage of trauma victims. *Ann Emerg Med.* 1982 ;11(3):132-5.
42. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma.* 1987 ;27(4):370-8.
43. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *J Trauma.* 1989 ;29(5):623-9.
44. Committee on Medical Aspects of Automotive Safety. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. *JAMA.* 1971; 11;215(2):277-80.
45. Civil L, Schawab W: The abbreviated injury scale, revision 1985. A condensed chart for clinical use. *J Trauma* 1988;28: 87-90.
46. 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
47. Grote S, Böcker W, Mutschler W, Bouillon B, Lefering R. Diagnostic value of the glasgow coma scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries. *J Neurotrauma* 2011;28:527–34.

48. Warner KJ, Cuschieri J, Copass MK, Jurkovich GJ, Bulger EM. The impact of prehospital ventilation on outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62:1330–6.
49. Savitsky B, Givon A, Rozenfeld M, Radomislensky I, Peleg K. Traumatic brain injury: It is all about definition. *Brain Inj.* 2016;30(10):1194-200.
50. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14:187-96.
51. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma* 1997; 43(6):922-5.
52. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(3):301-17.
53. Marshall S, Bayley M, McCullagh S, Velikonja D, Berrigan L, Ouchterlony D et al; mTBI Expert Consensus Group. Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Inj.* 2015;29(6):688-700.
54. Reams N, Eckner JT, Almeida AA, Aagesen AL, Giordani B, Paulson H et al. A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome: A Review. *JAMA Neurol.* 2016 1;73(6):743-9.

55. Uden J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian NC. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med.* 2013;11:50.

56. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001; 357: 1391–96.

57. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000; 343: 100–5.

58. Muñoz-Sánchez MA, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Domínguez A, Rincón-Ferrari MD, Amaya-Villar R, León-Carrión J. Skull fracture, with or without clinical signs, in mTBI is an independent risk marker for neurosurgically relevant intracranial lesion: a cohort study. *Brain Inj.* 2009;23:39-44

59. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2015;314:2672-81.

60. McCollough CH, Bushberg JT, Fletcher JG, Eckel LJ. Answers to Common Questions About the Use and Safety of CT Scans. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1380-92.

61. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in Patients With Minor Head Injury. *JAMA*. 2005;294:1511-18.

62. Reljic T, Mahony H, Djulbegovic B, Etchason J, Paxton H, Flores M et al. Value of repeat head computed tomography after traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2014;31:78-98.

63. Phelan HA, Richter AA, Scott WW, Pruitt JH, Madden CJ, Rickert KL et al. Does isolated traumatic subarachnoid hemorrhage merit a lower intensity level of observation than other traumatic brain injury?. *J Neurotrauma*. 2014;31:1733-6.

64. Washington CW, Grubb RL. Are routine repeat imaging and intensive care unit admission necessary in mild traumatic brain injury? *J Neurosurg*. 2012;116:549-57.

65. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Arrese I, Delgado MA, Lopez PG, Alday R et al. The value of sequential computed tomography scanning in anticoagulated patients suffering from minor head injury. *J Trauma*. 2010;68:895-8.

66. Rendell S, Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 3: Observation is unnecessary following a normal CT brain in warfarinised head injuries: an update. *Emerg Med J*. 2014;31:339-42.

67. Chauny JM, Marquis M, Bernard F, Williamson D, Albert M, Laroche M et al. Risk of Delayed Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg Med.* 2016;51:519-28.

68. Nishijima DK, Offerman SR, Ballard DW, et al. Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. *Ann Emerg Med* 2012;59:460–8.

69. Egea-Guerrero JJ, Quintana Díaz M. New oral anticoagulants in severe trauma patients: enemy at the gates? *Med Intensiva.* 2015;39:167-71.

70. Albrecht JS, Hirshon JM, McCunn M, Bechtold KT, Rao V, Simoni-Wastila L et al. Increased Rates of Mild Traumatic Brain Injury Among Older Adults in US Emergency Departments, 2009-2010. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31:E1-7.

71. LeBlanc J, de Guise E, Gosselin N, Feyz M. Comparison of functional outcome following acute care in young, middle-aged and elderly patients with traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006;20:779-90.

72. Selassie AW, McCarthy ML, Ferguson PL, Tian J, Langlois JA. Risk of posthospitalization mortality among persons with traumatic brain injury, South Carolina 1999-2001. *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20:257-69.

73. Chisholm KM, Harruff RC. Elderly deaths due to ground-level falls. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010;31:350-4.

74. Watson WL, Clapperton A, Mitchell RJ. The cost of fall-related injuries among older people in NSW, 2006-07. *N S W Public Health Bull.* 2011;22:55-9.
75. Stocchetti N, Paternò R, Citerio G, Beretta L, Colombo A. Traumatic brain injury in an aging population. *J Neurotrauma.* 2012;29:1119-25.
76. Wasserman EB, Shah MN, Jones CM, Cushman JT, Caterino JM, Bazarian JJ et al. Identification of a neurologic scale that optimizes EMS detection of older adult traumatic brain injury patients who require transport to a trauma center. *Prehosp Emerg Care.* 2015;19:202-12.
77. Doherty DL. Posttraumatic cerebral atrophy as a risk factor for delayed acute subdural hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:542-4.
78. McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj.* 2013;27:31-40.
79. Lau D, El-Sayed AM, Ziewacz JE, Jayachandran P, Huq FS, Zamora-Berridi GJ et al. Postoperative outcomes following closed head injury and craniotomy for evacuation of hematoma in patients older than 80 years. *J Neurosurg.* 2012;116:234-45.

80. Claudia C, Claudia R, Agostino O, Simone M, Stefano G. Minor head injury in warfarinized patients: indicators of risk for intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2011;70:906-9.
81. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma*. 2005;59:1131-7.
82. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43:1511-7.
83. Schaefer JH, Leung W, Wu L, Van Cott EM, Lok J, Whalen M et al. Translational insights into traumatic brain injury occurring during dabigatran or warfarin anticoagulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:870-5.
84. Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012;70:1334-45.
85. Zhang D, Gong S, Jin H, Wang J, Sheng P, Zou W et al. Coagulation Parameters and Risk of Progressive Hemorrhagic Injury after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015:261825.

86. Suehiro E, Koizumi H, Fujiyama Y, Yoneda H, Suzuki M. Predictors of deterioration indicating a requirement for surgery in mild to moderate traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;127:97-100.

87. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Stein SC, Vandelli A. Predicting intracranial lesions by antiplatelet agents in subjects with mild head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1275-9.

88. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. *J Trauma.* 2008;65:1303-8.

89. Bonville DJ, Ata A, Jahraus CB, Arnold-Lloyd T, Salem L, Rosati C et al. Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients. *Surgery.* 2011;150:861-8.

90. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of preinjury antiplatelet agents on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg.* 2013;27:12-8.

91. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2009;104:227-33.

92. Nishijima DK, Zehtabchi S, Berrong J, Legome E. Utility of platelet transfusion in adult patients with traumatic intracranial hemorrhage and preinjury antiplatelet use: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:1658-63.

93. Joseph B, Pandit V, Meyer D, Butvidas L, Kulvatunyou N, Khalil M et al. The significance of platelet count in traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77:417-21.
94. Mendelow AD, Timothy J, Steers JW, Lecky F, Yates D, Bouamra O et al. Management of patients with head injury. *Lancet.* 2008;372:685-7.
95. Tierney KJ, Nayak NV, Prestigiacomo CJ, Sifri ZC. Neurosurgery intervention in patients with mild traumatic brain injury and its effect on neurological outcomes. *J Neurosurg.* 2016;124:538-45.
96. Joseph B, Friese RS, Sadoun M, Aziz H, Kulvatunyou N, Pandit V et al. The BIG (brain injury guidelines) project: defining the management of traumatic brain injury by acute care surgeons. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:965-9.
97. Joseph B, Pandit V, Haider AA, Kulvatunyou N, Zangbar B, Tang A et al. Improving Hospital Quality and Costs in Nonoperative Traumatic Brain Injury: The Role of Acute Care Surgeons. *JAMA Surg.* 2015;150:866-72.
98. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95

99. Biomarcadores: analítica, diagnóstico y terapéutica, Monografía XXX de la Real Academia Nacional de Farmacia, Fidel Ortega-Ortiz Apodaca (Ed.), 2010.
100. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 23;64(24):e139-228.
101. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology.* 2008 20;245:182-93.
102. Martin TR: Cytokines and lung injury: searching for useful biomarkers. *Crit Care Med* 2005; 33:230–2
103. Murray PT, Mehta RL, Shaw A et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-52.
104. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D et al. Superior accuracy of mid-regional

- proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017 ;7(1):15.
105. Gordillo-Escobar E, Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Murillo-Cabezas F. Usefulness of biomarkers in the prognosis of severe head injuries. *Med Intensiva*. 2016;40:105-12.
106. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol*. 2016 ;12(10):563-74.
107. Gao J, Garulacan LA, Atorm SM, et al. Biomarker discovery in biological fluids. *Methods* 2005; 35(3): 291-302.
108. Neher MD, Keene CN, Rich MC, Moore HB, Stahel PF. Serum biomarkers for traumatic brain injury. *South Med J*. 2014;107(4):248-55.
109. 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.
110. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sanchez MA, Vilches Arenas A, Sanchez-Linares P, Pena de la Rosa MA, Revuelto-Rey J, Domínguez-Roldán JM. S100B: How is its accuracy to detect brain damage after a head trauma? *Intensive Care Medicine* 2010, 36 (Suppl.2) 326-433.

111. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG 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.

112. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ Jr, Cantrell SV, Gean AD, Howard PK et al; American College of Emergency Physicians; Centers for Disease Control and Prevention. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. *Ann Emerg Med*. 2008 ;52(6):714-48.

113. Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I et al. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010; 65:64-81.

114. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia*. 2008;12(4):198-204.

115. 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.

116. 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.

117. Fanò G, Marigiò MA, Angelella P, Nicoletti I, Antonica A, Fulle S et al. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 cells. *Neuroscience* 1993; 53 (4): 919–25.
118. Ferreira J, Hu A, Van Eldik LJ. S100 β induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* 1997; 69 (6):2294–2301.
119. Jensen R, Marshak DR, Anderson C, Lukas TJ, Watterson DM. Characterization of human brain S100 protein fraction: Amino acid sequence of S100 beta. *J Neurochem* 1985; 45:700-5.
120. Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem* 1985; 258:2705-9.
121. Korfiatis S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, et al. Serum S-100 β protein as a biochemical marker of brain injury: A review of current concepts. *Curr Med Chem*. 2006; 13:3719-31.
122. 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.

123. Undén J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma* 2005; 58:59–61.
124. Wolf H, Krall C, Pajenda G, Hajdu S, Widhalm H, Leitgeb J, Sarahrudi K. Preliminary findings on biomarker levels from extracerebral sources in patients undergoing trauma surgery: potential implications for TBI outcome studies. *Brain Inj* 2016;30:1220–5.
125. Gebhardt C, Lichtenberger R, Utikal J. Biomarker value and pitfalls of serum S100B in the follow-up of high-risk melanoma patients. *J Dtsch Dermatol* 2016;14:158–64.
126. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard J-F, Zarychanski R et al. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis 2013; 4;346:f1757.
127. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: Relationship to brain damage and outcome. *J. Neurotrauma* 2004, 21, 1553–61.
128. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocrit Care* 2007; 6:121-38.

129. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: An observational cohort study. *Neurology* 2010; 75: 1786–93.
130. Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25:228-40.
131. Undén L, Calcagnile O, Undén J, Reinstrup P, Bazarian J. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults. *BMC Med.* 2015 9;13:292.
132. de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand.* 2001 ;103(3):175-9.
133. Stranjalis G, Korfiatis S, Papapetrou C, Kouyialis A, Boviatisis E, Psachoulia C et al. Elevated serum S-100B protein as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(8):1070-5.
134. Asadollahi S, Heidari K, Taghizadeh M, Seidabadi AM, Jamshidian M, Vafae A et al. Reducing head computed tomography after mild traumatic brain injury: Screening value of clinical findings and S100B protein levels. *Brain Inj.* 2016;30(2):172-8.



135. 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(2):149-55.
136. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, et al. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj*. 2000;14(12):1047–55.
137. Zongo D, Ribe´reau-Gayon R, Masson F, Laborey M, Contrand B, Salmi LR et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Annals of Emergency Medicine* 2012;59:209–18.
138. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, et al. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor headinjured patients. *Shock*. 2002;18(5):395–400.
139. Pickering A, Carter J, Hanning I, Townend W. Emergency department measurement of urinary S100B in children following head injury: can extracranial injury confound findings? *Emerg Med J*. 2008;25(2):88–9.
140. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, Gordillo-Escobar E, Revuelto-Rey J, Vilches-Arenas A et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. *Clin Chim Acta*. 2012 24;414:228-33.

141. Kovesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2010; 152:1–17.
142. Mondello S, Muller U, Jeromin A, Streeter J, Hayes RL, Wang KK. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2011; 11:65–78.
143. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med.* 2012 ;59(6):471-83.
144. Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, Schaaf JM, van der Naalt J. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology.* 2012 1;78(18):1428-33.
145. Mondello S, Papa L, Buki A, Bullock MR, Czeiter E, Tortella FC et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care.* 2011 24;15(3):R156.
146. 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.

147. Kasantikul V, Shuangshoti S. Positivity to glial fibrillary acidic protein in bone, cartilage, and chordoma. *J Surg Oncol.* 1989 ;41(1):22-6.
148. 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-100B and neuron-specific enolase. *J Trauma.* 2010 69:104–9.
149. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF et al. GFAP out-performs S100 in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma* 2014 31:1815–22.
150. Posti JP, Hossain I, Takala RS, Lieder H, Newcombe V, Outtrim J et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 Are Not Specific Biomarkers for Mild CT-Negative Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017 27. [Epub ahead of print]
151. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol.* 2016 1;73(5):551-60.
152. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):844-58.

153. Chen F, Sugiura Y, Myers KG, Liu Y, Lin W. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 is required for maintaining the structure and function of the neuromuscular junction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(4):1636-41.
154. Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5-a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Res*. 1983 14;278(1-2):224-8.
155. Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect*. 2007 ;20(6):365-70.
156. Papa L, Lewis LM, Silvestri S, Falk JL, Giordano P, Brophy GM et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1335-44.
157. Berger RP, Hayes RL, Richichi R, Beers SR, Wang KK. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α II-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI. *J Neurotrauma*. 2012 1;29(1):162-7.
158. Puvenna V, Brennan C, Shaw G, Yang C, Marchi N, Bazarian JJ, et al. Significance of Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1 Elevations in Athletes after Sub-Concussive Head Hits. *Deli MA, ed. PLoS ONE*. 2014;9(5):e96296.

159. Posti JP, Takala RS, Runtti H, Newcombe VF, Outtrim J, Katila AJ et al. The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 During the First Week After a Traumatic Brain Injury: Correlations With Clinical and Imaging Findings. *Neurosurgery*. 2016 ;79(3):456-64.
160. Diaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM et al. Acute Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Relationship between Plasma Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Journal of Neurotrauma*. 2014;31(1):19-25.
161. Marangos PJ, Campbell IC, Schmechel DE, Murphy DL, Goodwin FK. Blood platelets contain a neuron-specific enolase subunit. *J Neurochem*. 1980;34(5):1254-8.
162. Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, Harada N, Jafarmadar M, Albrecht M et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: Clinical and experimental findings. *Shock* 2005, 24, 119–23.
163. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Gordillo-Escobar E, Enamorado-Enamorado J, Hernández-García C, Ruiz de Azúa-López Z et al. S100B and Neuron-Specific Enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2016;38:130-7
164. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2004 27;62(8):1303-10.

165. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 4;9(9):e106680.
166. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, Kratz T, Wunderlich MT et al. 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(2):113-22.
167. Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen LO. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers. *Brain Inj*. 2015;29(4):446-54.
168. Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115(3-4):106-11.
169. Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, Randall J, Skillbäck T, Pazooki D et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurol*. 2014 ;71(6):684-92.
170. Graham MR, Pates J, Davies B, Cooper SM, Bhattacharya K, Evans PJ et al. Should an increase in cerebral neurochemicals following head kicks in full contact karate influence return to play? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015 ;28(4):539-46.

171. Morris M, Maeda S, Vessel K, Mucke L. The many faces of tau. *Neuron*. 2011 12;70(3):410-26.
172. Gabbita SP, Scheff SW, Menard RM, Roberts K, Fugaccia I, Zemlan FP. Cleaved-tau: a biomarker of neuronal damage after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2005 ;22(1):83-94.
173. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N et al. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*. 2016 6;6(1):6.
174. Perrine K, Helcer J, Tsiouris AJ, Pisapia DJ, Stieg P. The Current Status of Research on Chronic Traumatic Encephalopathy. *World Neurosurg*. 2017 Feb 27. (17) 30257-7. [Epub ahead of print]
175. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016 1;54(10):1655-61.
176. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, et al. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res*. 2002 23;947(1):131-9.

177. Bazarian JJ, Zemlan FP, Mookerjee S, Stigbrand T. Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006 Jun;20(7):759-65.
178. Bulut M, Koksall O, Dogan S, Bolca N, Ozguc H, Korfali E, Ilcol YO, Parklak M. Tau protein as a serum marker of brain damage in mild traumatic brain injury: preliminary results. *Adv Ther.* 2006 ;23(1):12-22.
179. Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, Shaw GJ, Zemlan FP. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury. *Am J Emerg Med.* 2008 ;26(7):763-8.
180. Kavalci C, Pekdemir M, Durukan P, Ilhan N, Yildiz M, Serhatlioglu S et al. The value of serum tau protein for the diagnosis of intracranial injury in minor head trauma. *Am J Emerg Med.* 2007 ;25(4):391-5.
181. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A et al. Increases of Plasma Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein, Tau, and Amyloid β up to 90 Days after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017 1;34(1):66-73.
182. Olivera A, Lejbman N, Jeromin A, French LM, Kim HS, Cashion A et al. Peripheral Total Tau in Military Personnel Who Sustain Traumatic Brain Injuries During Deployment. *JAMA Neurol.* 2015 ;72(10):1109-16.

183. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996 3;85(3):299-302.
184. Yamazaki Y, Yada K, Morii S, Kitahara T, Ohwada T. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury. *Surg Neurol*. 1995 Mar;43(3):267-70.
185. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*. 2005 ;103(1 Suppl):61-8.
186. Shaw G, Yang C, Ellis R, Anderson K, Parker Mickle J, Scheff S et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 4;336(4):1268-77.
187. Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, Roberts KN, Gilmer LK, Yang C et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25(9):1079-85.
188. Perrot R, Berges R, Bocquet A, Eyer J. Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2008 ;38(1):27-65.

189. Siman R, Toraskar N, Dang A, McNeil E, McGarvey M, Plaum J, Maloney E, Grady MS. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. 2009 ;26(11):1867-77.
190. Al Nimer F, Thelin E, Nyström H, Dring AM, Svenningsson A, Piehl Fet al. Comparative Assessment of the Prognostic Value of Biomarkers in Traumatic Brain Injury Reveals an Independent Role for Serum Levels of Neurofilament Light. *PLoS One*. 2015 2;10(7):e0132177.
191. Shibahashi K, Doi T, Tanaka S, Hoda H, Chikuda H, Sawada Y et al. The Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit as a Predictive Marker for Outcome in Adult Patients after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2016 15;33(20):1826-33.
192. Neselius S, Zetterberg H, Blennow K, Marcusson J, Brisby H. Increased CSF levels of phosphorylated neurofilament heavy protein following bout in amateur boxers. *PLoS One*. 2013 15;8(11):e81249.
193. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Wolf SE, Minei JP. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2014 ;121(5):1232-8.
194. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrud E, Karlsson I et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol*. 2006 ;63(9):1277-80.

195. Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(1):93-103.

196. Vajtr D, Benada O, Linzer P, Sámal F, Springer D, Strejc P et al. Immunohistochemistry and serum values of S-100B, glial fibrillary acidic protein, and hyperphosphorylated neurofilaments in brain injuries. *Soud Lek*. 2012 ;57(1):7-12.

197. Schwartz JG, Bazan C, Gage CL, Prihoda TJ, Gillham SL. Serum creatine kinase isoenzyme BB is a poor index to the size of various brain lesions. *Clin Chem* 1989; 35: 651-4.

198. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):171-6.

199. Poli-de-Figueiredo LF, Biberthaler P, Simao Filho C, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury-first pilot study in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 ;61(1):41-6.

200. Heidari K, Vafaei A, Rastekenari AM, Taghizadeh M, Shad EG, Eley R et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. *Brain Inj*. 2015 11:1-12.

201. Bruns J, Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:2-10.
202. Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M, Scharnagl H, Erwa W, Gutmann A et al. Reference ranges for neuroprotein S-100B: from infants to adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(9):1296-9.
203. Ben Abdesselam O, Vally J, Adem C, Foglietti MJ, Beaudeau JL. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. *Clin Chem*. 2003 ;49(5):836-7.
204. Pham N, Fazio V, Cucullo L, Teng Q, Biberthaler P, Bazarian JJ et al. Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS One*. 2010;5: e12691.
205. Bosch M, McKenzie JE, Mortimer D, Tavender EJ, Francis JJ, Brennan SE et al.; NET Program. Implementing evidence-based recommended practices for the management of patients with mild traumatic brain injuries in Australian emergency care departments: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2014 11;15:281.
206. Wolf H, Frantal S, Pajenda G, Leitgeb J, Sarahrudi K, Hajdu S. Analysis of S100 calcium binding protein B serum levels in different types of traumatic intracranial lesions. *J Neurotrauma*. 2015 1;32(1):23-7.
207. Richard Espiga F VCJ, Poncela García MV, Malla Pérez E, Rubio Sanz MJ, Riñones Mena E. . Usefulness of determining serum S-100B protein

- expression in screening patients with minor head injury in a hospital emergency department. *Emergencias*. 2011;23:15-21.
208. Laribi S, Kansao J, Borderie D, Collet C, Deschamps P, Ababsa R, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:527-36.
209. Calcagnile O, Unden L, Unden J. Clinical validation of S100B use in management of mild head injury. *BMC Emerg Med*. 2012;12:13.
210. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M et al. S-100B protein as a serum marker of secondary neurological complications in neurocritical care patients. *Neurol Res*. 2004 ;26(4):440-5.
211. Raabe A, Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: Preliminary results. *Neurosurgery*. 2000; 23: 136–38.
212. Dimopoulou I, Korfiatis S, Dafni U, Anthi A, Psachoulia C, Jullien G et al. Protein S-100b serum levels in trauma induced brain death. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):947-51.
213. Bazarian JJ, Beck C, Blyth B, von Ahsen N, Hasselblatt M. Impact of creatine kinase correction on the predictive value of S-100B after mild traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24(3):163-72.

214. North SH, Shriver-Lake LC, Taitt CR, Ligler FS. Rapid analytical methods for on-site triage for traumatic brain injury. *Annu Rev Anal Chem* (Palo Alto Calif). 2012;5:35-56.

