

---

**Alteraciones  
neuropsicológicas  
y lesiones encefálicas  
en el traumatismo  
craneoencefálico leve**

---

**M.<sup>a</sup> Antònia Poca**  
Victòria Cañas | Juan Sahuquillo  
Francisco Ramón Martínez-Ricarte  
Marian Vidal | Noelia Montoya

**Ayudas a la investigación 2012**

## **Equipo de trabajo:**

### **Investigador Principal:**

**M.<sup>a</sup> Antònia Poca**

*Médico Adjunto, Servicio de Neurocirugía,  
Hospital Universitario Vall d'Hebron*

### **Equipo investigador:**

**Juan Sahuquillo**

*Jefe del Servicio de Neurocirugía,  
Hospital Universitario Vall d'Hebron*

**Victòria Cañas**

*Neuropsicología, Unitat de Investigació de Neurotraumatologia  
y Neurocirugía, Institut de Recerca de l'Hospital Vall d'Hebron*

**Francisco Ramón Martínez-Ricarte**

*Médico Adjunto, Servicio de Neurocirugía,  
Hospital Universitario Vall d'Hebron*

**Marian Vidal**

*Biología, Unitat de Investigació de Neurotraumatologia y Neurocirugía,  
Institut de Recerca de l'Hospital Vall d'Hebron*

**Noelia Montoya**

*Técnico de Laboratorio, Unitat de Recerca de Neurotraumatologia  
y Neurocirugía, Institut de Recerca de l'Hospital Vall d'Hebron*

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mauricio Cevallos, médico residente del Servicio de Neurocirugía, por su constante dedicación al reclutamiento y la evaluación de pacientes.

A todo el equipo de enfermería de Urgencias de Neurotraumatología, y especialmente a Lorena Membrado y a Lucía Fagundo, por su colaboración en la selección de pacientes.

A la Dra. Núria Bargalló, por la supervisión teórico-práctica de las exploraciones de resonancia magnética.

A Lourdes Expósito y Mercedes Arribas, enfermeras de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Traumatología, por la generosidad con la que han colaborado en la realización de extracciones sanguíneas para todos los participantes control.

A Andreea Rădoi, por su colaboración incondicional al proyecto.

## AUTORES

### **M<sup>a</sup> Antònia Poca**

#### ***Formación académica***

- Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de Barcelona, 1989
- Título de Especialista en Neurocirugía, 1994
- Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona, 1996
- Profesora Asociada de la UAB

#### ***Datos de contacto***

Teléfono: 934893514

E-mail: pocama@neurotrauma.net

#### **Experiencia profesional relacionada con el proyecto:**

Asistencia al paciente traumático (leve, moderado y grave) desde hace más de 20 años. Co-coordinadora de la Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), en la que una de las líneas principales de investigación son los traumatismos craneoencefálicos (TCE). En el seno de la UNINN se han desarrollado un gran número de proyectos de investigación relacionados con los TCE y se dispone de financiación continuada, obtenida mediante proyectos de investigación competitivos, para la investigación en este tema. Una parte muy importante del CV de la investigadora corresponde a resultados obtenidos a partir de estos estudios.

### **Juan Sahuquillo**

#### ***Formación académica***

- Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de Barcelona, 1979
- Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona, 1985
- Título de Especialista en Neurocirugía, 1985
- Profesor Titular de la UAB

#### ***Datos de contacto***

Teléfono: 932746213

E-mail: sahuquillo@neurotrauma.net

#### **Experiencia profesional relacionada con el proyecto:**

Asistencia al paciente traumático (leve, moderado y grave) desde hace más de 20 años. Co-coordinador de la Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN), en la que una de las líneas principales de investigación son los traumatismos craneoencefálicos (TCE). En el seno de la UNINN se han desarrollado un gran número de proyectos de investigación relacionados con los TCE y se dispone de financiación continuada, obtenida mediante proyectos de investigación competitivos, para la investigación en este tema. Una parte muy

importante del CV del investigador corresponde a resultados obtenidos a partir de estos estudios.

### **Victòria Cañas**

#### **Formación académica**

- Licenciatura en Psicología por la Universidad de las Islas Baleares (UIB)
- Máster Oficial en Psicología Clínica y de la Salud, especialización en Neuropsicología, por la Universidad de Barcelona, 2012

#### **Datos personales**

Teléfono: 934893512

E-mail: victoria@neurotrauma.net

**Experiencia profesional relacionada con el proyecto:** evaluación de pacientes traumáticos tanto en fase aguda como a medio y largo plazo. Administración e interpretación de pruebas neuropsicológicas para la identificación de alteraciones cognitivas en población adulta y pediátrica. Interés y formación en la cuantificación e interpretación de lesiones cerebrales a nivel macro y microestructural y su relación con el rendimiento cognitivo.

### **Francisco Ramón Martínez-Ricarte**

#### **Formación académica**

- Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Barcelona, 2003
- Profesor clínico con colaboración en los contenidos de Neurocirugía

#### **Datos de contacto**

Teléfono: 934893514

E-mail: fran@neurotrauma.net

**Experiencia profesional relacionada con el proyecto:** Asistencia al paciente traumático (leve, moderado y grave) desde hace más de 10 años. Miembro de la UNINN y colaborador en todos los estudios que desarrolla esta unidad de investigación de forma continuada.

### **Marian Vidal**

#### **Formación académica**

- Licenciada en Biología por la Universidad de Barcelona
- Máster en Biología Molecular y Celular por la Universidad Piere et Marie Curie de París
- Máster en Biología del Desarrollo y Genética por la Universidad de Barcelona

#### **Datos de contacto**

Teléfono: 934893512

E-mail: mvidal@neurotrauma.net

### **Experiencia profesional relacionada con el proyecto:**

Experiencia laboral en el desarrollo de las siguientes técnicas: Recogida y procesado de muestras sanguíneas, genotipado, extracción de ADN y desarrollo de técnicas de inmunoensayo enzimático.

### **Noelia Montoya**

#### **Formación académica**

- Técnico Especialista de Laboratorio Químico (F.P II) I.E.S Provençana, Hospitalet de Llobregat (Barcelona) 1999
- Técnico Auxiliar de Laboratorio Químico (F.P I) C.E Joan XXIII, Hospitalet de Llobregat (Barcelona) 1994

#### **Datos personales**

Teléfono: 934893512

E-mail: montoya@neurotrauma.net

### **Experiencia profesional relacionada con el proyecto:**

Experiencia laboral en el desarrollo de las siguientes técnicas: recogida y procesado de muestras sanguíneas, desarrollo de técnicas inmunoensayo enzimático del tipo ELISA (ELISA simple y multiplex).

## Índice

	Página
I. RESUMEN.....	6
II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	6
III. OBJETIVOS .....	8
IV. PARTICIPANTES Y METODOLOGÍA.....	9
V. RESULTADOS .....	12
VI. DISCUSIÓN .....	16
VII. CONCLUSIONES .....	18
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	19

## I. RESUMEN (OBJETO Y ALCANCE)

En la última década, múltiples estudios han objetivado que el Traumatismo Craneoencefálico Leve (TCE-L) puede tener repercusiones cognitivas y funcionales persistentes, incluso en ausencia de signos objetivos de lesión encefálica. No obstante, las variables clínicas tradicionales no se han mostrado útiles para identificar a aquellos pacientes que acaban teniendo secuelas más importantes o duraderas.

El objetivo general del presente estudio ha sido caracterizar, desde una perspectiva multifacética, el estado agudo de pacientes con un TCE-L y relacionar una serie de marcadores tempranos con las alteraciones neuropsicológicas secundarias, manifiestas a una o dos semanas después del traumatismo. En este estudio se ha pretendido confirmar que un porcentaje no despreciable de pacientes con un TCE-L presenta secuelas cognitivas y conductuales que son detectables mediante una exploración detallada, incluso en ausencia de quejas subjetivas. Asimismo, con la intención de identificar posibles predictores de una recuperación temprana, se ha analizado la relación entre el perfil neuropsicológico de los pacientes y distintas características clínicas, así como factores neurorradiológicos y biomarcadores serológicos.

La población de referencia para este estudio piloto la constituyen los pacientes afectados de un TCE-L que fueron valorados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) de forma prospectiva, en el transcurso de un año. En total, de una serie de 1144 pacientes evaluados consecutivamente se han reclutado 46 (4%). Todos los participantes han sido adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años, castellano- y/o catalanoparlantes, sin patologías neurológicas o psiquiátricas conocidas, que acudieron al hospital en las primeras 24h del traumatismo. Siguiendo un diseño de caso-control, se reclutaron voluntarios sanos de las mismas características para formar el grupo de referencia.

Para identificar la presencia de lesión encefálica asociada al TCE-L y cuantificar su intensidad se han empleado dos estrategias: técnicas de neuroimagen sensibles al daño axonal difuso y estimaciones de la carga lesional mediante un panel de biomarcadores (BMs) sanguíneos específicos de lesión encefálica.

En el grupo de pacientes estudiados, los resultados muestran que la memoria y el aprendizaje verbal son unas de las funciones más vulnerables frente al TCE-L. Un porcentaje no despreciable de pacientes con una exploración neurorradiológica tomográfica normal presenta alteraciones estructurales del tipo de lesión axonal difusa o microsangrados, que han sido identificados mediante la resonancia magnética (RM). Además, la expresión de S100 $\beta$  y VEGF-A está aumentada en estos pacientes en las primeras 24h del TCE-L en comparación con los

niveles esperados en la población de referencia. Sin embargo, los perfiles de expresión deberían ser estudiados con mayor profundidad para entender su relevancia fisiopatológica y clínica. A pesar de tener un tamaño muestral reducido y limitar la duración del seguimiento clínico a dos semanas, estos resultados presentan una imagen global –cognitiva, radiológica y metabólica– a considerar en futuros estudios hospitalarios sobre la relación entre la presentación aguda del TCE-L y su curso.

## II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El traumatismo craneoencefálico constituye un problema de elevada prevalencia, tanto en las sociedades industrializadas como en países en vías de desarrollo(1), con una incidencia estimada entre 150 y 250 casos al año por cada 100 000 habitantes. Un 10% de los TCE son graves (puntuación en la Escala de Coma de Glasgow [ECG]  $\leq 8$ ), un 10% moderados (puntuación en la ECG entre 9 y 13) y un 80% de los afectados presentan un TCE-L(2).

El TCE-L es un tema de interés público y mediático creciente, a raíz del debate creado alrededor de dos grupos sociales muy expuestos a este tipo de accidentes: los militares en combate (sobre todo de las guerras de Iraq y Afganistán) y los deportistas de juegos de contacto(3). Tradicionalmente, el estudio del TCE-L ha sido en gran parte relegado por la creencia de que es un síndrome esencialmente reversible, sin patología detectable y con poca o ninguna secuela, pero los estudios científicos y los testimonios públicos que la cuestionen son cada vez más numerosos. En contexto hospitalario, los protocolos habituales de manejo de los pacientes que han presentado un TCE-L consideran el alta hospitalaria cuando estos pacientes presentan una TC cerebral sin alteraciones visibles. En estos pacientes casi nunca se realiza un seguimiento clínico a largo plazo o se hace por temas estrictamente médico-legales. Sin embargo, hay evidencia reciente de que un 25% de los TCE-L con TC normal presentan alteraciones significativas en la RM cerebral(4).

### VISIÓN ACTUAL SOBRE LAS REPERCUSIONES DEL TCE-L. ¿UN TRAUMATISMO “BANAL”?

A parte de la puntuación en la ECG (14 y 15), los criterios diagnósticos que definen tradicionalmente el TCE-L son la pérdida de conciencia –que debe ser inferior a 30 minutos– y la duración de la amnesia postraumática (<24h), delimitando lo que se conoce como síndrome de Conmoción Cerebral Recuperada (CCR). Sin embargo, estos acontecimientos desencadenan respuestas altamente variables en los pacientes afectados. Las personas que han sufrido un TCE-L pueden quedar

asintomáticas o presentar secuelas cognitivas de gravedad variable, alteraciones de la personalidad y/o del estado de ánimo. Los síntomas inmediatos después de un TCE-L incluyen cefaleas, mareos, náuseas y signos objetivos como inestabilidad de la marcha, irritabilidad, dificultades de memoria o poca capacidad de concentración. A pesar de que en la mayoría de los casos la recuperación es espontánea y completa, hasta la fecha no hay evidencia clínica sobre cómo manejar aquellos pacientes que no mejoran espontáneamente. Es característico que hasta una semana después del traumatismo el 50% de los pacientes presente algún tipo de síntoma clínico. Tres meses después, aproximadamente un 30% de los afectados sigue sin recuperarse *ad integrum*(5), presentando lo que se conoce como un Síndrome Postconmocional (SPC)(6). Se han descrito ciertos criterios específicos para el SPC, pero en la rutina asistencial el término se utiliza a menudo para pacientes con cualquier síntoma residual. Esta discrepancia fue confirmada por Ingebrigsten y cols, que encontraron que, 3 meses después del TCE-L, el 62% de los pacientes aún presentaba uno o más síntomas postconmocionales, aunque únicamente el 40% cumplía los criterios del ICD-9 para SPC(7).

En un estudio americano reciente (TRACK-TBI), en el cual se examinaron prospectivamente 375 de pacientes a los 3, 6 y 12 meses después de haber padecido un TCE-L, se presentan datos alarmantes sobre la sintomatología postconmocional crónica, la pérdida de satisfacción vital y el estado funcional de estos pacientes. Tanto a los 6 como a los 12 meses post-TCE, el 82% de los pacientes examinados informaron de la presencia de al menos un síntoma de SPC y en más de 40% de los casos la satisfacción vital se había reducido significativamente. Un año después del TCE-L, el 22,4% aún presentaban algún tipo de discapacidad funcional –con una puntuación en la Escala Ampliada de Resultados de Glasgow inferior a 7 (8).

### ¿A QUÉ SE DEBE LA PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS DESPUÉS DE UN TCE-L?

A pesar de los avances en las técnicas de identificación del daño cerebral, la mayoría de los estudios reconoce la existencia de un porcentaje de personas que presenta síntomas persistentes y discapacitantes en ausencia de alteraciones evidentes en las pruebas de neuroimagen. Por ello, muchos autores se inclinan a considerar que la lesión cerebral no es la explicación de las alteraciones a largo plazo después de un TCE-L. En cambio, estos problemas podrían ser causados por una serie de condiciones como rasgos de personalidad, enfermedades mentales o sistémicas preexistentes, comorbilidad asociada (dolor crónico, trastornos ansioso-depresivos, etc.), factores sociopsicológicos y la implicación del paciente en algún tipo de reclamación o demanda judicial(9). Este último escenario justifica porque a menudo

se cuestiona la fiabilidad de los resultados cuando los pacientes buscan algún tipo de compensación económica para las supuestas secuelas.

El interés para la comorbilidad entre el TCE y la patología afectiva ha aumentado como consecuencia de las lesiones de militares en combate en las guerras de Afganistán e Iraq. Algunos síntomas –tradicionalmente incluidos dentro del trastorno por estrés posttraumático– están presentes en el 40% de los militares que han sufrido un TCE-L. Asimismo, en civiles, alrededor del 40% de los pacientes con TCE-L sufren más de dos cuadros psiquiátricos durante su recuperación. La sintomatología ansioso-depresiva es la más frecuente (ansiedad entre 10-70% y depresión mayor entre 25-50%)(1). No obstante, es difícil distinguir cuando la sintomatología cognitivo-conductual se ve potenciada por trastornos psiquiátricos preexistentes y cuáles son los síntomas psiquiátricos desencadenados por el TCE(10).

### REPERCUSIONES NEUROPSICOLÓGICAS DEL TCE-L Y UTILIDAD DE LA RM

En las consecuencias neuropsicológicas del TCE-L se han descrito secuelas más marcadas en la velocidad de procesamiento de la información, atención y memoria(10–16). A pesar de que el TCE puede alterar casi cualquier aspecto del funcionamiento cerebral, posiblemente la afectación clave en los pacientes con TCE es la disfunción de los sistemas frontales. Esta perspectiva ha hecho que autores como Chen y D'Esposito (2010) (17) y Stuss (2011)(18) definan el TCE como un trastorno del control cognitivo. El control cognitivo es un concepto que expresa la habilidad para adecuar los pensamientos y las acciones a los objetivos. Se estudia en estrecha relación con el funcionamiento de los lóbulos frontales, especialmente de la corteza prefrontal, y con las denominadas funciones ejecutivas. Dentro de las funciones ejecutivas se incluyen varios procesos: iniciación, planificación, monitorización, inhibición, resistencia a la interferencia, memoria de trabajo, toma de decisiones, función multitarea (*multitasking*) y flexibilidad cognitiva, entre otros(16).

Una revisión sistemática reciente concluyó, en base a 21 artículos seleccionados, que la asociación entre el TCE-L y los déficits cognitivos en las primeras 2 semanas es un hallazgo consistente(15). Para este periodo de seguimiento, existe la evidencia, aunque limitada, de que la pérdida de conciencia se asocia a una peor velocidad de procesamiento. En cuanto al estado cognitivo a largo plazo, existen dos estudios de cohorte de fase 2 que observaron alteraciones cognitivas que persistían hasta 3 o 6 meses después del traumatismo. Además, Heitger y cols. (2006) informaron en un estudio longitudinal de que el déficit de memoria verbal identificado una semana después del TCE-L se mantiene hasta los 3 y 6 meses; en cambio el enlentecimiento psicomotor se resuelve durante el primer trimestre(19).

Según los paradigmas clásicos que conciernen al TCE moderado y grave, la gran mayoría de las alteraciones neuropsicológicas se pueden explicar por la localización de las lesiones cerebrales(20). Incluso en la ausencia de lesiones focales, las disfunciones asociadas pueden ser provocadas por la desconexión de las diversas estructuras anatómicas implicadas (lesión axonal difusa – LAD–), que explicarían la persistencia de los síntomas a pesar de la ausencia de lesiones detectables por las técnicas convencionales de neuroimagen(5). Para mejorar el diagnóstico, los protocolos más recientes avalan la necesidad de documentar los cambios post-TCE con varios procedimientos de RM avanzada(21). La imagen por tensor de difusión (DTI) sirve sobre todo para cuantificar alteraciones de la sustancia blanca y la espectroscopia por resonancia magnética (MRS) es capaz de identificar alteraciones metabólicas. Mediante DTI, Kraus et al. (2007) comprobaron que la reducción en la integración de distintas estructuras de la sustancia blanca se asocia a peores rendimientos en medidas de atención, memoria y funciones ejecutivas(22). La revisión de la aplicación del DTI al TCE-L también confirma su utilidad en evaluaciones a largo plazo y sugiere el gran potencial de esta técnica para predecir el resultado clínico(23). No obstante, la visualización por la ponderación de la susceptibilidad de los tejidos (SWI) es la técnica que permite claramente una interpretación individualizada. Al ser extremadamente sensible a elementos paramagnéticos, como la sangre venosa y los depósitos de hierro, resulta especialmente útil en la identificación de las microhemorragias. Así pues, en el TCE-L la SWI aporta información sobre las lesiones traumáticas mediante la discriminación del microsangrado puntiforme que se asocia a LAD. En 2003, en un estudio con TCE pediátrico identificaron mediante SWI 6 veces más lesiones axonales hemorrágicas que por imágenes de RM convencional potenciadas en T2\*(24). A pesar de que el volumen total de las lesiones en SWI se correlaciona con los indicadores clínicos de severidad(25), no se ha establecido una relación clara entre la presencia de lesiones radiológicas y la recuperación cognitiva posttraumática. Existen varios estudios que seleccionan los pacientes con TCE-L en función de presentar anomalías en las pruebas de CT/RM y observan que en ciertas funciones como la memoria verbal los hallazgos neurorradiológicos se asocian a peores resultados. Sin embargo, los autores concluyen que no hay una diferencias clara entre los dos grupos debido a que la gran mayoría de las funciones evaluadas son comparables(26).

### SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN AUSENCIA DE LESIONES EN LA TC CEREBRAL. EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES ENCEFÁLICOS

Los pacientes con un TCE presentan una serie de lesiones que ocurren de forma inmediata al accidente (primarias) y otras que pueden desarrollarse de forma diferida (secundarias). Entre estas últimas se encuentran, entre

otras, la hipertensión intracraneal, el edema, la hipoxia tisular cerebral y la neuroinflamación. Estos fenómenos, no detectables a partir de la exploración neurológica o de neuroimagen, tienen repercusiones celulares y moleculares. El desarrollo de las técnicas de genética y proteómica facilitan la inclusión de paneles de BMs, detectados en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo, que permitirían aclarar la intensidad e implicación de cada proceso. En este contexto, la determinación de un panel de BMs de origen encefálico podría utilizarse para establecer la magnitud de la lesión cerebral y facilitar la identificación precoz de determinados procesos, controlar la respuesta del paciente al tratamiento y ofrecer información pronóstica.

Las lesiones cerebrales agudas comportan alteraciones funcionales o estructurales de las células gliales y de las neuronas. Por ello, los marcadores de lesión cerebral más estudiados provienen de estas poblaciones celulares y son: *neuron specific enolase* (NSE) para neuronas, proteína S100β para glía y *myelin basic protein* (MBP) para axones. En general, se considera que estos BMs presentan una alta especificidad y una buena correlación con el pronóstico funcional(27). Sin embargo, la relevancia de NSE y MBP está siendo cuestionada de manera reiterada y se indica la necesidad de incorporar paneles más extensos(28). Para la identificación de BMs candidatos se puede recurrir al estudio de dos aspectos claves en el resultado de un TCE, la funcionalidad vascular (29) y la neuroinflamación(30), ya que el daño traumático induce una neurodegeneración apoptótica que se acompaña de una invasión del cerebro por mediadores inflamatorios. La interleuquina 1β (IL-1β) es una de las citoquinas más estudiadas en la respuesta al trauma cerebral, pero su relevancia clínica no ha sido aun clarificada debido a que en humanos es difícil de detectar y en los pocos estudios en los que se ha conseguido los resultados han sido muy heterogéneos. En la línea de la investigación vascular, se han estudiado, con resultados dispares, la proteína C reactiva (PCR) y otras proteínas involucradas en la angiogénesis: angiopoietina 2 (Ang2) y el factor de crecimiento endotelial vascular de tipo A (VEGF-A). Recientemente, en un estudio pionero se ha observado que los niveles de leptina –hormona reguladora de peso corporal y con un papel controvertido en la respuesta inflamatoria y la angiogénesis– predicen el resultado funcional a 6 meses después de un TCE, independientemente de otros factores de prognosis(31).

## III. OBJETIVOS

**Objetivo general:** Valorar la incidencia de alteraciones cognitivas en la fase aguda de un TCE-L y establecer la relación entre el perfil neuropsicológico objetivado con



factores clínicos, neurorradiológicos y determinados biomarcadores serológicos de los pacientes.

#### Objetivos específicos:

**O1.** Determinar la incidencia de secuelas cognitivas y conductuales en un grupo de pacientes que han sufrido un TCE-L, a corto plazo (<14 días).

**O2.** Analizar las concentraciones de BMs plasmáticos en pacientes con un TCE-L para objetivar la severidad de la lesión encefálica.

**O3.** Determinar la incidencia de lesiones estructurales mediante RM en un grupo de pacientes que han sufrido un TCE-L con una exploración tomográfica cerebral normal.

**O4.** Buscar correlaciones entre la afectación cognitivo-conductual, la neuroimagen, los BMs y las características premórbidas.

## IV. PARTICIPANTES Y METODOLOGÍA

### PACIENTES Y PARTICIPANTES SANOS

La población de referencia para este estudio la representan pacientes que acuden a la Unidad de Urgencias de Neurotraumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH). Para ser incluidos en este estudio, los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que se exponen a continuación:

#### Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Catalán y/o castellanoparlantes de lengua materna.
- Haber presentado dentro de las 24 horas previas a la inclusión en el estudio un TCE-L con una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 14 o 15.
- Haber presentado de forma concomitante al TCE-L una conmoción (con una pérdida transitoria de conciencia inferior a 30 minutos –verificada mediante la presencia de algún testigo– y/o asociada a vómitos, crisis comiciales, amnesia postraumática o síntomas postconmocionales intensos).
- Exploración neurológica normal.
- TC cerebral normal.

#### Criterios de exclusión

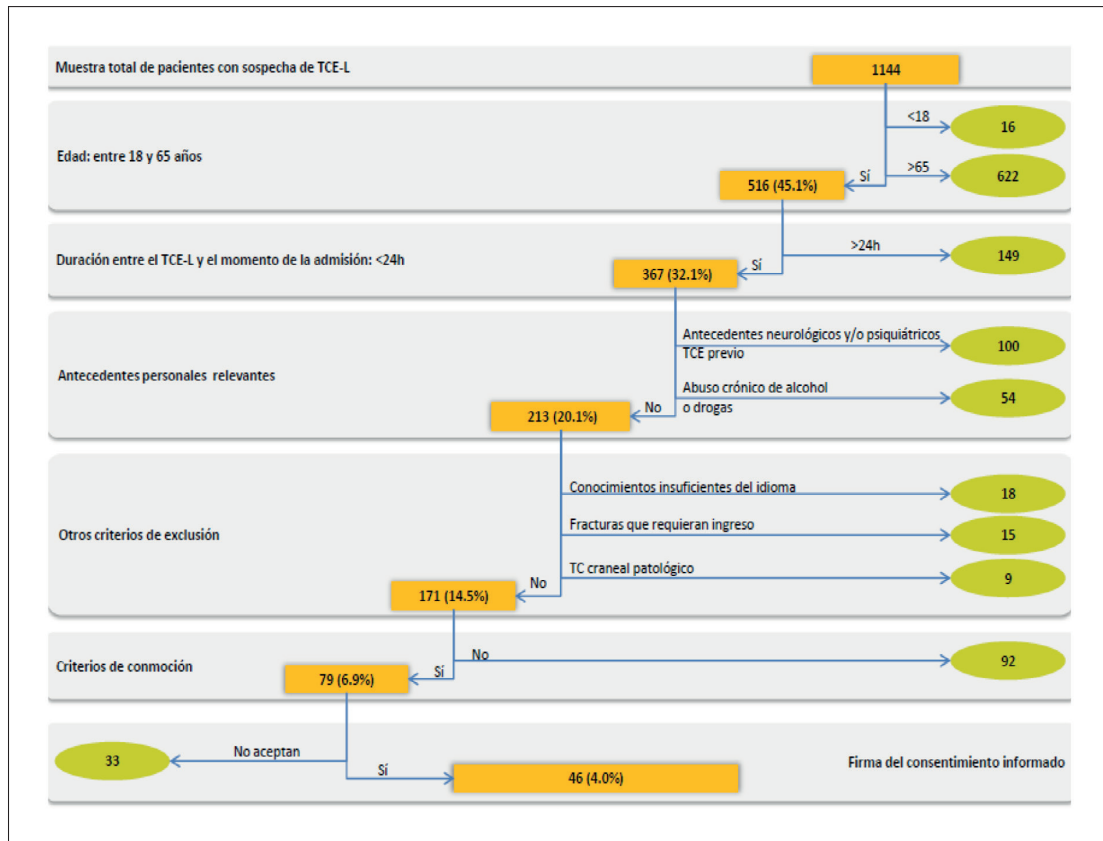
- TCE previo que hubiera requerido atención hospitalaria.
- Antecedentes de abuso crónico de sustancias psicoactivas.

- Enfermedad psiquiátrica o neurológica conocida.
- Enfermedad sistémica crónica con repercusiones conocidas para el funcionamiento cognitivo (insuficiencia renal, hepática, síndrome metabólico, etc.).
- Politraumatismo con un índice en la escala de severidad (ISS) superior a 6.

El grupo control fue constituido por voluntarios reclutados a partir de anuncios dirigidos a los acompañantes y familiares de los pacientes ingresados en el servicio de neurocirugía del HUVH. De las personas interesadas, se seleccionaron aquellas que cumplan los criterios de inclusión (a) y (b) y ninguno de los criterios de exclusión (1-4) antes mencionados.

Entre el 20 de abril de 2013 y el 20 de abril de 2014, el Servicio de Neurocirugía atendió una serie de 1144 pacientes con sospecha de TCE-L (**figura 1**). De ellos, se reclutaron un total de 46 pacientes mediante un circuito de inclusión de pacientes formado por dos cribajes. El primero lo realizaba el enfermero/a de triaje y tenía la finalidad de comprobar la mayoría de los criterios de exclusión. En el segundo, el médico colaborador de neurocirugía descartaba aquellos pacientes que no cumplían criterios de TCE-L, sino que acudían a urgencias por traumatismos faciales, caídas por lipotimias o síncope sin haber sufrido una conmoción, etc. A los pacientes que cumplían todos los requisitos se les proponía la participación en el estudio y se les explicaban los procedimientos. En todos los pacientes incluidos se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

La muestra total de pacientes con una sospecha de TCE-L fue de 1144 pacientes, 526 varones y 627 mujeres, con una media de edad de 61,9 ( $\pm 23,6$ ) años. De estos pacientes, 516 (45,1%) tenían una edad comprendida entre 18 y 65 años (media 40,2  $\pm$  14,2 años), entre los cuales había un 60,3% de varones (311 de 516). De todos los participantes con la edad adecuada, 367 habían acudido al hospital en las primeras 24h después del accidente. (Es importante comentar que este criterio se ha modificado a la mitad del periodo de reclutamiento, debido a la dificultad de incluir pacientes en la ventana temporal establecida inicialmente; por ello, este porcentaje representa pacientes que entre abril y septiembre de 2013 acudieron en las primeras 12h y en las primeras 24 durante los meses restantes). A su vez, sólo 225 de ellos no tenían antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica o historia de otro TCE. Además, 54 de ellos informaron abuso crónico de alcohol o drogas, 18 se excluyeron por barrera idiomática y 15 por haber sufrido un politrauma con fracturas que requirieron ingreso. En otros 9 casos se identificaron mediante la TC lesiones agudas o alguna anomalía cerebral sin relación con el TCE-L. De los 171 pacientes que no cumplían ningún criterio de exclusión, se confirmó la existencia de un TCE-L mediante el cribaje de neurocirugía en 79 casos (46,2% de los potencialmente valorables). Finalmente, 58,2%



**Fig.1.** Resumen del algoritmo de selección de pacientes que acudieron a Urgencias de Neurotraumatología del HUVH con la sospecha de un TCE-L. Los porcentajes se refieren al número total de pacientes.

de los pacientes a los que se les propuso colaborar en nuestro estudio (46 de 79) aceptó todos los procedimientos del mismo y firmó el consentimiento informado.

Durante la primera visita de seguimiento, la neuropsicóloga a cargo del proyecto realizó una entrevista detallada sobre los antecedentes personales de los pacientes y sus historias clínicas y estado sociocultural actual. A raíz de esta nueva información, que no había surgido en la evaluación aguda, se excluyeron 4 participantes más: 1 participante padecía una enfermedad dermatológica autoinmune resistente en tratamiento con quimioterapia; 1 participante confirmó una historia remota de sintomatología psiquiátrica (episodios recurrentes de agorafobia con ataques de pánico). Por último, dos participantes adicionales informaron que habían padecido un traumatismo craneal en la infancia, sin que lo hubieran mencionado en la entrevista inicial: uno asociado a un traumatismo ocular con repercusiones en su agudeza visual actual y otro que requirió monitorizaciones de seguimiento por EEG; por estas características, en ausencia de informes médicos sobre las lesiones no se podía descartar la posibilidad de haber presentado un TCE con conmoción cerebral.

## PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

Todos los pacientes y los participantes en el grupo control firmaron el consentimiento informado aceptado por

el CEIC de nuestra institución (PR-AG-47-2013). La evaluación neuropsicológica fue el instrumento esencial de este estudio y se realizó preferiblemente en la primera semana después del TCE-L. Los estudios del funcionamiento neuropsicológico se completaron con estudios serológicos y neurorradiológicos.

### 1. Evaluación estandarizada de la conmoción (SCAT2)

Durante su estancia en las Urgencias de Neurotraumatología, los pacientes se evaluaron mediante la prueba *Standardized Concussion Assessment Tool Second Edition* (SCAT-2, (32)). Este instrumento constituye una prueba de evaluación estandarizada diseñada para medir los efectos agudos de las conmociones en contexto deportivo. Se compone de un cuestionario de síntomas postconmocionales, de una valoración de signos físicos (pérdida de conciencia confirmada por testigos y pérdida de equilibrio), la puntuación en la ECG, una evaluación del equilibrio y de la coordinación y una valoración cognitiva. El componente cognitivo es el *Standardized Assessment of Concussion* (SAC, (33)), que incluye la evaluación de la orientación temporal, memoria –inmediata y diferida– y concentración. Debido a su estructura polifacética y a su brevedad, en un estudio reciente se ha comprobado que el SCAT-2 es también útil en el contexto hospitalario(34). Las puntuaciones máximas son de 30 puntos para el SAC y 100 puntos para el SCAT-2 total.

## 2. Valoración neuropsicológica

En conformidad con el objetivo general del presente estudio, se empleó una batería neuropsicológica específica formada por pruebas de valoración de la atención, memoria, velocidad del procesamiento de la información y funciones ejecutivas complejas (para un listado completo, véase **tabla I**). Para cada prueba, se escogieron como variables de interés las puntuaciones directas ofrecidas por el manual de corrección y también varios índices compuestos en conformidad con las recomendaciones de la literatura (por ejemplo, unos índices suplementarios para *Trails Making Test* y para el Test de Stroop, para descartar el efecto de la velocidad de procesamiento en la valoración de la funciones ejecutivas). Además, los pacientes respondieron a un cuestionario de sintomatología ansioso-depresiva (HAD, (35)) debido al potencial que estas alteraciones tienen en artefactuar los perfiles cognitivos.

Durante esta visita de seguimiento, los pacientes se volvieron a evaluar mediante el SCAT-2. La exploración cognitiva completa tenía una duración aproximada de 120 minutos, e incluía un periodo de 5-10 minutos de descanso si la persona lo necesitaba. Estos estudios se llevaron a cabo por la colaboradora específicamente formada en neuropsicología (VC, becaria a cargo del proyecto, con la colaboración de una segunda neuropsicóloga AR perteneciente a la UNINN).

## 3. Identificación de biomarcadores serológicos específicos de lesión encefálica

A todos los participantes en el estudio se les extrajeron muestras de sangre venosa para la determinación de las siguientes proteínas: S100 $\beta$ , IL-1  $\beta$ , Ang2, Lep, VEGF-A, PCR y el factor de von Willebrand (vWF). La sangre se recogió en un tubo de un volumen máximo de 4 mL que contenía Sílica. El suero se separó por centrifugación a 4000 rpm durante 5 minutos y se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su análisis.

Los niveles de S100 $\beta$  se determinaron mediante *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) siguiendo las instrucciones facilitadas por la casa comercial (Human

S100B ELISA, Millipore, Billerica, MA), a una absorbancia de 450nm.

Para el análisis de las demás proteínas, se utilizaron tres kits ELISA multiplex: 1) para la determinación de PCR y vWF (Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 3, Millipore, MA, USA), 2) Ang-2, Lep y VEGF-A (Human Angiogenesis/Growth Factor Magnetic Bead Panel 1, Millipore, MA, USA) y 3) IL1- $\beta$  (Human Cytokine/Chemokine, Millipore, MA, USA). Un analizador Magpix (Millipore, MA, USA) con software Milliplex xPONENT (Millipore, Billerica, MA) se utilizó para la recogida de datos.

Todas las muestras que se recogieron en este estudio están asociadas a una colección inscrita en el Registro Nacional de Colecciones de Muestras y Biobancos con el número de referencia c. 0002524

## 4. Evaluación neurorradiológica mediante Resonancia Magnética (RM)

Las exploraciones neurorradiológicas mediante técnicas de RM se realizaron en un equipo SIEMENS Magnetom TrioTim syngo 3-Tesla, en el Centro para el Diagnóstico por Imagen del *Hospital Clínic de Barcelona*. Para cada sujeto, se obtuvo una imagen estructural en T1, axial, de alta resolución (*3D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*, MP-RAGE), además de secuencias mediante los protocolos *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) y de gradiente echo en T2. Para la identificación de microsangrados se adquirieron secuencias de *Susceptibility Weighting Imaging* (SWI). Para el análisis de las diferentes secuencias obtenidas en las RMs, todas las imágenes se revisaron para la identificación de artefactos específicos o de movimiento excesivo. El orden de las secuencias fue el mismo para todos los participantes y las exploraciones se realizaron a menos de 14 días desde el TCE-L. Cuando hubo varios participantes elegibles para la RM, se escogieron aquellos casos que habían padecido el TCE-L en la fecha más cercana a dicha prueba. Todas las imágenes han sido interpretadas por el *Centro de Diagnóstico por la Imagen* del Hospital Clínic de Barcelona, bajo la supervisión directa de NB,

**Tabla I.** Pruebas de la batería de evaluación neuropsicológica

Objetivo de su aplicación	Nombre de la prueba
<b>Memoria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de aprendizaje verbal auditorio de Rey</li> <li>• <i>Brief Visual Memory Test- Revised</i></li> </ul>
<b>Atención y velocidad de procesamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trail MakingTest A</i></li> <li>• <i>Conner's Continuous Performance Test-II</i></li> <li>• Subtest <i>Clave de números</i> de la WAIS-III</li> <li>• Subtest <i>Búsqueda de símbolos</i> de la WAIS-III</li> <li>• Subtest <i>Dígitos</i> de la WAIS-III</li> </ul>
<b>Funciones ejecutivas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Controlled Oral Word Association Test</i>: fluencias fonética y semántica</li> <li>• <i>Trail MakingTest B</i></li> <li>• Stroop- Test de palabras y colores</li> <li>• Subtest <i>Letras y números</i> de la WAIS-III</li> </ul>
<b>Visuoconstrucción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtest <i>Cubos</i> de la WAIS-III</li> </ul>

WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, 3<sup>ra</sup> edición.

consultora experta en neurorradiología y colaboradora externa al proyecto.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de todas las variables se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (versión 22, SPSS, Chicago, Illinois, USA). La distribución normal o no normal de las variables se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk. No obstante, debido al tamaño muestral, para comparar y medir la posible asociación entre las diferentes variables de respuesta recogidas se utilizaron la correlación de Spearman y el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Las decisiones estadísticas se realizaron tomando como nivel de significación el valor 0,05.

## V. RESULTADOS

De los 42 pacientes que aceptaron formar parte del presente estudio, no todos realizaron todas las exploraciones inicialmente previstas. Seis (13,04%) no acudieron a ninguna de las visitas de seguimiento, por lo tanto sólo se dispone de la muestra sanguínea –lo que permite su inclusión en la identificación de biomarcadores séricos– y, algunos de ellos, en el análisis de la evaluación cognitiva y de los síntomas postconmocionales que se realizó en Urgencias de Neurotraumatología mediante el SCAT2.

### 1. APLICACIÓN DEL SCAT2 Y SINTOMATOLOGÍA ANSIOSO-DEPRESIVA

La **tabla II** muestra los resultados del grupo de pacientes con TCE-L que se exploró con el SCAT2 en dos ocasiones, durante su estancia en Urgencias y coincidiendo con la visita de seguimiento, junto con las puntuaciones obtenidas por el grupo control.

Como era esperable, a pocas horas después del TCE-L, los pacientes presentaron un número significativamente mayor de síntomas que los participantes sanos ( $z=-3,67$ ,  $p<,001$ ); la gravedad de los mismos fue claramente superior en el grupo de pacientes ( $z=-3,79$ ,  $p<,001$ ).

Asimismo, el indicador global marca una diferencia significativa entre los dos grupos ( $z=-2,98$ ,  $p=,003$ )

En cuanto al estado neurocognitivo que presentaron los pacientes a varios días después del TCE-L, el número y la gravedad de los síntomas así como la variable total del SCAT2 seguía indicando niveles significativamente peores que el grupo de referencia ( $z=-3,18$ ,  $p=,001$ ;  $z=-2,49$ ,  $p=,013$ ;  $z=-2,28$ ,  $p=,022$ , respectivamente). En cambio, en base a los resultados del cuestionario específico para síntomas de depresión y ansiedad HAD, no hay diferencias significativas entre los dos grupos (para la subescala de ansiedad,  $z=-,472$ ,  $p=,637$  y para la subescala de depresión  $z=-,789$ ,  $p=,430$ )

### 2. RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

Para la descripción del perfil neuropsicológico, se examinaron un total de 34 pacientes y 16 participantes sanos (**tabla III**). Los pacientes se evaluaron en su mayoría durante la primera semana después del TCE-L (mediana de días 5, rango intercuartil –RIC– de 4, rango 2-13).

Para la elección de las pruebas, se han seguido las recomendaciones de una de las guías más recientes y reconocidas en la evaluación específica del TCE, realizada por el grupo para *Core Data Elements* del NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, EEUU)(36)(37).

En la **tabla IV** se incluyen las pruebas declaradas por el CDE-NINDS esenciales en la evaluación del TCE. Esta tabla muestra las puntuaciones obtenidas por los dos grupos, así como se indica el estadístico de la comparación y el nivel de significación resultados del test de Mann-Whitney. El tamaño muestral varió entre tests, dado que 3 de los pacientes habían sufrido un politrauma leve que les afectaba la extremidad superior dominante, lo que imposibilitó la aplicación de algunas pruebas que requerían la escritura o el dibujo.

La prueba que mejor permite discriminar entre los dos grupos es la *Lista de aprendizaje verbal de Rey*. El rendimiento de los pacientes en la prueba de memoria verbal a largo plazo fue significativamente inferior que el observado en el grupo control. Además, se observa que la

**Tabla II.** Evaluación longitudinal del SCAT2 en el grupo de TCE-L y resultados en el grupo control

	TCE-L				Controles (n=16)	
	<24h (n=40)		<14días <sup>1</sup> (n=34)		Mediana (RIC)	Rango
	Mediana (RIC)	Rango	Mediana (RIC)	Rango		
<b>Nº de síntomas</b>	8 (6)	0 - 17	7 (10)	0 - 20	3 (4)	0 - 11
<b>Gravedad de las síntomas</b>	19 (29)	0 - 71	9 (36)	0 - 68	5,5 (11)	0 - 31
<b>SAC</b>	25 (3)	20 - 30	25 (4)	17 - 29	22,5 (5)	22 - 30
<b>SCAT2<sup>2</sup></b>	79 (16)	46 - 94	81 (13)	55-93	86 (11)	75 - 96

<sup>1</sup> Estas evaluaciones se han realizado a una mediana de 5 días después del TCE-L (RIC 4, rango 2-13).

<sup>2</sup> No se puede calcular en los casos en los que no se ha aplicado la evaluación del equilibrio. Los valores corresponden a n=35 de pacientes en la exploración aguda y a n=31 en la exploración de seguimiento.

**Tabla III.** Descriptores sociodemográficos y clínicos relevantes para los pacientes evaluados neuropsicológicamente y el grupo control

	TCE-L (n=34)	Controles (n=16)	Z (p)
<b>Sexo (H:M)</b>	22:12	10:6	,009 (.924) <sup>1</sup>
<b>Edad (años)</b>	35,82 ± 13,36	36,25 ± 13,01	-,040 (.968)
<b>Años de escolaridad</b>	14, RIC=4 (6-22)	13, RIC=7 (6-20)	-,402 (.688)
<b>Lateralidad</b> Diestro: Zurdo: Ambidiestro	30: 3: 1	16: 0: 0	-
<b>Pérdida de conciencia</b>	22 (34,70%)		
<b>Amnesia postraumática</b>	26 (76,47%)		
<b>ECG (15: 14)</b>	33:1		

<sup>1</sup> para la comparación de la distribución del sexo entre grupos se ha aplicado el test de Ji-Cuadrado  
**ECG:** Escala de Coma de Glasgow.

**Tabla IV.** Comparación entre los grupos de pacientes y controles de las principales variables en la evaluación cognitiva según el CDE-NINDS

	TCE-L			Controles (n=16)		Z (p)
	N	Mediana (RIC)	Rango	Mediana (RIC)	Rango	
<b>TMT A</b>	32	32,5 (19)	19 - 86	30 (10)	23 - 45	-1,566 (.117)
<b>TMT B</b>	29	65 (47)	34 - 143	60,5 (16)	43 - 150	-,463 (.644)
<b>Índice ejecutivo TMT<sup>1</sup></b>	29	1 (.82)	,36 - 2,59	1,17 (.83)	,32 - 3,5	-,135 (.892)
<b>Span auditivo verbal (1r ensayo)</b>	34	6 (1)	1 - 9	6 (3)	3 - 10	-,021 (.983)
<b>Aprendizaje verbal</b>	34	49 (11)	10 - 68	56,5 (12)	43 - 68	-1,855 (.064)
<b>Memoria verbal inmediata</b>	34	12 (5)	6 - 15	13,5 (5)	6 - 15	-1,911 (.056)
<b>Memoria verbal demorada</b>	34	11,5 (5)	5 - 15	14 (4)	8 - 15	-2,121 (.034)*
<b>Clave de números</b>	31	73 (25)	29 - 113	48,5 (34)	48 - 103	-1,404 (.160)
<b>Búsqueda de símbolos</b>	32	38,5 (11)	15 - 54	38,5 (13)	25 - 51	-,383 (.702)

<sup>1</sup> Este índice se ha calculado como (TMT B- TMT A)/ TMT A.  
 \* p<.05

capacidad de aprendizaje y la memoria verbal inmediata de los pacientes estaban por debajo del grupo de los controles, aunque estos déficits sólo tendían a la significación estadística (p= .064 y .056, respectivamente).

La **tabla V** resume otros resultados de la evaluación cognitiva. Parte de las pruebas aplicadas son consideradas suplementarias por la Guía CDE del NINDS: Stroop, COWAT, Dígitos y Letras y números (subtests de las baterías Wechsler de inteligencia) y el BMVT-R para la memoria visual. Otras, como el *Continuous Performance Test* de Connor (CPT, v5.2) fueron empleadas debido a su poder en evaluar funciones vulnerables ante un TCE. Concretamente, los pacientes obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores al grupo de control en dos tests: Dígitos y CPT, en el número de comisiones. Las dos variables informan sobre facetas de la atención y funciones ejecutivas (por el componente de memoria de trabajo y de inhibición, respectivamente).

Cabe destacar que al aplicar la corrección de Bonferroni, debido al gran número de variables a comparar, baja

el nivel de significación a p<.001 y ninguna de las diferencias encontradas anteriormente mantiene su validez estadística.

### 3. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES

En total, se recogieron muestras sanguíneas de 42 pacientes y 17 participantes sanos. Parte de las muestras almacenadas se han analizado mediante las técnicas adecuadas para cada proteína de interés. Los resultados se presentan en la **tabla VI** y en las **figuras 2 y 3**. Sin embargo, los resultados de la IL-1 $\beta$  no se han podido incluir puesto que los niveles de expresión se encontraron por debajo del umbral de detección del kit de análisis.

Aunque se debe interpretar con cautela debido a la representación muy reducida del grupo control, el análisis comparativo mediante el test de Mann-Whitney ha revelado en esta serie de pacientes con TCE-L unos valores de S100 $\beta$  y VEGF-A significativamente mayores (z=-3,651, p<.001 y z=-2,427, p<.001, respectivamente).

**Tabla V.** Comparación entre los grupos de pacientes y participantes sanos mediante la batería de evaluación neuropsicológica

	TCE-L			Controles (n=16)		Z (p)
	n	Mediana (RIC)	Rango	Mediana (RIC)	Rango	
<b>Span atencional</b>	34	6 (1)	4 - 9	6 (1)	4 - 9	-1,678 (,093)
<b>Span memoria de trabajo</b>	34	4 (2)	2 - 7	5 (2)	3 - 8	-1,877 (,061)
<b>Digitos</b>	34	14 (6)	7 - 23	16,5 (5)	10 - 23	-2,025 (,043)*
<b>Letras y números</b>	31	11 (4)	5 - 17	12 (3)	8 - 16	-,895 (,371)
<b>Cubos</b>	32	51 (23)	23 - 65	53 (19)	26 - 65	-,953 (,341)
<b>Memoria visual inmédiate</b>	32	6 (3)	1 - 11	5,5 (6)	0 - 11	-,530 (,596)
<b>Aprendizaje visual total</b>	32	25 (9)	7 - 33	27 (14)	7 - 34	-1,120 (,263)
<b>Memoria visual demorada</b>	32	10 (4)	3 - 12	11 (4)	4 - 12	-,704 (,482)
<b>Fluencia verbal semántica</b>	34	24 (8)	16 - 40	24 (9)	17 - 34	-,240 (,810)
<b>Fluencia verbal fonética</b>	34	43 (14)	23 - 59	43,50 (22)	24 - 80	-,042 (,967)
<b>P</b>	34	15,5 (5)	5 - 25	16,5 (9)	6 - 25	-,313 (,754)
<b>M</b>	34	14,5 (5)	5 - 21	13,5 (6)	4 - 26	-,397 (,692)
<b>R</b>	34	13,5 (4)	7 - 19	13,5 (8)	6 - 29	-,188 (,851)
<b>CPT Omisiones</b>	34	1 (3)	0 - 30	1 (4)	0 - 13	-,375 (,708)
<b>Comisiones</b>	34	14 (13)	2 - 31	10 (8)	1 - 26	-2,103 (,035)*
<b>Tiempo de reacción</b>	34	401,9 (86,7)	306,4 – 583,1	408,6 (84,5)	336,2 – 587,9	-,612 (,540)

\* p<.05

**Tabla VI.** Descripción de los BMs serológicos de los pacientes y del grupo de controles

	TCE-L			Controles		
	n	Mediana (RIC)	Rango	n	Mediana (RIC)	Rango
<b>S100β (pg/mL)</b>	27	32.57 (53,39)	8,29 - 192,11	6	12 (13,25)	5 - 40
<b>Lep (pg/mL)</b>	27	6062 (15445)	242 - 46860	6	4875,5 (13561,75)	467 - 37845
<b>VEGF-A (pg/mL)</b>	25	427 (213)	178 - 5143	6	113,5 (39,5)	109 - 192
<b>Ang-2 (pg/mL)</b>	27	1491 (1047)	349 - 3153	6	1561,5 (821,75)	1048 - 2121
<b>vWF (ng/mL)</b>	25	9400 (7400)	620 - 26000	4	12000 (900)	11200 - 12400
<b>PCR (ng/mL)</b>	25	2400 (6000)	400 - 106800	4	1800 (5200)	800 - 7600

Lep- leptina; VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor*; Ang – angiotensina; vWF- Factor von Willebrand; PCR- proteína C reactiva; RIC- rango intercuartil.

Todas las extracciones se realizaron dentro de las primeras 24h del TCE-L, coincidiendo con la evaluación clínica aguda mediante el SCAT2, con un margen de 45min. En este contexto, es de especial interés corroborar la sintomatología aguda de los pacientes, objetivada mediante el SCAT2, y los niveles de los biomarcadores. En la **figura 3**, se observa como los niveles muy elevados de leptina tienden a asociarse a un peor rendimiento cognitivo en la valoración aguda de los pacientes con un TCE-L (con una puntuación de SAC  $\leq 25$ ).

Ninguno de los demás BMs evaluados correlacionó significativamente con el valor del SAC.

#### 4. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA RM

Durante el periodo del presente proyecto, se realizaron 37 exploraciones de RM (20 pacientes y a 17 participantes control). La **tabla VII** muestra una visión global del este grupo de participantes, junto con algunas variables de los pacientes estudiados y de su estado inicial. Las exploraciones mediante RM se realizaron a una mediana de 6 días después del TCE-L (RIC 5,5, rango 1-13).

A pesar de que todas las imágenes neurorradiológicas obtenidas por TC a menos de 24 del TCE-L fueron normales, la RM objetivó lesiones sugestivas de lesión axonal difusa en 2 de los 20 pacientes evaluados (10%). De manera adicional, en otros 5 pacientes (25%) se objetivaron focos de alteraciones de la señal de etiología que podría ser traumática, aunque este hecho no pudo precisarse con certeza en todos los casos.

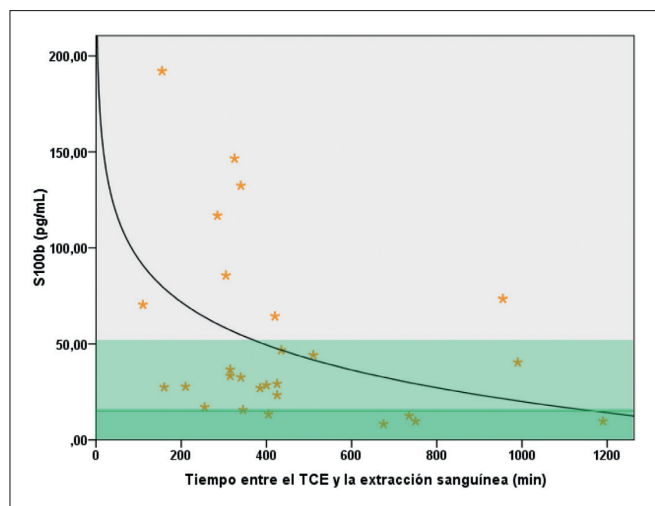


Fig. 2. Expresión de la proteína S100 $\beta$  en relación al tiempo del TCE-L al momento de la extracción. Los valores observados siguen una curva de regresión logarítmica ( $R^2= .150$ ,  $p=.046$ ). En la figura se han definido dos umbrales de referencia para los valores patológicos de la proteína S100B: 50 pg/mL, de acuerdo con las referencias clásicas (38,39) y 15 pg/mL, de acuerdo con los resultados de diversos estudios cognitivos(37)

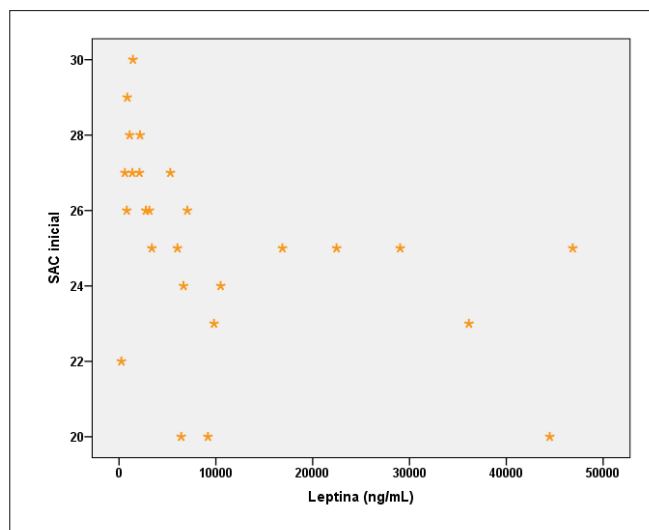


Fig. 3. Variación en la breve evaluación cognitiva aguda en función de la expresión de leptina.

Tabla VII. Características sociodemográficas, clínicas y neurorradiológicas de los pacientes evaluados mediante RM, ordenados por la puntuación del SAC

Nº	Edad/sexo	Tipo del TCE-L	Evaluación inicial (<24h)			Exploración RM	
			Nº síntomas	SAC	SCAT2	Hallazgos	Días post TCE-L
1	64/ M	Caída casual	15	20	67	Afectación de SB subcortical (Fazekas 2). Pequeño quiste de cisura coroidea.	3
2	26/ M	Accidente tráfico (motorista)	10	20	49	Pequeñas lesiones en SB subcortical izquierda, algunas con microsangrado, sugestivas de LAD.	11
3	43/ H	Caída de 3m	8	20	82	Pequeñas lesiones aisladas en sustancia blanca de escaso valor patológico, sin microsangrado	9
4	52/ H	Accidente laboral	15	20	62	Alguna pequeña lesión inespecífica en SB subcortical frontal	5
5	20/ H	Accidente deportivo	10	22	79	Sin nada notable	6
6	50/ H	Accidente de tráfico (ciclista)	2	23	86	Lesiones sugestivas de LAD de predominio frontal bilateral con microsangrados asociados	3
7	42/ M	Accidente de tráfico (motorista)	0	25	74	Pequeño microsangrado en hemiprotuberancia izquierda. Alteración de señal en SB periventricular (Fazekas 1).	4
8	30/ D	Caída casual	12	25	80	Sin nada notable	7
9	28/ H	Agresión	13	25	-*	"	3
10	56/ M	Caída de 2m	2	25	82	"	6
11	38/ H	Agresión	9	26	77	Único foco de microsangrado temporal posterior	4
12	27/ H	Accidente de tráfico (atropello)	8	26	82	Sin nada notable	3
13	22/ H	Agresión	1	26	74	"	6
14	27/ M	Accidente de tráfico (motorista)	8	27	88	"	9
15	24/ H	Accidente deportivo	7	27	84	"	1
16	46/ H	Accidente de tráfico (motorista)	6	27	86	Pequeñas lesiones inespecíficas en SB subcortical y periventricular, sin focos de microsangrado	12
17	18/ H	Accidente deportivo	9	27	84	Sin nada notable	13
18	19/ H	Accidente deportivo	7	28	83	"	7
19	30/ H	Accidente deportivo	7	29	-	"	2
20	24/ H	Accidente deportivo	4	30	94	"	6

SAC- Standardized Assessment of Concussion; SCAT2- Sport Concussion Assessment Tool version 2; SB- sustancia blanca.

\* en pacientes encamados no se aplicó la prueba de equilibrio y no se puede calcular la puntuación global del SCAT2.

## VI. DISCUSIÓN

De un grupo total de 1144 pacientes con el diagnóstico inicial de TCE-L valorados en la unidad de Neurotraumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron entre el 20 de abril de 2013 y el 20 de abril de 2014, 42 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio. Todos estos pacientes cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y fueron evaluados dentro de las primeras 24 horas del traumatismo, objetivándose que presentaban claros síntomas postconmocionales en el momento de la inclusión. Tanto en la fase aguda como una semana después del traumatismo, los pacientes evaluados presentaban alteraciones del estado neurocognitivo global en comparación con el grupo control. Los resultados de la valoración neuropsicológica indican que a medio plazo el estado cognitivo de estos pacientes sigue alterado y que presentan problemas de memoria y de atención ejecutiva. En relación a los biomarcadores analizados, se han objetivado niveles elevados de S100 $\beta$  y VEGF-A, así como una correlación entre los niveles de leptina y el estado cognitivo de estos pacientes en la fase aguda. A pesar de presentar una TC normal, los estudios de RM avanzada objetivaron que entre el 10-25% de los pacientes estudiados existen lesiones sugestivas de lesión axonal difusa.

### ASPECTOS A CONSIDERAR EN LA INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Uno de los resultados más llamativos del presente trabajo ha sido el elevado número de pacientes que acudieron al centro hospitalario con sospecha de TCE-L y que finalmente no fueron candidatos para el estudio. La edad fue el criterio de exclusión más frecuente. El 55% de las pacientes atendidos durante el año de desarrollo del proyecto fueron mayores de 65 años. Esta cifra es comparable con los hallazgos recientes sobre los cambios experimentados en los patrones epidemiológicos del TCE, ya que se ha observado que a nivel mundial se ha incrementado la edad de las personas que los presentan y las caídas han superado las cifras de accidentes de tráfico como causa principal del traumatismo(40). Los criterios de cribado aplicados, aunque elegidos con la intención de eliminar factores de confusión conocidos, redujeron el número potencial de participantes hasta el 6,9%. Por otra parte, sólo el 60% de los que cumplían los criterios de inclusión accedieron a participar de forma no remunerada en el estudio. De esta forma, el porcentaje de participación final se redujo al 4% de la muestra total. En un estudio publicado en 2013, Luoto y cols advertían sobre este hecho y afirmaban que muchos de los estudios hospitalarios que se dirigen a temas específicos de investigación sobre los TCE-L reclutan muestras que pueden ser sesgadas y que sus resultados no pueden generalizarse a toda la población de traumáticos(41).

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TCE-L

Respecto a la selección de pacientes, podrían discutirse los criterios diagnósticos utilizados en nuestro estudio para definir un TCE-L, dado que sólo se ajustan de forma parcial a los propuestos por la OMS en 2004(42). Las discrepancias se dirigen a la puntuación de los pacientes en la ECG y a que dentro de los criterios de la OMS los pacientes que presentan una TC anormal se consideran moderados, incluso cuando presentan lesiones que no requieren una intervención quirúrgica. No obstante, diversos autores señalan que la evolución de los pacientes con una puntuación de 13 en la ECG es más compatible con la de los TCE moderados que con la de los leves, en base a indicadores de mortalidad y complicaciones(43). En nuestro estudio, la exclusión de los pacientes cuya exploración tomográfica es patológica asegura una mejor homogeneidad de la muestra, puesto que en los pacientes con TC anormal se siguen protocolos de diagnóstico y seguimiento distintos. Por ello, nuestro estudio se centró específicamente en los pacientes con una puntuación de 14 o 15 en la ECG que no presentaran lesiones identificables en la TC cerebral. Considerando este aspecto, esta selección rigurosa de los pacientes permite estudiar la fisiopatología del TCE en el rango superior del continuo de la gravedad de esta patología.

### MARCADORES DE LESIÓN CEREBRAL EN EL TCE-L. EL VALOR DE LA CLÍNICA

Para profundizar en el estudio de porqué algunos pacientes presentan un SPC, es necesario mejorar la caracterización aguda del TCE-L. Los descriptores tradicionales como la presencia y la duración de la PDC y de la APT aportan información poco esclarecedora, ya que el conocimiento de su fisiopatología aún es limitado. Especialmente la APT es un síntoma cuya validez y poder predictivo se cuestionan ampliamente en el TCE-L, a pesar de ser un signo definitorio de la conmoción y un elemento crítico de la evaluación hospitalaria de rutina(34). Con la intención de ampliar la información clínica, en este estudio se realizó la evaluación aguda de los pacientes con un TCE-L mediante el SCAT-2. Los resultados obtenidos de su aplicación, tanto el día del traumatismo como una o dos semanas después, lo avalan como una herramienta útil en la monitorización estandarizada de la sintomatología postconmocional y en la cuantificación global del estado cognitivo de estos pacientes. No obstante, la evaluación de los síntomas clínicos –pérdida de conciencia y pérdida de equilibrio– es menos fiable que en su forma original de aplicación, dado que, a diferencia del contexto deportivo, en muchos casos se basa en información indirecta de pacientes o en relatos de testigos. Además, la prueba del equilibrio no se puede realizar en aquellos pacientes con contusiones en extremidades inferiores que dificulten la bipedestación. Aún así, este indicador varía mucho más en la población adulta



general que en los jóvenes deportistas: el 10% de una población canadiense sana y aproximadamente el 65% de un grupo control finlandés obtuvieron puntuaciones bajas en estas pruebas de equilibrio(34). Tomando esto en consideración, la relevancia de este subtest debería ser reconsiderada en futuros estudios que enfoquen todos los parámetros necesarios para la validación del SCAT-2 fuera del contexto deportivo.

Mediante el SCAT2, se ha observado que los pacientes siguen presentando un número elevado de síntomas postcomocionales a 1-2 semanas después del TCE-L. El número de estos síntomas no varía mucho con respecto a la fase aguda y, aunque no de forma estadísticamente significativa, su gravedad tiende a reducirse.

### BIOMARCADORES HEMÁTICOS EN EL TCE-L

En nuestro estudio hemos objetivado una correlación entre la concentración de leptina sérica en los pacientes con un TCE-L y la afectación cognitiva de los pacientes. La correlación entre la puntuación en el SAC y la expresión de leptina parece ser un indicador relevante para la caracterización del curso agudo del TCE-L, que no se podría haber realizado sin la implementación de indicadores cuantificables como los que ofrece el SCAT-2. El estado cognitivo, medido aquí por capacidad de concentración y memoria, depende del nivel premórbido del paciente y también de otros factores (presencia de dolor, medicación, distractores ambientales, etc.). A la vez, la leptina es una hormona vinculada estrechamente al porcentaje de grasa corporal, a la ingesta alimentaria reciente y variaciones normales relacionadas con el ritmo circadiano(31). Es evidente que en ausencia de un mejor control de estos factores, no se puede afirmar con rotundidad que los niveles elevados de leptina que hemos encontrado en nuestros pacientes se asocian a alteraciones cognitivas secundarias a un TCE-L. Sin embargo, hay que destacar que se trata del primer estudio que analiza la expresión de esta proteína en la población adulta con un TCE.

En nuestro grupo de pacientes, la expresión de S100 $\beta$  y de VEGF-A aparece aumentada durante las primeras 24h del traumatismo, en comparación con el grupo control y con los niveles de referencia indicados en la literatura. Sin embargo, el nivel de S100 $\beta$  y de VEGF-A no se asocia con el estado cognitivo de estos pacientes en el momento de la extracción sanguínea, lo que coincide con otros estudios, donde a pesar de identificar esta hiperexpresión no se han encontrado asociaciones con el resultado cognitivo o funcional(44). No obstante, es muy probable que, para una entidad tan compleja como es el TCE, un único BM no pueda reflejar el espectro de respuesta cerebral al insulto. Por lo tanto, cuando se amplía la serie de pacientes estudiados los resultados de la S100 $\beta$  y los de otras proteínas evaluadas deberían permitir elaborar índices compuestos, lo que permitiría

describir de forma más correcta los cambios fisiopatológicos desencadenados por un TCE-L.

### RESULTADOS DE LA VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los resultados de la evaluación neuropsicológica detallada realizada aportan argumentos a favor de que, durante las primeras semanas posteriores a un TCE-L, la capacidad de aprendizaje y la memoria se encuentran levemente alteradas en comparación con los hallazgos de un grupo de control cuidadosamente seleccionado para presentar características paralelas a las de los pacientes estudiados. Otros indicadores de atención, que incluyen también un componente ejecutivo puesto que requieren memoria de trabajo e inhibición, se añaden a los resultados que describen la presencia de déficits cognitivos complejos en este grupo de pacientes. Análisis posteriores deberían enfocar la persistencia de estas secuelas y su relación con los demás datos recogidos.

### TC NORMAL Y LESIONES EN SECUENCIAS ESPECÍFICAS DE LA RM

La secuencia SWI permitió la identificación de lesiones traumáticas estructurales en 10% de los pacientes que habían presentado una TC sin hallazgos patológicos relacionados con el traumatismo. De forma adicional, en un 25% de los pacientes estudiados se identificaron lesiones en la RM que no se visualizaron en la TC cerebral convencional. Sin embargo, en algunos casos la etiología de estas lesiones fue incierta. La identificación de estos biomarcadores estructurales de lesión cerebral regional, que aparecen en el momento agudo del TCE-L y persisten de forma indefinida, aporta información no solo de la severidad de la lesión sino también sobre qué sistemas neuroconductuales pueden haber sido afectados. De forma parecida a la rehabilitación de los pacientes con un accidente vascular isquémico, las pruebas de RM avanzada mejoran la comprensión de la distribución de la lesión encefálica y, en última instancia, permiten el desarrollo de estrategias de evaluación y tratamiento más efectivas.

## VII. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio confirman que, en contra de la creencia ampliamente extendida en el ámbito clínico, determinados TCE-L no deberían considerarse acontecimientos banales. En un porcentaje no despreciable de pacientes se han identificado mediante la RM alteraciones estructurales del tipo de lesión axonal difusa o microsangrados, a pesar de haberse objetivado una exploración neurorradiológica tomográfica normal. La evaluación neuropsicológica y la exploración de la sintomatología postconmocional aportan datos de que, tanto en el periodo agudo, como durante las primeras dos semanas después del TCE-L, estos pacientes presentan una serie de déficits en comparación con el grupo de control. En concreto, su capacidad de memoria verbal, junto con la inhibición psicomotora y la capacidad de concentración auditiva parecen ser las más vulnerables frente al TCE-L. Además, la expresión de las proteínas S100 $\beta$  y VEGF-A está aumentada en estos pacientes en las primeras 24h del TCE-L en comparación con los niveles esperados en la población de referencia, mientras que la expresión de leptina correlaciona con un indicador global de su estado cognitivo en la fase aguda.

El presente proyecto de investigación se ha diseñado como un estudio piloto y constituye una primera aproximación específica a una muestra hospitalaria española de TCE-L, valorados a partir de una perspectiva multifacética. El estudio ha combinado técnicas avanzadas de neuroimagen, análisis bioquímicos, pruebas de evaluación neuropsicológica e información clínica detallada. El objetivo global de este estudio, y del que se continúe a partir de este momento, es mejorar la caracterización de las lesiones encefálicas asociadas a un TCE-L e identificar factores que predigan una recuperación dificultada por secuelas cognitivas y síntomas postconmocionales persistentes en estos pacientes.

Dada la complejidad intrínseca al manejo del gran volumen de datos recogidos, los análisis llevados a cabo hasta la fecha no son definitivos. En primer lugar, no se han presentado datos sobre el estado neuropsicológico y funcional a los 3 meses después del TCE-L, ya que para varios pacientes la evaluación de seguimiento todavía está pendiente. En segundo lugar, un objetivo inicial del proyecto era la identificación de variantes genéticas que ayuden a discriminar los pacientes con más riesgo de sufrir secuelas persistentes. Debido a las particularidades del análisis genético, se ha aplazado la secuenciación de los genes de interés hasta aumentar en número de participantes y controles. Por último, los análisis séricos realizados sólo incluyen parte de las muestras procedentes de pacientes y un número muy reducido de participantes control. Por ello, los resultados obtenidos en los pacientes analizados hasta el momento actual deben ser ratificados a partir del estudio de una muestra más extensa de pacientes.

Los resultados de nuestro estudio remarcan la importancia de la selección cuidadosa de pacientes en el medio hospitalario y los problemas que surgen de este contexto de investigación. A pesar de las limitaciones ya mencionados, los datos radiológicos y séricos obtenidos ponen de manifiesto que la fisiopatología del TCE-L es un proceso muy poco entendido y completamente ignorado dentro del marco de la evaluación clínica rutinaria. Éste es el primer estudio con adultos que evalúa la expresión de leptina en relación al TCE. La evaluación estandarizada de la sintomatología postconmocional y neurocognitiva se presenta como una herramienta válida y, dadas las posibles asociaciones con la presencia de biomarcadores de lesión encefálica, su incorporación en la asistencia clínica debería ser considerada si nuestros datos se confirman en una serie más amplia de pacientes. Además, la identificación de déficits neuropsicológicos específicos permite personalizar el manejo de estos pacientes, aportando información útil para el profesional y que ayuda al paciente a entender las dificultades con las que se encuentra en sus actividades cotidianas.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Vaishnavi S, Rao V, Fann JR. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics*. junio de 2009;50(3):198-205.
2. Maas AI, Harrison-Felix CL, Menon D, Adelson PD, Balkin T, Bullock R, et al. Common data elements for traumatic brain injury: recommendations from the interagency working group on demographics and clinical assessment. *Arch Phys Med Rehabil*. noviembre de 2010;91(11):1641-9.
3. McCrory P, Johnston K, Meeuwisse W, Aubry M, Cantu R, Dvorak J, et al. Summary and agreement statement of the 2nd International Conference on Concussion in Sport, Prague 2004. *Br J Sports Med*. abril de 2005;39(4):196-204.
4. Yuh EL, Cooper SR, Mukherjee P, Yue JK, Lingsma H, Gordon W, et al. Diffusion Tensor Imaging for Outcome Prediction in Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. *J Neurotrauma*. 17 de abril de 2014;
5. Williams WH, Potter S, Ryland H. Mild traumatic brain injury and Postconcussion Syndrome: a neuropsychological perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. octubre de 2010;81(10):1116-22.
6. Prigatano GP, Gale SD. The current status of postconcussion syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. mayo de 2011;24(3):243-50.
7. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Marup-Jensen S, Attner E, Romner B. Quantification of post-concussion symptoms 3 months after minor head injury in 100 consecutive patients. *J Neurol*. septiembre de 1998;245(9):609-12.
8. McMahon P, Hricik A, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Lingsma HF, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 1 de enero de 2014;31(1):26-33.
9. Ruff R. Best practice guidelines for forensic neuropsychological examinations of patients with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. abril de 2009;24(2):131-40.
10. Salmond CH, Sahakian BJ. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care*. abril de 2005;11(2):111-6.
11. Junqué C. [Neuropsychological sequelae of head injury]. *Rev Neurol*. 16 de febrero de 1999;28(4):423-9.
12. Schretlen DJ, Shapiro AM. A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning. *Int Rev Psychiatry*. noviembre de 2003;15(4):341-9.
13. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Arch Phys Med Rehabil*. diciembre de 2008;89(12 Suppl):S69-76.
14. Podell K, Gifford K, Bougakov D, Goldberg E. Neuropsychological assessment in traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. diciembre de 2010;33(4):855-76.
15. Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, Côté P, Hincapié CA, Kristman VL, et al. Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. marzo de 2014;95(3 Suppl):S152-173.
16. Lange RT, Iverson GL, Franzen MD. Effects of day-of-injury alcohol intoxication on neuropsychological outcome in the acute recovery period following traumatic brain injury. *Arch Clin Neuropsychol*. diciembre de 2008;23(7-8):809-22.
17. Chen AJ-W, D'Esposito M. Traumatic brain injury: from bench to bedside [corrected] to society. *Neuron*. 15 de abril de 2010;66(1):11-4.
18. Stuss DT. Traumatic brain injury: relation to executive dysfunction and the frontal lobes. *Curr Opin Neurol*. diciembre de 2011;24(6):584-9.
19. Heitger MH, Jones RD, Dalrymple-Alford JC, Frampton CM, Ardagh MW, Anderson TJ. Motor deficits and recovery during the first year following mild closed head injury. *Brain Inj*. julio de 2006;20(8):807-24.
20. Bigler ED. Distinguished Neuropsychologist Award Lecture 1999. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*. febrero de 2001;16(2):95-131.
21. Kou Z, Wu Z, Tong KA, Holshouser B, Benson RR, Hu J, et al. The role of advanced MR imaging findings as biomarkers of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. agosto de 2010;25(4):267-82.
22. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. octubre de 2007;130(Pt 10):2508-19.
23. Aoki Y, Inokuchi R, Gunshin M, Yahagi N, Suwa H. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic

- brain injury: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. septiembre de 2012;83(9):870-6.
24. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Shutter LA, Herigault G, Haacke EM, et al. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology*. mayo de 2003;227(2):332-9.
25. Benson RR, Gattu R, Sewick B, Kou Z, Zakariah N, Cavanaugh JM, et al. Detection of hemorrhagic and axonal pathology in mild traumatic brain injury using advanced MRI: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2012;31(3):261-79.
26. Iverson GL, Lange RT, Wäljas M, Liimatainen S, Dastidar P, Hartikainen KM, et al. Outcome from Complicated versus Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury. *Rehabil Res Pract*. 2012;2012:415740.
27. Agoston DV, Elsayed M. Serum-based protein biomarkers in blast-induced traumatic brain injury spectrum disorder. *Front Neurol*. 2012;3:107.
28. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 1 de marzo de 2013;30(5):324-38.
29. Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*. febrero de 2011;37(1):3-23.
30. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4:18.
31. Lin C, Huang S-J, Wang N, Shen Z-P. Relationship between plasma leptin levels and clinical outcomes of pediatric traumatic brain injury. *Peptides*. junio de 2012;35(2):166-71.
32. McCrory P, Meeuwisse W, Johnston K, Dvorak J, Aubry M, Molloy M, et al. Consensus Statement on Concussion in Sport: the 3rd International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2008. *Br J Sports Med*. mayo de 2009;43 Suppl 1:i76-90.
33. McCrea M, Guskiewicz KM, Marshall SW, Barr W, Randolph C, Cantu RC, et al. Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*. 19 de noviembre de 2003;290(19):2556-63.
34. Luoto TM, Silverberg ND, Kataja A, Brander A, Tenovuo O, Ohman J, et al. Sport concussion assessment tool 2 in a civilian trauma sample with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 15 de abril de 2014;31(8):728-38.
35. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. junio de 1983;67(6):361-70.
36. Manley GT, Diaz-Arrastia R, Brophy M, Engel D, Goodman C, Gwinn K, et al. Common data elements for traumatic brain injury: recommendations from the biospecimens and biomarkers working group. *Arch Phys Med Rehabil*. noviembre de 2010;91(11):1667-72.
37. Kövesdi 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)*. enero de 2010;152(1):1-17.
38. Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatsis E, Psachoulia C, Jullien G, Gregson B, et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. febrero de 2007;33(2):255-60.
39. Jeter CB, Hergenroeder GW, Hylin MJ, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion. *J Neurotrauma*. 15 de abril de 2013;30(8):657-70.
40. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. abril de 2013;9(4):231-6.
41. Luoto TM, Tenovuo O, Kataja A, Brander A, Öhman J, Iverson GL. Who gets recruited in mild traumatic brain injury research? *J Neurotrauma*. 1 de enero de 2013;30(1):11-6.
42. Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, Borg J, Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury of the WHO Collaborating Centre. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. mayo de 2005;37(3):137-41.
43. Mena JH, Sanchez AI, Rubiano AM, Peitzman AB, Sperry JL, Gutierrez MI, et al. Effect of the modified Glasgow Coma Scale score criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: comparing classic and modified Glasgow Coma Scale score model scores of 13. *J Trauma*. noviembre de 2011;71(5):1185-1192; discussion 1193.
44. De Bousard CN, Lundin A, Karlstedt D, Edman G, Bartfai A, Borg J. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. enero de 2005;37(1):53-7.