

**TECNOLOGICO DE MONTERREY**



**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Doctorado en Ciencias Clínicas.**

**Análisis sociodemográfico, biomarcadores séricos y evaluación neuropsiquiátrica como factores predictivos en pacientes con traumatismo craneoencefálico**

**Tesis que para obtener el grado de:**

**Doctor en Ciencias Clínicas.**

presenta:

**Ricardo Caraza Camacho**

Director de tesis:

**Dr. Demetrio Arcos Camargo**

Codirector de tesis:

**Dr. Héctor Ramón Martínez Rodríguez**

**Monterrey, Nuevo León, México**

**Abril, 2019**

**TECNOLOGICO DE MONTERREY**



**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Análisis sociodemográfico, biomarcadores séricos y evaluación neuropsiquiátrica como factores predictivos en pacientes con traumatismo craneoencefálico**

**Tesis que para obtener el grado de:**

**Doctor en Ciencias Clínicas**

presenta:

**Ricardo Caraza Camacho**

Director de tesis:

**Dr. Demetrio Arcos Camargo**

Codirector de tesis:

**Dr. Héctor Ramón Martínez Rodríguez**

**Monterrey, Nuevo León, México**

**Abril, 2019**



Escuela de Medicina y  
Ciencias de la Salud  
TecSalud

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de Ricardo Caraza Camacho,  
que presenta para cubrir el requisito de obtención del grado de:

**DOCTOR EN CIENCIAS CLINICAS**

### **Comité de Tesis**

---

**Dr. Demetrio Arcos Camargo**

Director de tesis

---

**Dr. Héctor Ramón Martínez Rodríguez**

Codirector de tesis

---

**Dr. Enrique Caro Osorio**

Sinodal de tesis

---

**Dr. Francisco Guzmán de la Garza**

Sinodal de tesis

---

**Dr. Jesús Santos Guzmán**

Sinodal de Tesis

---

**Dra. Julieta Rodríguez de Ita**

Director del programa de Doctorado en Ciencias Clínicas

Abril, 2019

## **Dedicatoria**

A mi familia, esposa e hijos, por impulsarme a seguir alcanzando mis metas.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios y a mi familia por las bases que sustentaron en mí y por estar ahí en todo momento.

Agradezco a mis Directores de tesis por su confianza y guía en el desarrollo de este proyecto.

A mis maestros, colegas y alumnos por sus enseñanzas, aportaciones y motivación para continuar desarrollándome profesionalmente y de esta forma poder transmitir lo que se me ha dado.

## Tabla de contenido

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Capítulo 1 – Planteamiento del problema</b> .....	2
<b>Capítulo 2 – Marco teórico</b> .....	7
Epidemiología.....	7
Variables Socio-demográficas .....	10
Clasificación .....	12
Fisiopatología.....	12
<i>Lesión primaria</i> .....	13
<i>Lesión Secundaria</i> .....	14
Neuroimagen.....	16
Biomarcadores séricos .....	18
Neuropsiquiatría.....	19
<b>Capítulo 3 – Metodología</b> .....	23
Participantes .....	23
Instrumentos.....	25
<i>Recolección de datos:</i> .....	25
<i>Estudio de neuroimagen:</i> .....	26
<i>Evaluación Neuropsiquiátrica:</i> .....	27
Procedimientos.....	29
<i>Análisis del biomarcador (ELISA)</i> .....	32
Estrategias de análisis de datos .....	33
<b>Capítulo 4 – Resultados</b> .....	35
<b>Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados</b> .....	53
<b>Capítulo 6 – Conclusión</b> .....	70
<b>Referencias</b> .....	72
<i>Curriculum Vitae</i> .....	83

## Listado de tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación de la gravedad del traumatismo craneoencefálico de acuerdo al Department of Veterans Affairs and Department of Defense (Arciniegas, 2011).....	12
Tabla 2. Variables recabadas del expediente para el primer objetivo específico.....	30
Tabla 3. Variables recabadas del expediente para el segundo objetivo específico. ....	31
Tabla 4. Variables recabadas del expediente para el tercer objetivo específico. ....	33
Tabla 5. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.....	36
Tabla 6. Distribución por grupos de edad y sexo de los diferentes tipos de accidentes.....	37
Tabla 7. Distribución de los traumatismos craneoencefálicos por años. ....	37
Tabla 8. Características del traumatismo craneoencefálico. ....	38
Tabla 9. Análisis de chi-cuadrada entre gravedad del TCE y el listado de síntomas/lesiones.....	39
Tabla 10. Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la población estudiada (n=30).....	41
Tabla 11. Características clínicas del TCE (n=30).....	42
Tabla 12. Resultados de la evaluación neuropsiquiátrica. ....	42
Tabla 13. Resultados de GOAT y LCFS divididos por grado de severidad. ....	43
Tabla 14. Prueba de chi-cuadrada comparando tipo de accidente con antecedente de uso de sustancias. ....	43
Tabla 15. Tabla de contingencia comparando antecedente de consumo de alcohol con el tipo de accidente. ....	43
Tabla 16. Tabla con los resultados de la calibración de ELISA para GFAP de acuerdo con el proveedor (Elabscience®) .....	44
Tabla 17. Resultados de la medición de ELISA para GFAP de la muestra de pacientes con TCE (n=30).....	45
Tabla 18. Repetición de la medición de ELISA para GFAP de las muestras que reportaron un valor mayor al límite superior por calibración (> 20 ng/mL). ....	47
Tabla 19. Valores de la medición de GFAP a través de técnica ELISA (n=30). ....	47
Tabla 20. Prueba de chi-cuadrada comparando antecedentes médicos con el valor de GFAP separado en grupos.....	48
Tabla 21. Tabla de contingencia comparando antecedentes médicos con el valor de GFAP separado en grupos.....	48
Tabla 22. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con TCE y test de Rorschach (n=9).....	50
Tabla 23. Resultado de la prueba de Rorschach por índices (n=9). ....	51
Tabla 24. Resultado del tamizaje cognitivo (n=9). ....	51
Tabla 25. Valores de p del análisis de chi-cuadrada entre los índices del test de Rorschach y las regiones cerebrales con lesión.....	51
Tabla 26. Tabla de contingencia para el cruce de las variables HVI y lesión en lóbulo temporal derecho.....	52
Tabla 27. Resultado promedio y mediana de FAB separado por presencia o ausencia de fractura de cráneo. ....	52

## **Listado de tablas y figuras**

Figura 1. Diagrama de caja que muestra la distribución de edad por gravedad de TCE. ....	44
Figura 2. Diagrama de caja para explorar diferencias entre edad y grupos de GFAP. ....	47
Figura 3. Diagrama de caja comparando el resultado de la subescala ABS: labilidad y el valor de GFAP separado en grupos.....	48
Figura 4. Diagrama de caja que muestra la relación entre el resultado de la prueba FAB y la presencia o no de fractura de cráneo. ....	52



## Resumen

**Antecedentes:** Actualmente el traumatismo craneoencefálico (TCE) es considerado una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país, pero con pocos estudios epidemiológicos y de pronóstico y seguimiento a largo plazo.

**Objetivo:** Identificar y analizar las variables sociodemográficas y clínicas, que pueden ser recolectadas y medidas en urgencias, que nos permitan establecer el utilizar una guía de registro de información relevante para la subsecuente aplicación de modelos predictivos de evolución neurocognitiva.

**Metodología:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, y transversal, dividido en tres fases. Realizado a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes que fueron atendidos por un traumatismo craneoencefálico.

**Resultados:** de los pacientes con TCE 61.5% eran hombres de entre 15 a 44 años (59.5%), estudiantes o desempleados (65.9%) y solteros (61.9%); causado por un accidente vehicular en el 69.1% de los casos. El 80% con TCE previo presentaron niveles de GFAP > a 20 ng/mL. Con relación significativa entre lesión temporal derecha e índice HVI positivo en la prueba de Rorschach.

**Conclusiones:** es necesario implementar un registro estandarizado en *triage* de urgencias y hacer un seguimiento hasta el alta del paciente para contar con información sociodemográfica y clínica completa para establecer un pronóstico a corto, mediano y largo plazo.

# Capítulo 1 – Planteamiento del problema

## Antecedentes

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país, con una sobrevida que ha ido en aumento debido a los avances en la atención aguda. Lo que nos lleva a una población con determinadas secuelas neuropsiquiátricas que dificultan el proceso de rehabilitación y reinserción académica y/o laboral. Este tipo de secuelas pudieran identificarse desde las fases agudas a través de un registro de variables sociodemográficas y clínicas que nos lleven a un mayor entendimiento de la fisiopatología de la lesión cerebral, por ejemplo identificando biomarcadores séricos de daño neuronal o glial o la identificación de lesión neuronal y axonal a través de estudios de neuroimagen.

## Planteamiento del problema

En la literatura científica se ha plasmado la dificultad para comparar estudios por falta de consensos sobre definición, registro de datos, manejo, evolución, etc., también aunque ha habido propuestas sobre métodos de predicción a través de datos clínicos obtenidos en urgencias o el utilizar biomarcadores para identificar daño cerebral o el uso de escalas validadas para evaluar la presencia de alteraciones neurocognitivas, esto no se ha establecido en la práctica clínica del manejo del TCE de forma estandarizada.

Pensando en estos datos de la literatura científica surgen las siguientes preguntas: ¿se utiliza un registro específico para los casos de TCE en urgencias?, ¿con la información disponible podemos realizar un estudio que nos permita conocer las características de esta población de pacientes?, ¿se están implementando, en la práctica de manejo en urgencias del paciente con TCE, escalas de clímetría, tamizaje cognitivo o medición de biomarcadores?

Primero cómo está siendo el registro de la información sociodemográfica y clínica en las áreas de urgencia y si esta información abarca los datos necesarios que la literatura científica recomienda. Segundo, que tan factible resulta el medir biomarcadores séricos de lesión y si estas mediciones se comportan de la misma forma que en los estudios de investigación. Por último, valorar una propuesta piloto que relacione las áreas de lesión cerebral con síntomas neuropsiquiátricos específicos.

### Hipótesis y Objetivos de investigación

Al analizar esta información planteamos la siguiente hipótesis: Existe una relación significativa entre los niveles séricos de GFAP y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos: amnesia postraumática y alteraciones neurocognitivas.

Con una hipótesis nula: no existe una relación significativa entre los niveles séricos de GFAP y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos: amnesia postraumática y alteraciones neurocognitivas.

Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo el identificar y analizar las variables sociodemográficas y clínicas, que pueden ser recolectadas y medidas en urgencias, que nos permitan establecer el utilizar una guía de registro de información relevante para la subsecuente aplicación de modelos predictivos de evolución neurocognitiva.

Para lograr este objetivo dividimos la investigación en tres proyectos complementarios, uno sociodemográfico y dos clínicos, ligados a conocer el estado actual de registro de información y la posible aplicación de mediciones específicas para valorar evolución o predecir presencia de sintomatología. Generándose tres objetivos específicos:

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con traumatismo craneoencefálico que son atendidos en el departamento de urgencias de nuestros Hospitales.
2. Determinar los niveles séricos de la Proteína Acidica Glial Fibrilar en una muestra de pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico dentro de las primeras 24 horas post-lesión, y analizar si existe una relación con síntomas neuropsiquiátricos.
3. Evaluar si existe relación entre el sitio de lesión cerebral post-traumatismo craneoencefálico y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos.

## Justificación

El traumatismo craneoencefálico es un problema de salud importante, el cual después de haber sido estabilizado presenta una serie de secuelas que dificultan el poder llevar una vida de forma completa. Presenta un alto índice de discapacidad, con dificultades académicas, laborales, sociales y familiares. Por ello, se observa la necesidad de contar con herramientas y/o métodos más específicos para predecir y pronosticar el inicio de las diferentes secuelas y su respuesta al tratamiento y evolución.

El hacer un adecuado registro de las variables sociodemográficas y clínicas de las personas que sufre un TCE desde el ingreso a urgencias, así como en su evolución, nos puede proporcionar un mayor entendimiento de la fisiopatología del daño cerebral con lo cual pudieramos detectar alteraciones de forma más temprana, elaborar estrategias de prevención y de pronóstico e identificar nuevos blancos de tratamiento. Además de integrar herramientas diagnósticas que a la fecha no se utilizan de forma estandarizada como la medición de biomarcador sérico y la aplicación de escalas para síntomas neuropsiquiátricos.

## Alcance del estudio

El realizar este estudio nos permitirá conocer cómo es la población que sufre un TCE en nuestra comunidad, y si la información sociodemográfica y clínica recolectada en los expedientes durante el manejo en urgencias puede ser utilizada para predecir

evolución o pronóstico. Teniendo esta información podremos proponer el diseño de guías de registro estandarizadas para que la información pueda ser utilizada para pronóstico y evolución, y que sea información comparable con otros centros especializados.

Al plantear cualquier tipo de estudio tenemos que tener en cuenta las limitaciones que presenta. En nuestro caso, los datos recolectados están centrados en un grupo de hospitales privado y público al cuál tenemos acceso, sin poder abarcar una muestra estadísticamente representativa de nuestra población. Al utilizar procedimientos que todavía no están estandarizados dentro del manejo clínico de estos pacientes, en nuestro medio, se reduce la cantidad de pacientes que en este momento podemos analizar impactando en el tamaño de la muestra. Además de enfrentarnos a la falta de información disponible en los reportes de urgencias dentro del expediente clínico.

## Capítulo 2 – Marco teórico

El TCE es definido como una alteración en el funcionamiento cerebral, u otro tipo de evidencia de patología cerebral, producida por la aplicación de una fuerza externa. Esta definición es establecida en el 2010 por el consenso del *Demographics and Clinical Assessment Working Group* de la *International and interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health* (Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010).

Aunque actualmente el TCE es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, han sido infrecuentes los estudios epidemiológicos en esta población. La cohorte estudiada más grande es la de San Diego County, CA a principios de los 80s, identificando que la mayoría de los pacientes tratados en urgencias habían sufrido un TCE leve (Kraus & Chu, 2005).

### Epidemiología

El TCE es un problema de salud pública a nivel mundial, es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, con rangos que pueden ir de 3.3 a 28.1 por 100mil casos(Brazinova et al., 2016). Los sobrevivientes presentan un alto porcentaje de discapacidad a lo largo de la vida, el *Center of Disease Control* (CDC) reportó un estimado de 3.2 a 5.3 millones de habitantes que viven con algún tipo de discapacidad secundaria al TCE(Centers for Disease Control and Prevention, 2015); en el 2016 el TCE causó 8.1

millones de años de vida vividos con discapacidad a nivel mundial (James et al., 2019). La mayoría de estos sobrevivientes son adultos jóvenes que presentan diferentes tipos de secuelas motoras, sensitivas y neuropsiquiátricas incluyendo alteraciones cognitivas, emocionales y de conducta, afectando tanto la vida del paciente como de la familia.

Existe una estimación a nivel mundial de una incidencia de 64 a 74 millones de casos nuevos por año. Con una mayor incidencia en Estados Unidos y una mayor carga de enfermedad en Asia y Pacífico Oeste (Dewan et al., 2019). En el 2016 se reportó una incidencia global de 27,082,033 casos al año, con un rango estandarizado para la edad de 369 por 100 mil habitantes (James et al., 2019). Este tipo de padecimientos tienen un impacto económico importante debido a la carga de enfermedad global, ya que generalmente se requieren tratamientos complejos y caros, llegándose a reportar costos anuales de alrededor de 12 billones de dólares por gastos médicos directos (de Almeida et al., 2016).

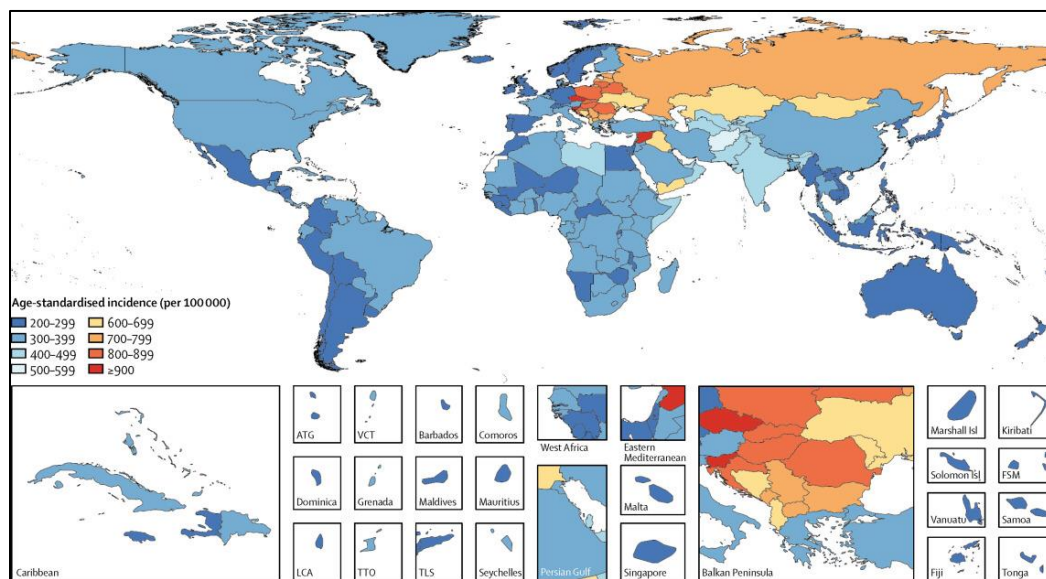


Ilustración 1. Incidencia, estandarizada para la edad, del TCE por 100 mil por localización para ambos sexos, 2016 (James y cols 2019).



En el reporte al Congreso de Estados Unidos, el CDC estimó, en el 2010, que aproximadamente 2.5 millones de visitas al departamento de urgencias, hospitalizaciones y fallecimientos, estaban relacionados con TCE, tanto solo como en combinación con otras lesiones (Centers for Disease Control and Prevention, 2015); sin embargo, en estudios recientes se estima un incremento a 4.6 millones por año (Dewan et al., 2019). De estas personas 283,630 fueron hospitalizadas y 52,844 fallecieron (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Sin embargo, generalmente estos datos están subestimados debido al número de casos que no acuden al hospital o son atendidos en consultorios.

En la Unión Europea se estima una incidencia de 235 casos por 100 mil habitantes (Maas, Stocchetti, & Bullock, 2008). En un reporte actualizado, a través de una revisión sistemática realizada por Brazinova y colaboradores, en 2016, con el objetivo de resumir de forma actual la epidemiología del TCE en Europa, presentan una incidencia que va desde 47.3 a 849 por 100 mil habitantes (de 1990 a 2014) dependiendo del país analizado (Peeters et al., 2015).

En Iberoamérica se ha reportado una incidencia de 200-400 casos x 100 mil habitantes de entre 15-24 años (Cabrera Rayo et al., 2009), la letalidad puede llegar hasta un 50% (Sosa Medellín & López Tapia, 2015). En Cuba es la cuarta causa de muerte en adultos y la primera en menores de 45 años. En adulto mayor la incidencia es del 62.35% y la mortalidad del 95% (Chaparro, Mosquera, & Varela, 2013). En Argentina se ha reportado una incidencia de 322 por 100 mil habitantes (Marchio, Goldini, Previgliano, & Murillo-Cabezas, 2006) y en Brasil alrededor de 120 mil hospitalizaciones y más de 9 mil

fallecimientos(de Almeida et al., 2016). En México, desde la década de los 90s, el TCE se ha ubicado dentro de las primeras 10 causas de morbi-mortalidad(Cabrera Rayo et al., 2009), por ejemplo, en el Hospital infantil de Sonora la mortalidad de un TCE grave es del 30%(Gómez-Rivera et al., 2013).

### Variables Socio-demográficas

En la literatura científica se han reportado de forma constante tres picos de mayor incidencia en relación a la edad de las personas al momento de sufrir un TCE. Aunque no existe un consenso en como agrupar y las edades de corte de los diferentes grupos, se ha mantenido esta distribución en primera infancia, adolescencia tardía y adultez joven, y en tercera edad. En países de Iberoamérica se ha reportado mayor vulnerabilidad en los grupos de edad: 20 a 29 años, 40 a 44 años y población geriátrica mayores de 65-75 años(Chico-Fernández et al., 2016; de Almeida et al., 2016; Marchio et al., 2006).

También la distribución por sexo es algo constante a través de los diferentes estudios, siendo los hombres los de mayor incidencia, con relación hombre/mujer que van desde 1.5:1 hasta >4:1, dependiendo de la localización del estudio, si es un país en desarrollo y el nivel socioeconómico. En cuanto al mecanismo de lesión los más reportado son los accidentes con vehículos de motor, caídas, violencia y los relacionados a actividades recreativas(Bruns & Hauser, 2003). Si juntamos el mecanismo de lesión con la edad, tenemos que los extremos de la vida, menores de 5 años y mayores de 65 las caídas son los mecanismos más reportados; y en los de 15 a 25 los accidentes relacionados a

vehículos de motor y la violencia son los mecanismos más frecuentes(Bruns & Hauser, 2003). Esta diferencia está siendo más marcada por el aumento de expectativa de vida, sobre todo en países de alto ingreso económico, donde ha ido cambiando a una mayor incidencia de TCE secundarios a caídas en población geriátrica(Roozenbeek, Maas, & Menon, 2013).

En México existe un estudio epidemiológico del 2008 donde se reporta como tercera causa de muerte, con 35,567 defunciones y una mortalidad de 38.8 por 100 mil habitantes. La relación hombre y mujer es de 3:1, mayor en varones, afectando principalmente a la población de 15 a 45 años, rango de edad donde son más activos y productivos en áreas académica y laboral. Dentro de las causas más comunes de este problema tenemos a los accidentes de tránsito en un 75% aproximadamente, principalmente en motociclistas y personas que manejan en estado de ebriedad(Mayén Casas, Guerrero Torres, Caro Lozano, & Zúñiga Carrasco, 2008).

La atención primaria de estos pacientes puede llegar a tener un costo elevado, en el estudio de Barragán-Hervella y cols. en 2016, en Puebla, el costo total de atención en urgencias de los pacientes con TCE leve en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) fue de alrededor de 1 MDP durante el primer trimestre del año 2013, con un costo promedio de \$4,700 por paciente(Barragán-Hervella, Montiel-Jarquín, Limón-Serrano, Escobedo-Sosa, & Loría-Castellanos, 2016).

## Clasificación

Generalmente la forma de clasificar el traumatismo craneoencefálico es por su grado de severidad, desde leve hasta grave o severo. Utilizándose la Escala de Coma de Glasgow (GCS) y la duración de la amnesia postraumática para establecer dicha categoría (Arciniegas, 2011).

A continuación presentamos una tabla con la clasificación por severidad:

Tabla 1. *Clasificación de la gravedad del traumatismo craneoencefálico de acuerdo al Department of Veterans Affairs and Department of Defense* (Arciniegas, 2011).

	<b>Pérdida de conciencia (horas)</b>	<b>Amnesia post-traumática (días)</b>	<b>Alteración de conciencia (días)</b>	<b>Escala de coma de Glasgow (1as 24 hr)</b>	<b>TAC or RM</b>
<b>TCE leve</b>	<= 0.5	<= 1	<= 1	13-15	Normal
<b>TCE leve complicado</b>	<= 0.5	<= 1	<= 1	13-15	Anormal
<b>TCE moderado</b>	> 0.5 to < 24	> 1 to < 7	> 1	9-12	Normal o anormal
<b>TCE grave</b>	>= 24	>= 7	> 1	3-8	Normal o anormal

## Fisiopatología

El TCE se presenta cuando existe una lesión física o deterioro en el contenido cefálico debido a un cambio de energía externa el cual produce una distorsión mecánica del tejido cerebral, pudiendo clasificar su fisiopatología en un evento contínuo que va de la lesión primaria a la lesión secundaria a la reparación.

La lesión primaria es el resultado inmediato del evento traumático, la lesión secundaria es la cascada de eventos a nivel celular, tisular y sistémica que incrementan la morbi-mortalidad y por último la reparación es por medio de la plasticidad, es decir, la habilidad del cerebro para reorganizarse a sí mismo formando nuevas conexiones cerebrales (LaPlaca & Irons, 2011).

### *Lesión primaria*

La lesión primaria se presenta después de un traumatismo directo o indirecto, el cual es lo suficientemente fuerte para producir una tensión tisular alta que origine lesión micro o macroscópica, (LaPlaca & Irons, 2011); siendo responsable de las lesiones óseas, corticales, axonales y vasculares que aparecen inmediatamente después y hasta 6 a 24 horas post-traumatismo (Guzmán, 2008). Con respecto a la biomecánica de la lesión primaria tenemos el traumatismo directo que ocurre cuando un agente externo se aproxima al cráneo con una energía cinética determinada hasta colisionar con él, también es llamado mecanismo de impacto estático. Es responsable de las lesiones primarias como fracturas de cráneo y hematomas extradurales y subdurales y ocasiona las lesiones focales. El traumatismo indirecto, o mecanismo de impacto dinámico, sucede cuando el contenido craneal sufre un movimiento de aceleración/deceleración dentro del cráneo sin la necesidad de contacto físico de la cabeza con otro objeto. El cráneo se desplaza violentamente produciendo desgarros del contenido craneal con respecto al cráneo, y genera 2 tipos de movimientos: de tensión (elongación) y de tensión-corte (distorsión angular). Origina las

lesiones difusas como la degeneración axonal difusa y da lugar al coma postraumático, contusiones, laceraciones y hematomas intracerebrales (Guzmán, 2008; Urigüen Saiz, 1998). Este segundo tipo de traumatismo produce movimientos de rotación, traslación y aceleración angular del tejido cerebral dentro de la cavidad craneal, causando mayor afectación en la unión de sustancia blanca y gris, donde hay mayor espacio para movimiento dentro del cráneo (fosa craneal anterior y media) y donde pueden ocurrir movimientos de rotación (cuerpo calloso y unión mesencéfalo diencefalo) (Arciniegas, 2011).

A nivel celular la lesión primaria produce una mecanoporación, es decir, se crea un defecto traumático en la membrana celular, a nivel de la bicapa lipídica de la célula, separando de forma transitoria las proteínas de inclusión de la membrana. Como resultado de esta separación se produce una alteración en la permeabilidad de la membrana con afección en el intercambio iónico, el cual sigue los gradientes de concentración previos a la lesión, por lo tanto tenemos un ingreso rápido a la célula de Calcio ( $\text{Ca}^+$ ), Sodio ( $\text{Na}^+$ ) y Cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y salida de Potasio ( $\text{K}^+$ ). Este defecto esta por un periodo corto de tiempo (minutos, horas) y es cerrado por el flujo de la capa lipídica o por un proceso activo a través de la fosfolipasa  $\text{A}_2$  produciendo un parche en la membrana (Granacher, 2008).

### *Lesión Secundaria*

En la lesión cerebral secundaria, la cual puede o no ser dependiente del impacto primario, se ponen en marcha una serie de alteraciones sistémicas e intracraneales que

agravan o producen nuevas lesiones cerebrales (Urigüen Saiz, 1998). Las de mayor repercusión serían las alteraciones: hidroelectrolíticas (hipo e hipernatremia), hipotensión, hipoxemia, coagulopatías, infecciones y alteraciones gastrointestinales (Guzmán, 2008).

Dentro de los mecanismos del daño secundario se pueden definir 4 categorías :

- 1) Isquemia, excitotoxicosis, falla de energía y cascadas de muerte celular.
- 2) Inflamación cerebral secundaria.
- 3) Daño axonal.
- 4) Inflamación y regeneración.

La base a nivel celular de estos mecanismos de lesión secundaria es la difusión celular retardada la cual ocurre debido a: a) inflamación, b) disfunción mediada por receptores, c) daño por radicales libres y oxidativo y d) daño por iones de calcio y otros (Granacher, 2008).

Además del mecanoporo, las alteraciones secundarias como el edema regional cerebral, el vasoespasmo con isquemia cerebral y lesión anóxica, y la activación de receptores NMDA por glutamato, producen una alteración en la homeostasis del  $\text{Ca}^+$  incrementando su concentración intracelular. Este exceso de Calcio produce la activación de proteasas calpain y caspasa jugando un rol pivote en la patogénesis del daño axonal. La activación de calpain inicia una lesión a nivel mitocondrial y proteolisa varias de las proteínas del citoesqueleto. Esta alteración de la mitocondria lleva a una excreción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno causando lesión peroxidativa. También las

calpain y caspasas activan la vía de la apoptosis llevando a una muerte celular (Granacher, 2008; LaPlaca & Irons, 2011).

El daño cerebral frecuentemente es difuso y bilateral, incluyendo regiones fronto-temporales, el sistema límbico, los núcleos grises de la base, el tallo encefálico y el hipocampo (Whelan-Goodinson, Ponsford, Johnston, & Grant, 2009).

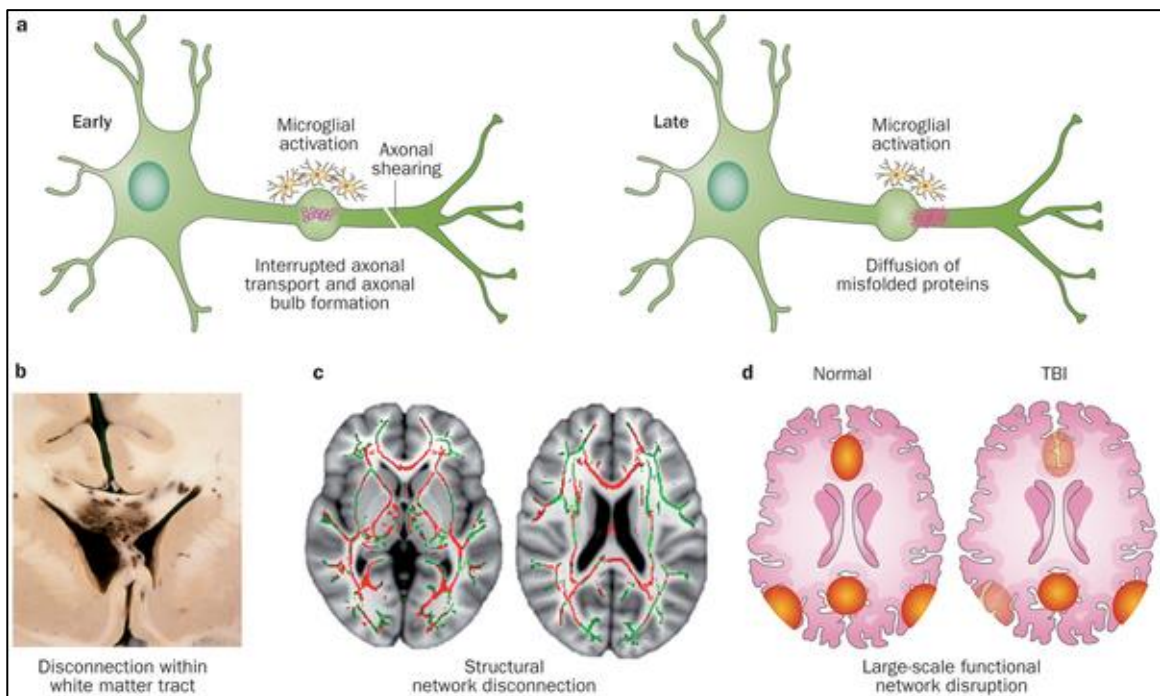


Ilustración 2. Esquema de la producción del mecanoporo y el daño axonal difuso después de un TCE. ([www.neurodoc.in/diffuse\\_axonal\\_injury](http://www.neurodoc.in/diffuse_axonal_injury))

## Neuroimagen

Los estudios de neuroimagen son métodos no invasivos que utilizamos para identificar el tipo y grado de lesión cerebral secundaria al TCE. Aunque en la práctica



clínica muchas veces se limitan a la Tomografía Computarizada (TAC) para identificar de forma aguda la presencia de hemorragía, edema, aumento de presión intracraneal, etc., existen otros estudios de imagen que pueden aportar mayor información; además del TAC también se llega a utilizar la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) pero como segunda opción y con las secuencias tradicionales.

En investigación se han utilizado más cantidad de secuencias de IRM, que nos aportan diferente tipo de información, pero no se ha llegado al consenso de establecerlas dentro de las secuencias de rutina en la evaluación del TCE. Aunque ultimamente ya se ha ido proponiendo que los estudios de neuroimagen pudieran tener un mayor rol en la clasificación del TCE, para un mejor diagnóstico, diseño de blancos terapéuticos y predicción de la evolución o mejoría (Kou et al., 2010).

Como ya hemos ido mencionando, el TCE incluye una variedad de patologías entre hemorragías, lesión axonal, lesión hipóxico/isquémica, etc., las cuales son difíciles de captar con un solo método de imagen. Los métodos y secuencias avanzados de la IRM se ha ido perfeccionando para identificar y localizar muchas de estas alteraciones patológicas y fisiopatológicas. En estos avances podemos incluir *susceptibility-weighted imaging* (SWI) para detectar microsangrados, la *diffusion-weighted imaging* y *diffusion tensor imaging* (DWI/DTI) para la medición del edema y la identificación de lesión axonal, respectivamente, la *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) para la medición de metabolitos, la *perfusion-weighted imaging* para medir el riego sanguíneo cerebral anormal y la perfusión después de una lesión, la *functional magnetic resonance imaging* (fMRI)

para la detección de patrones de activación cortical al realizar tareas cognitivas o en estado de reposo (Kou et al., 2010).

### Biomarcadores séricos

Un biomarcador es un indicador de un estado biológico o de enfermedad específico y que puede ser medido utilizando muestras tomadas del tejido afectado o de fluidos corporales periféricos (Dash, Zhao, Hergenroeder, & Moore, 2010). Dentro del estudio del TCE no se ha establecido un biomarcador sérico con la evidencia suficiente como para establecerlo dentro de la clasificación, tratamiento y pronóstico. Se ha estudiado muchas sustancias del organismo desde proteínas del sistema nervioso central, productos del metabolismo, factores de inflamación, moléculas de pequeño tamaño, metabolismo de lípidos, etc. Muchos de estos marcadores no son específicos del TCE, también se incrementan en otras patologías del sistema nervioso o en otros procesos inflamatorios o traumáticos y no solo en el daño cerebral. A continuación mencionaremos algunos de los biomarcadores más estudiados.

El S100 $\beta$  es uno de los más estudiados, y un cambio en su expresión se ha correlacionado con la magnitud de la lesión, sobrevida y mejoría neurológica. Es una proteína ligadora de calcio de bajo peso molecular que es expresada y secretada, primariamente, en astrocitos. Los niveles normales tienen una fuerte correlación con ausencia de lesión intracraneal.

La proteína ácida glial fibrilar (GFAP por sus siglas en inglés) es una proteína expresada por astrocitos, por lo tanto es cerebro-específica y se libera después de un TCE. Los incrementos en el nivel sérico de GFAP han mostrado ser predictivos del aumento en la presión intracraneal, presión arterial media reducida, presión de perfusión cerebral baja, menor mejoría en la escala de coma de Glasgow e incremento en la mortalidad (Dash et al., 2010).

Por último, la *Ubiquitin C-terminal hydrolase* (UCH-L1), también llamada *neuronal-specific protein gene product* (PGP 9.3), es altamente abundante en neuronas y después de un TCE sus niveles aumentan significativamente, siendo la magnitud de este incremento correlacionada con mortalidad, complicaciones post-lesión y mejoría 6 meses después del alta hospitalaria (Papa et al., 2010).

### Neuropsiquiatría

Todas estas alteraciones neuropatológicas van a traer como consecuencia diferentes trastornos desde alteraciones del sistema nervioso autónomo, endocrino, convulsiones, síntomas motores, sensitivos y neuropsiquiátricos. En esta última podemos agrupar los cambios cognitivos, conductuales y emocionales. Los trastornos neuropsiquiátricos posteriores al TCE afectan la vida de las personas, principalmente en los jóvenes alterando su habilidad para establecer su independencia vocacional e interpersonal (Kinnunen et al., 2011; Whelan-Goodinson et al., 2009).

Dentro de los síntomas psiquiátricos post-lesión, los que tiene una mayor prevalencia son la depresión y la ansiedad con una porcentaje de 14 a 77% y el abuso de sustancias de un 4.9 a un 28% (Whelan-Goodinson et al., 2009). En estos casos los síntomas depresivos se manifiestan como tristeza, desesperanza y en ocasiones pensamientos suicidas, con una incidencia del 15-33% utilizando el SCID-I, teniendo como factores de riesgo estresores psicosociales y lesiones hemisféricas en regiones anteriores (Kim et al., 2007; Whelan-Goodinson et al., 2009). En cuanto a la sintomatología psiquiátrica podemos considerar dos vertientes, la de inicio agudo que tiene que ver con los cambios biológicos relacionados al daño cerebral sufrido, y la de inicio tardío, asociando la sintomatología con el incremento en el reconocimiento, o conciencia, de los déficits y secuelas presentadas post-traumatismo. En este sentido existen estudios donde han relacionado ésta forma el inicio y la causa de los trastornos depresivos post TCE (Whelan-Goodinson et al., 2009).

Dentro de las funciones cognitivas, las más comúnmente afectadas en el TCE son la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (Kinnunen et al., 2011). Existen ciertas características del TCE que se pueden relacionar con un peor funcionamiento cognitivo a largo plazo, dentro de estas tenemos: una menor puntuación en la escala de coma de Glasgow, la alteración de los reflejos del tronco encefálico, la mayor duración del coma, la mayor duración de la amnesia postraumática, y la hipertensión intracraneal. Además, la presencia de insultos extra-neurológicos (hipoxia sistémica, hipotensión arterial) producidos en las primeras horas después del TCE, todos estos se

encuentran relacionados con las secuelas neurocognitivas a largo plazo (Ariza González, Pueyo Benito, & Sierra Grabulosa, 2004).

La amnesia post traumática (APT) es un periodo transitorio de alteración de la conciencia después de un TCE, en este periodo de tiempo el paciente presenta dificultades para seguir comandos de forma consistente, experimenta confusión, desorientación, y dificultad en almacenar y evocar nuevos recuerdos. Cuando se presenta, su duración es un buen indicador de los déficits cognitivos y funcionales después del TCE, es un buen predictor de la gravedad del TCE. Generalmente la APT puede ir acompañada de agitación psicomotriz, caracterizándola como intranquilidad, agresividad, desinhibición y labilidad emocional (Gardner & Zafonte, 2016; McKay, Love, Trevena-Peters, Gracey, & Ponsford, 2018).

Cuando el proceso de atención se afecta podemos encontrar distractibilidad y disminución del volumen atencional y de la velocidad de procesamiento; en cuanto a las funciones ejecutivas encontramos alteraciones en control inhibitorio, memoria de trabajo, planeación, flexibilidad cognitiva y razonamiento. Finalmente en el proceso de lenguaje se pueden presentar diferentes tipos de síndromes afásicos y alteración en denominación, comprensión, melodía y trastornos lingüísticos (Ariza González et al., 2004).

Con el aumento de sobrevivencia después de sufrir un TCE adquiere más importancia la evaluación y diagnóstico de las secuelas neuropsiquiátricas que pudieran presentar estos

pacientes, ya que este tipo de sintomatología impacta de forma negativa en los procesos de rehabilitación física, social y vocacional (Kim et al., 2007).

## Capítulo 3 – Metodología

Para poder alcanzar los objetivos y verificar nuestra hipótesis que propusimos en este trabajo, realizamos un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, y transversal, dividido en tres fases, una para cada objetivo específico, los cuales enlistamos a continuación:

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con traumatismo craneoencefálico que son atendidos en el departamento de urgencias de nuestros Hospitales.
2. Determinar los niveles séricos de la Proteína Acidica Glial Fibrilar en una muestra de pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico dentro de las primeras 24 horas post-lesión, y analizar si existe una relación con síntomas neuropsiquiátricos.
3. Evaluar si existe relación entre el sitio de lesión cerebral post-traumatismo craneoencefálico y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos.

### Participantes

Para la selección de los participantes realizamos un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de forma retrospectiva, utilizando tres tipos de intervalos de tiempo dependiendo de objetivo a investigar. También establecimos criterios de inclusión, exclusión y suspensión para cada uno de los objetivos.

Al tratarse de un estudio retrospectivo la información la obtuvimos al revisar los expedientes físicos y electrónicos del Hospital San José y el Hospital Zambrano Hellion, y del Instituto de Neurología y Neurocirugía del TecSalud.

Para el primer objetivo específico establecimos los siguientes criterios:

- Intervalo de tiempo para la selección de la muestra: del año 2010 al año 2015.
- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico.
  - Haber sido atendido en el departamento de urgencias.
  - Ambos sexos y cualquier edad.
- Criterios de exclusión:
  - No tener acceso al expediente físico o electrónico.
  - Falta de información de las variables de estudio.

Para el segundo objetivo específico establecimos los siguientes criterios:

- Intervalo de tiempo para la selección de la muestra: agosto 2016 a febrero 2017.
- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico.
  - Haber sido atendido en el departamento de urgencias.
  - Muestra de suero tomada en las primeras 24 horas post-lesión.
  - Ambos sexos y cualquier edad.
- Criterios de exclusión:
  - No tener acceso al expediente físico o electrónico.



- Falta de información de las variables de estudio.
- Criterio de suspensión:
  - No poder procesar la muestra de sangre para análisis de ELISA

Para el tercer objetivo específico establecimos los siguientes criterios:

- Intervalo de tiempo para la selección de la muestra: del año 2013 al año 2018.
- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico grave.
  - Evaluación neuropsiquiátrica dentro del primer año post-traumatismo.
  - Contar con la información de un estudio de neuroimagen post-lesión.
  - Ambos sexos.
  - Edad entre 18 y 49 años.
- Criterios de exclusión:
  - No tener acceso al expediente físico o electrónico.
  - Falta de información de las variables de estudio.

## Instrumentos

### *Recolección de datos:*

Los datos sociodemográficos y variables clínicas del traumatismo craneoencefálico los obtuvimos al realizar la revisión de los expedientes que reunieran los criterios de inclusión mencionados en el apartado anterior. Al momento de revisar cada expediente la

información fue escrita en una base de datos en el programa Excel de Office, asignando un número de identificación (ID) para mantener la confidencialidad.

Con respecto a información sociodemográfica seleccionamos las siguientes variables: sexo, edad, escolaridad, ocupación, dominancia manual, y estado civil. Las variables que utilizamos del expediente con respecto al traumatismo craneoencefálico fueron las siguientes: fecha del accidente, tipo de accidente, mecanismo y gravedad del TCE, síntomas y lesiones relacionadas, estudio de neuroimagen, intervención por neurocirugía, antecedentes médicos, uso de sustancias y defunción. También registramos los resultados de las escalas de evaluación neuropsiquiátrica en los casos en que se hubieran aplicado durante su estancia en urgencias y el resultado estuviera reportado en el expediente, estas escalas están descritas en un siguiente apartado. Por último, se identificó cuales expedientes contaban con una muestra de sangre para futuros procesamientos y se registró en la base de datos.

#### *Estudio de neuroimagen:*

Utilizamos la información del estudio de neuroimagen que se realizó en el departamento de urgencias y se encontraba en el expediente clínico del paciente. Los estudios de neuroimagen que se reportaron fueron Tomografía axial computarizada de cráneo y/o Resonancia magnética de cerebro simple.

De los estudios de neuroimagen registramos las siguientes variables: presencia de lesión por lóbulos, presencia de fractura de cara, base de cráneo y bóveda, presencia de hemorragia subaracnoidea, subdural, y epidural.

#### *Evaluación Neuropsiquiátrica:*

Este tipo de evaluación corresponde a la aplicación escalas de clinimetría, de tamizaje cognitivo y pruebas proyectivas. Todas son pruebas que se han utilizado ampliamente en la literatura científica para el estudio del traumatismo craneoencefálico. A continuación, presentamos una descripción de las pruebas que se identificaron en los expedientes.

Test de Orientación y Amnesia de Galveston (*Galveston Orientation and Amnesia Test: GOAT*). El GOAT fue diseñada por Levin y cols, en 1979, para evaluar la orientación y amnesia postraumática después de una lesión cerebral traumática. Consta de 10 reactivos que evalúan amnesia anterógrada y retrógrada.

Escala Rancho Los Amigos (*Level of Cognitive Functioning Scale: LCFS*). La LCFS es una de las primeras escalas desarrolladas para evaluar el funcionamiento cognitivo en pacientes después del coma. Se utiliza para plantear el tratamiento, darle seguimiento a la recuperación y clasificar los niveles de recuperación. Al usar la escala se genera una clasificación del paciente en 8 niveles: No respuesta, generalizada, localizada, confuso-

agitado, confuso inapropiado no agitado, confuso apropiado, automático apropiado, propositivo apropiado.

Escala de Comportamiento Agitado de Corrigan (*Agitated Behavior Scale: ABS*). La ABS fue desarrollada para evaluar la naturaleza y extensión de la agitación durante la fase aguda de recuperación después de un daño cerebral adquirido. Se realiza de forma heteroaplicada y se puede utilizar de forma seriada para registrar la evolución de la agitación.

Examen cognoscitivo mini-mental (*Mini-Mental State Examination: MMSE*). Elaborado por Folstein y cols, en 1975, el MMSE es una prueba de tamizaje cognoscitivo de amplio uso. Es una medición breve y cuantitativa que se utiliza para detectar la gravedad del déficit cognoscitivo en un momento determinado, pudiéndose utilizar para el seguimiento y respuesta al tratamiento.

Evaluación Cognitiva Montreal (*Montreal Cognitive Assessment: MOCA*). El MOCA es una escala breve de tamizaje cognoscitivo desarrollada para identificar el deterioro cognitivo leve. Se ha utilizado en diferentes trastornos incluyendo daño cerebral adquirido. Los reactivos están enfocados a evaluar el desempeño de funciones subcorticales.

Batería de Evaluación Frontal (*Frontal Assessment Battery: FAB*). El FAB es un instrumento de tamizaje del funcionamiento del lóbulo frontal e identifica la presencia de

síndrome disejecutivo, fue elaborado por Dubois y cols en el 2000. Útil en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cerebrales.

Test de Rorschach, también llamado *Inkblot test*. Es una técnica y método proyectivo de psicodiagnóstico creado por el Dr. Hermann Rorschach durante 1920s, en la época de los 70's John Exner elaboró el Sistema Comprensivo que se utiliza para calificar, codificar e interpretar esta prueba. Con este sistema se obtienen seis índices: índice de trastorno de percepción-pensamiento (PTI), índice de depresión (DEPI), índice de inhabilidad social (CDI), índice de constelación de suicidio (S-CON), índice de hipervigilancia (HVI), e índice obsesivo (OBS).

### Procedimientos

A continuación, enlistare los procedimientos que realizamos para cada uno de los objetivos de estudio.

Para el primer objetivo específico realizamos una búsqueda de expedientes, tanto físicos como electrónicos, que contaran con los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico atendidos en el departamento de urgencias; después de obtener el listado de expedientes procedimos con los siguientes pasos:

1. Revisamos que cada uno de los expedientes cumplieran con los criterios de inclusión.

- Realizamos una base de datos con la información sociodemográfica, de variables clínicas y resultado del estudio de neuroimagen (Tabla 2), manteniendo la confidencialidad de datos y asignando un número de identificación diferente al número de expediente.
- Realizamos el análisis estadístico correspondiente con medidas de tendencia central y Chi-cuadrada de Pearson.

Tabla 2. *Variables recabadas del expediente para el primer objetivo específico.*

	<b>Variables</b>
<b>Sociodemográfico</b>	Sexo, edad por categorías, Estado civil: casado/unión libre, soltero/divorciado/viudo Ocupación: estudiante/desempleado, empleado/negocio propio
<b>Accidente</b>	Fecha del accidente, estación de año, día de la semana Tipo de accidente: agresión, caída, deportivo, impacto, vehicular
<b>Clínicos</b>	Mecanismo y gravedad del TCE: leve, moderado, grave Agitación motora, alteración estado de conciencia, pérdida de conciencia, amnesia postraumática, autonómicos, crisis convulsiva, cefalea, dolor de columna, dolor de extremidades, vestibular, lesiones extracraneales
<b>Neuroimagen</b>	Fractura de cara, fractura de bóveda, fractura de base de cráneo, hemorragia intracraneal
<b>Intervención</b>	Neurocirugía
<b>Defunción</b>	Defunción

En el caso del segundo objetivo específico, realizamos una búsqueda de los expedientes que contaran con muestra de suero almacenada para el análisis de biomarcador y cumplieran con los criterios de inclusión. Después de obtener el listado de expedientes procedimos con los siguientes pasos:

- Revisamos que cada uno de los expedientes cumplieran con los criterios de inclusión.

2. Realizamos una base de datos con la información sociodemográfica, de variables clínicas y resultado del estudio de neuroimagen (Tabla 3), manteniendo la confidencialidad de datos y asignando un número de identificación diferente al número de expediente.
3. Identificamos las muestras de suero previamente centrifugadas a 10,000 rpm por 10min, separará por alícuotas y almacenadas a - 80°C.
4. Realizamos la determinación de GFAP con la técnica de sándwich Ensayo Inmunosorbente Ligado a Enzima (ELISA).
5. Realizamos el análisis estadístico correspondiente con medidas de tendencia central, Chi-cuadrada de Pearson, regresión lineal y ANOVA.

Tabla 3. *Variables recabadas del expediente para el segundo objetivo específico.*

	<b>Variables</b>
<b>Sociodemográfico</b>	Sexo, edad, estado civil: soltero, casado, divorciado, viudo Educación: analfabeta, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura/postgrado Ocupación: estudiante/desempleado, empleado/negocio propio
<b>Antecedentes</b>	Uso de sustancias: tabaco, alcohol, sustancias de abuso Médicos: neurológicos, psiquiátricos, TCE previo
<b>Clínicos</b>	Tipo de accidente: agresión, caída, vehicular Gravedad del TCE: leve, leve complicado, moderado, grave Alteración estado de conciencia, pérdida de conciencia, amnesia postraumática, crisis convulsiva, vómito, foco neurológico
<b>Neuroimagen</b>	Fractura de cráneo, contusión, hemorragia epidural, subdural y subaracnoidea
<b>Neuropsiquiatría</b>	GOAT, ABS, LCFS, MMSE, MOCA, FAB
<b>GFAP</b>	Medición sérica en ng/mL

### *Análisis del biomarcador (ELISA)*

Un grupo de expedientes del Instituto de Neurología y Neurocirugía contaban con una muestra de suero almacenada en congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$  para ser utilizada en futuros análisis de biomarcadores de lesión cerebral. Estas muestras de sangre fueron obtenidas por punción venosa dentro de las primeras 24 horas posteriores al ingreso al Departamento de urgencias, con un tubo estándar de coágulo de Vacutainer® (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ); después fueron centrifugadas a 10,000 rpm por 10min, el suero separado por alícuotas, etiquetada y almacenada en congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su futuro procesamiento.

Después de identificar los expedientes con muestra de suero procedimos a realizar los niveles de GFAP en suero utilizando un kit de análisis con técnica de sándwich Ensayo Inmunosorbente Ligado a Enzima (ELISA) disponible en el mercado para evaluar GFAP en seres humanos, según lo especificado por el fabricante (Elabscience®). El personal de laboratorio que procesó las muestras fue ciego a los datos clínicos.

Primero se realizó una prueba de calibración y las muestras que presentaron un resultado por fuera del rango de calibración fueron analizadas de nuevo; todas las muestras las medimos por duplicado.

Por último, para el tercer objetivo específico, realizamos una búsqueda de los expedientes de consulta externa de pacientes con diagnóstico de traumatismo



craneoencefálico severo y que cumplieran con los criterios de inclusión. Después de obtener el listado de expedientes procedimos con los siguientes pasos:

1. Revisamos que cada uno de los expedientes cumplieran con los criterios de inclusión.
2. Realizamos una base de datos con la información sociodemográfica, de variables clínicas, evaluación neuropsiquiátrica y resultado del estudio de neuroimagen (Tabla 4), manteniendo la confidencialidad de datos y asignando un número de identificación diferente al número de expediente.
3. Realizamos el análisis estadístico correspondiente con medidas de tendencia central, Chi-cuadrada de Pearson y ANOVA.

Tabla 4. *Variables recabadas del expediente para el tercer objetivo específico.*

	<b>Variables</b>
<b>Sociodemográfico</b>	Sexo, edad, estado civil: soltero, casado, divorciado, viudo Años de estudio, predominancia manual Ocupación: estudiante/desempleado, empleado/negocio propio
<b>Clínicos</b>	Tipo de accidente: agresión, caída, vehicular Gravedad del TCE: grave
<b>Neuroimagen</b>	Fractura de cráneo, lesión lóbulo frontal derecho e izquierdo, lesión lóbulo parietal derecho e izquierdo, lesión lóbulo occipital derecho e izquierdo, lesión lóbulo temporal derecho e izquierdo
<b>Neuropsiquiatría</b>	Rorschach, MMSE, MOCA, FAB Tiempo de evaluación

#### Estrategias de análisis de datos

Debido a que se trata de un estudio observacional descriptivo utilizamos medidas de tendencia central como método de análisis estadístico, como son media, mediana,

desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Con esto pudimos describir las características de la población de pacientes estudiada.

Para la comparación de variables y poder probar independencia entre el cruce de variables utilizamos la prueba de Chi-cuadrada de Pearson para un nivel de significación de  $\alpha = 0.01$ . Dependiendo de las variables a comparar también utilizamos regresión lineal y ANOVA. Por último, los datos los procesamos a través del software de acceso libre del lenguaje y ambiente R para análisis estadístico.

## Capítulo 4 – Resultados

Primer objetivo específico: Conocer las características sociodemográficas de los pacientes con traumatismo craneoencefálico que son atendidos en el departamento de urgencias de nuestros Hospitales.

De la revisión de expedientes que fueron atendidos en urgencias, del año 2010 al 2015, se seleccionaron 306 expedientes que reunían los criterios de inclusión. De estos 56 expedientes no se encontraron o tenían poca información para ser considerados dentro de la muestra final. Además, 3 expedientes se encontraban en custodia legal. Contando con 247 expedientes para el análisis en esta investigación.

La edad promedio fue de 33.9 años (+/- 17.4), el 61.54% (n= 152) son de sexo masculino y el 38.46% (n=95) de sexo femenino, con una relación hombre/mujer de 1.6:1. El 65.99% se encontraba sin empleo al momento del accidente, incluyendo estudiantes y desempleados. Con un estado civil soltero(a), divorciado(a) o viudo(a) en el 61.94%. Al hacer una distribución por grupos de edad, se encontró el mayor número de casos en el grupo de 25 a 44 años de edad (34.01%), seguido por el grupo de 15 a 24 años de edad (25.51%) siendo significativo con una  $p= 0.00013$ . (Tabla 5)

Tabla 5. *Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio*

<b>Variables sociodemográficas</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>		
- <b>Femenino</b>	95	38.46
- <b>Masculino</b>	152	61.54
<b>Edad</b>		
- <b>0 – 4 años</b>	10	4.05
- <b>5 – 14 años</b>	27	10.93
- <b>15 – 24 años</b>	63	25.51
- <b>25 – 44 años</b>	84	34.01
- <b>45 – 64 años</b>	30	12.15
- <b>&gt; 65 años</b>	33	13.36
<b>Ocupación</b>		
- <b>Estudiante/Sin empleo</b>	163	65.99
- <b>Empleado</b>	84	34.01
<b>Estado civil</b>		
- <b>Soltero, divorciado, viudo</b>	153	61.94
- <b>Casado/Unión libre</b>	94	38.06

Si queremos revisar la relación hombre/mujer por grupos de edad encontramos que en el grupo de menores de 4 años de edad, que representa el 4% de nuestra muestra, la relación niño-niña fue de 1:1. En el grupo de 5 a 14 años, que cubre el 10.93% de la muestra, la relación entre géneros cambia, incrementándose los TCE en hombres quedando en 4.4:1. Después, en los dos grupos de edad con mayor porcentaje de incidencia, 15 a 24 años y 25 a 44 años, la relación hombre-mujer es de 1.8:1 y 2.1:1 respectivamente. En los siguientes dos grupos la relación cambia y aumentan los traumatismos en mujeres, en el grupo de edad 45 a 64 años, que representa el 12.15%, la relación es 1:1.5; y en el grupo de mayores de 65 años, 13.36%, la relación es de 1:1.2. Existiendo una relación significativa, con una  $p= 0.00082$ , entre el sexo y el tipo de accidente. (Tabla 6)

Tabla 6. *Distribución por grupos de edad y sexo de los diferentes tipos de accidentes.*

Edad	0 - 4 años		5 - 14 años		15 - 24 años		25 - 44 años		45 - 64 años		> 65 años		Total	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	No.	%
No.	5	5	5	22	22	41	27	57	18	12	18	15	247	%
Caída	4	4	4	14	12	12	9	11	12	7	16	10	115	46.56
Vehicular	0	1	1	3	6	18	17	34	4	5	1	4	94	38.06
Impacto	1	0	0	3	3	3	1	4	2	0	1	0	18	7.29
Deportivo	0	0	0	1	1	6	0	4	0	0	0	0	12	4.86
Agresión	0	0	0	1	0	2	0	4	0	0	0	1	8	3.24

F: femenino; M: masculino

Tipo de accidente vs sexo: X-squared = 18.165, df = NA, p-value = 0.00082

Tipo de accidente vs edad: X-squared = 59.251, df = NA, p-value = 0.00013

Por año se identificó un aumento en los casos del 2011 al 2013 con porcentajes de 19.84%, 26.32% y 28.34% respectivamente (Tabla 7). De acuerdo con las características del accidente, estos se presentaron en un 32.39% en otoño, teniendo un porcentaje del 21 al 23% en las demás estaciones del año; en el día de la semana, sábado y domingo tienen los porcentajes más altos 18.62%. Como causa del traumatismo, accidentes por caída se presentaron en el 46.56% (n=115), de ahí continúan los accidentes vehiculares en un 38.06% (n=94), por impacto 7.29% (n=18), deportivo 4.86% (n=12) y por último agresión física en un 3.24% (n=8).

Tabla 7. *Distribución de los traumatismos craneoencefálicos por años.*

Año del TCE	No.	%
- 2010	21	8.5
- 2011	49	19.84
- 2012	65	26.32
- 2013	70	28.34
- 2014	16	6.48
- 2015	26	10.53

Al momento de llegar al departamento de urgencias se identificó que el 93.52% (n=231) eran TCE cerrados y el resto penetrantes, con una distribución de gravedad como

sigue: TCE leve 83.81%, TCE moderado 9.31% y TCE grave 6.88% (Tabla 8). Dentro de las características clínicas y síntomas que presentaron los pacientes encontramos que 44.53% presentaron alteración de conciencia, 50.61% presentaron cefalea y 66.8% presentaron otras lesiones extracraneales. De acuerdo con los estudios de neuroimagen se identificaron fracturas de base de cráneo en el 5.26%, fracturas de bóveda en el 8.5%, y fractura de cara y hemorragia intracraneal en el 7.29% de los casos cada una. De todos los pacientes el 15.79% (n=39) recibió intervención por neurocirugía. Al final se reportaron 5 defunciones en urgencias (2.02%).

Tabla 8. *Características del traumatismo craneoencefálico.*

<b>Variables del TCE</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Mecanismo del TCE</b>		
- <b>Cerrado</b>	231	93.52
- <b>Penetrante</b>	16	6.48
<b>Gravedad del TCE</b>		
- <b>Leve</b>	207	83.81
- <b>Moderado</b>	23	9.31
- <b>Grave</b>	17	6.88
<b>Síntomas y lesiones</b>		
- <b>Lesiones extracraneales</b>	165	66.8
- <b>Cefalea</b>	125	50.61
- <b>Alteración de conciencia</b>	110	44.53
- <b>Amnesia postraumática</b>	49	19.84
- <b>Fractura bóveda</b>	21	8.5
- <b>Fractura cara</b>	18	7.29
- <b>Hemorragia intracraneal</b>	18	7.29
- <b>Agitación motora</b>	17	6.88
- <b>Crisis convulsiva</b>	14	5.67
- <b>Fractura base de cráneo</b>	13	5.26
- <b>Autonómicos</b>	11	4.45
<b>Intervención neurocirugía</b>	39	15.79
<b>Defunción</b>	5	2.02

Al comparar la gravedad del TCE versus los síntomas presentados por los pacientes, encontramos significativa la gravedad del TCE versus fractura de bóveda ( $p= 0.00004$ ) y gravedad versus hemorragia intracraneal ( $p= 0.00058$ ). En cuanto a la intervención por

parte de neurocirugía se encontró significativa la comparación entre neurocirugía versus mecanismo del TCE ( $p= 0.0001$ ) y neurocirugía versus gravedad del TCE ( $p= 0.00001$ ).

(Tabla 9)

Tabla 9. *Análisis de chi-cuadrada entre gravedad del TCE y el listado de síntomas/lesiones.*

<b>Gravedad vs Síntomas/lesiones</b>	<b>Valor p</b>
- <b>Fractura de bóveda</b>	0.000040
- <b>Hemorragia intracraneal</b>	0.000580
- <b>Pérdida de conciencia</b>	0.024970
- <b>Lesiones extracraneales</b>	0.030630
- <b>Cefalea</b>	0.072019
- <b>Fractura de base de cráneo</b>	0.073439
- <b>Agitación motora</b>	0.105849
- <b>Amnesia postraumática</b>	0.339457
- <b>Dolor de columna</b>	0.466155
- <b>Crisis convulsivas</b>	0.552064
- <b>Dolor en extremidades</b>	0.621494
- <b>Síntomas vestibulares</b>	0.705603
- <b>Alteración de conciencia</b>	0.760612
- <b>Síntomas autonómicos</b>	0.849212
- <b>Fractura de cara</b>	1.000000

Segundo objetivo específico: Determinar los niveles séricos de la Proteína Acidica Glial Fibrilar en una muestra de pacientes con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico dentro de las primeras 24 horas post-lesión, y analizar si existe una relación con síntomas neuropsiquiátricos.

De la revisión de expedientes que contaban con muestra de suero almacenada, de agosto 2016 a febrero 2017, se seleccionaron 43 expedientes que reunían los criterios de inclusión. De estos 5 expedientes tenían poca información para ser considerados dentro de

la muestra final y 8 fueron suspendidos debido a que no se pudo procesar la muestra de suero. Contando con 30 expedientes para el análisis en esta investigación.

La edad promedio fue de 36.76 años (+/- 12.86), el 76.67% (n= 23) son de sexo masculino y el 23.33% (n=7) de sexo femenino, con una relación hombre/mujer de 3.3:1. El 63.34% se encontraba con empleo al momento del accidente, incluyendo empleados o con negocio propio. Con un estado civil soltero(a), divorciado(a) o viudo(a) en el 70%. Al hacer una distribución por grupos de edad, se encontró el mayor número de casos en el grupo de 25 a 44 años (53.34%), seguido por el grupo de 45 a 64 años de edad (26.66%). El mayor nivel educativo de la muestra fue de secundaria con un 50%. De los antecedentes médicos lo más reportado fue consumo de tabaco y de alcohol, con un 46.67% y un 36.37% respectivamente. (Tabla 10)

Todos los casos se trataron de TCE cerrados, en el 43.33% causados por un accidente vehicular, con una distribución de gravedad como sigue: TCE leve 16.67%, TCE leve complicado 60%, TCE moderado 20% y TCE grave 3.33%. Dentro de las características clínicas y síntomas que presentaron los pacientes encontramos que 50% presentaron pérdida de conciencia, 30% alteración de conciencia y vómito en el 26.67% de los casos. De acuerdo con los estudios de neuroimagen se identificaron fracturas de cráneo en el 46.67%, contusión cerebral y hemorragia subdural en el 23.33% de los casos cada una. (Tabla 11)



Tabla 10. *Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la población estudiada (n=30).*

	No.	%
<b>Género</b>		
- Femenino	7	23.33
- Masculino	23	76.67
<b>Edad</b>		
- Promedio	36.76	
- 15 – 24 años	6	20
- 25 – 44 años	16	53.34
- 45 – 64 años	8	26.66
<b>Educación</b>		
- Analfabeta	2	6.67
- Primaria	5	16.67
- Secundaria	15	50
- Preparatoria	7	23.33
- Profesional	1	3.33
<b>Ocupación</b>		
- Estudiante/Sin empleo	11	36.66
- Empleado/Negocio propio	19	63.34
<b>Estado civil</b>		
- Soltero, divorciado, viudo	21	70
- Casado/Unión libre	9	30
<b>Antecedentes médicos</b>	Presente	
- Alcohol	11	36.37
- Tabaco	14	46.67
- Sustancias de abuso	6	20
- Neurológicos	3	10
- Psiquiátricos	1	3.33
- TCE previo	5	16.67

Con respecto a la información de la evaluación neuropsiquiátrica reportada en los expedientes, identificamos 19 casos con amnesia postraumática medida a través del GOAT, 8 (26.67%) en puntaje límite y 11 (36.67) en puntaje de alteración. Con datos de agitación psicomotriz, a través de escala ABS, 5 (16.66%) casos puntuaron para alteración leve, al dividirlo por subescalas, se identificaron 8 (26.66%) casos leves y 3 (10%) moderados de ABS: desinhibición. Con respecto al nivel de funcionalidad medido por LCFS 18 pacientes, el 60%, puntuó del nivel 6 hacia abajo. De los resultados de las pruebas de tamizaje cognitivo, 10 expedientes no contaban con la información, ya sea por sintomatología o por

falta de disposición para colaborar; del resto identificamos que en el 56.67% de los casos presentaban alteración cognitiva medida a través del MOCA y del 53.33% con el MMSE.

(Tabla 12, 13)

Tabla 11. *Características clínicas del TCE (n=30).*

	No.	%
<b>Tipo de accidente</b>		
- Agresión	5	16.67
- Caída	12	40
- Vehicular	13	43.33
<b>Gravedad del TCE</b>		
- Leve	5	16.67
- Leve complicado	18	60
- Moderado	6	20
- Grave	1	3.33
<b>Síntomas y lesiones</b>		
- Pérdida de conciencia	15	50
- Alteración de conciencia	9	30
- Amnesia postraumática	1	3.33
- Crisis convulsiva	2	6.67
- Vómito	8	26.67
- Focalización neurológica	1	3.33
<b>Neuroimagen</b>		
- Fractura de cráneo	14	46.67
- Contusión	7	23.33
- Hemorragia epidural	6	20
- Hemorragia subdural	7	23.33
- Hemorragia subaracnoidea	5	16.67

Tabla 12. *Resultados de la evaluación neuropsiquiátrica.*

	Media	DE	Normal (%)	Alteración (%)	Sin datos (%)
<b>GOAT</b>	66.06	25.05	11 (36.66)	19 (63.34)	0 (0)
<b>ABS desinhibición</b>	20.07	5.69	19 (63.34)	11 (36.66)	0 (0)
<b>ABS agitación</b>	17.03	4.21	28 (93.34)	2 (6.66)	0 (0)
<b>ABS labilidad</b>	15.40	2.99	27 (90)	3 (10)	0 (0)
<b>ABS total</b>	18.20	3.88	25 (83.33)	5 (16.67)	0 (0)
<b>LCFS</b>	5.96	1.29	0 (0)	30 (100)	0 (0)
<b>MMSE</b>	21.14	5.91	4 (13.33)	17 (56.66)	9 (30)
<b>MOCA</b>	17.2	6.35	1 (3.33)	19 (63.33)	10 (33.33)
<b>FAB</b>	11.1	4.73	10 (33.33)	10 (33.34)	10 (33.33)

Tabla 13. Resultados de GOAT y LCFS divididos por grado de severidad.

	No.	%
<b>GOAT</b>		
- Normal	11	36.67
- Límite	8	26.67
- Alterado	11	36.67
<b>LCFS</b>		
- Nivel: 7	12	40
- Nivel: 6	11	36.67
- Nivel: 5	5	16.67
- Nivel: 2	2	6.67

Continuando con la comparación de variables, se realizó una prueba de chi-cuadrada entre el tipo de accidente y el antecedente de abuso de sustancias, reportando que el 80% de los casos secundarios a agresión y el 50% de los casos por caída estaban relacionados con consumo de alcohol, con un valor de  $p = 0.007$ . (Tabla 14 y 15)

Tabla 14. Prueba de chi-cuadrada comparando tipo de accidente con antecedente de uso de sustancias.

Uso de sustancias	Valor p
- Alcohol	0.007770
- Tabaco	0.352246
- Sustancias de abuso	0.694743

Tabla 15. Tabla de contingencia comparando antecedente de consumo de alcohol con el tipo de accidente.

	No Alcohol	Si Alcohol	Total
<b>Agresión</b>	1	4	5
<b>Caída</b>	6	6	12
<b>Vehicular</b>	12	1	13
<b>Total</b>	19	11	30

Para buscar relaciones entre la edad y la gravedad del TCE se realizó una prueba de ANOVA, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.029$ ). (Figura 1)

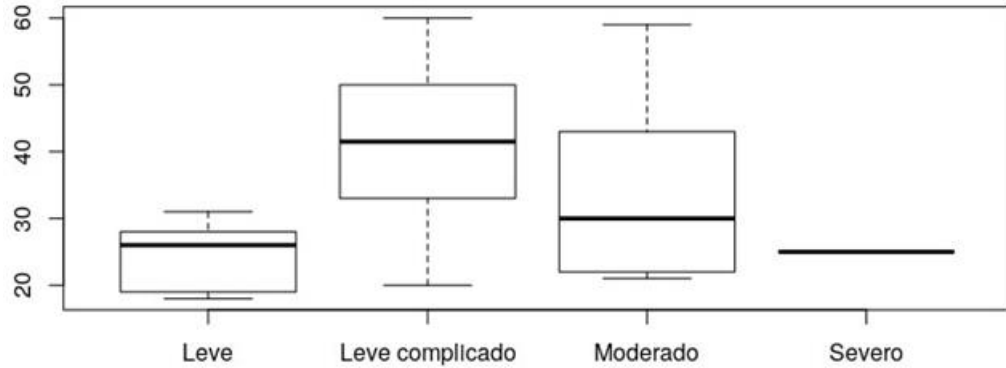


Figura 1. Diagrama de caja que muestra la distribución de edad por gravedad de TCE.

Para analizar las muestras de suero e identificar los niveles de GFAP se utilizó la técnica ELISA. Primero se realizó una prueba de calibración donde se obtuvo el límite inferior de GFAP en 0.3 ng/mL y el límite superior en 20.0 ng/mL. (Tabla 16)

Tabla 16. Tabla con los resultados de la calibración de ELISA para GFAP de acuerdo con el proveedor (Elabsience®)

Calibrator	Wells	GFAP ng/mL	Abs. Corrected	SEM	Backfit	Recovery %
● Standard1	A1	20.0	2.540	0.01	<b>20.1</b>	100.6
	A2		2.520		<b>19.9</b>	99.3
● Standard2	B1	10.0	1.590	0.05	<b>9.6</b>	96.5
	B2		1.680		<b>10.4</b>	104.3
● Standard3	C1	5.0	0.927	0.01	<b>5.0</b>	99.2
	C2		0.917		<b>4.9</b>	98.0
● Standard4	D1	2.5	0.495	0.01	<b>2.5</b>	100.9
	D2		0.518		<b>2.6</b>	105.8
● Standard5	E1	1.3	0.232	0.00	<b>1.2</b>	94.4
	E2		0.239		<b>1.2</b>	97.2
● Standard6	F1	0.6	0.115	0.01	<b>0.6</b>	95.2
	F2		0.129		<b>0.7</b>	106.4
● Standard7	G1	0.3	0.056	0.01	<b>0.3</b>	93.8
	G2		0.066		<b>0.3</b>	110.4

Después de realizar el análisis de ELISA para la medición del nivel sérico de GFAP, 8 de las 30 muestras obtuvieron resultados por arriba del límite superior (20 ng/mL) obtenido en la calibración (Tabla 17). Se repitió el análisis para estas 8 muestras continuando con niveles superiores a 20 ng/mL (Tabla 18). Al final se identificó una mediana de GFAP de 15.25 ng/mL y una media de 32.09 ng/mL (Tabla 19). Para revisar si existía una relación entre el valor sérico de GFAP y las demás variables analizadas se realizó un modelo de regresión lineal, para un  $\alpha = 0.01$ , sin encontrar una relación significativa entre las variables.

Tabla 17. Resultados de la medición de ELISA para GFAP de la muestra de pacientes con TCE ( $n=30$ ).

Sample	Wells	Abs.	Abs. Corrected	GFAP ng/mL	Average GFAP ng/mL	%CV	SD	SEM
1	A3	1.640	1.650	9.5	<b>10.1</b>	8.4	0.8	0.6
	A4	1.790		10.7				
2	B3	3.150	3.020	30.5	<b>29.1</b>	6.6	1.9	1.4
	B4	3.030		27.7				
3	C3	1.800	1.700	10.8	<b>10.6</b>	3.5	0.4	0.3
	C4	1.740		10.3				
4	D3	2.450	2.440	17.9	<b>18.7</b>	6.3	1.2	0.8
	D4	2.570		19.6				
5	E3	1.310	1.230	7.0	<b>6.9</b>	1.8	0.1	0.1
	E4	1.290		6.8				
6	F3	2.980	2.860	26.6	<b>25.8</b>	4.8	1.2	0.9
	F4	2.890		24.9				
7	G3	2.070	2.150	13.5	<b>15.2</b>	16.2	2.5	1.7
	G4	2.370		16.9				
8	H3	2.250	2.150	15.4	<b>15.1</b>	3.5	0.5	0.4
	H4	2.180		14.7				
10	B5	2.260	2.170	15.6	<b>15.3</b>	3.2	0.5	0.3
	B6	2.200		14.9				
11	C5	3.300	3.220	34.2	<b>34.2</b>	0.2	0.1	0.1
	C6	3.290		34.1				
12	D5	0.968	0.872	4.8	<b>4.6</b>	5.1	0.2	0.2
	D6	0.912		4.5				
14	F5	2.400	2.400	17.2	<b>18.2</b>	7.4	1.4	1.0
	F6	2.540		19.1				
15	G5	3.450	3.480	38.8	<b>42.6</b>	12.3	5.2	3.7
	G6	3.640		46.3				
16	H5	2.430	2.240	17.7	<b>16.2</b>	12.6	2.1	1.5

		H6	2.190		14.8				
● 17		A7	2.200	2.240	14.9	<b>16.1</b>	10.5	1.7	1.2
		A8	2.400		17.3				
● 18		B7	2.550	2.500	19.3	<b>19.6</b>	2.3	0.5	0.3
		B8	2.590		19.9				
● 19		C7	0.977	1.020	4.9	<b>5.6</b>	17.9	1.0	0.7
		C8	1.200		6.3				
● 20		D7	3.370	3.270	36.4	<b>35.4</b>	4.1	1.5	1.0
		D8	3.300		34.4				
● 21		E7	3.960	3.910	63.2	<b>64.8</b>	3.4	2.2	1.6
		E8	4.000		66.3				
● 25		A9	1.990	1.880	12.7	<b>12.2</b>	5.4	0.7	0.5
		A10	1.900		11.8				
● 26		B9	2.330	2.320	16.4	<b>17.1</b>	5.5	0.9	0.7
		B10	2.440		17.7				
● 28		D9	3.630	3.540	45.8	<b>44.7</b>	3.5	1.6	1.1
		D10	3.580		43.6				
● 29		E9	2.270	2.140	15.7	<b>15.0</b>	7.0	1.0	0.7
		E10	2.140		14.3				
● 30		F9	0.946	0.944	4.7	<b>5.1</b>	11.4	0.6	0.4
		F10	1.080		5.5				
● 31		G9	1.840	1.770	11.2	<b>11.2</b>	0.1	0.0	0.0
		G10	1.840		11.2				
● 32		H9	1.150	1.080	6.0	<b>5.9</b>	0.9	0.1	0.0
		H10	1.140		5.9				
● 33		A11	3.090	2.970	29.0	<b>27.9</b>	5.5	1.5	1.1
		A12	2.990		26.8				
● 34		B11	1.650	1.540	9.6	<b>9.2</b>	5.3	0.5	0.3
		B12	1.560		8.9				
● 35		C11	1.830	1.700	11.2	<b>10.6</b>	7.7	0.8	0.6
		C12	1.700		10.0				
● 36		D11	2.110	1.990	13.9	<b>13.4</b>	5.9	0.8	0.6
		D12	2.010		12.8				
● Blank		H1	0.067	0.000	< Curve	-	-	-	-
		H2	0.069		< Curve				

Como no encontramos relación entre las variables sociodemográficas y neuropsiquiátricas versus el nivel sérico de GFAP. Decidimos hacer 2 grupos: uno menor a 20 ng/mL y el otro mayor a 20 ng/mL. Realizamos un diagrama de caja para explorar las posibles diferencias entre la edad y los grupos de GFAP sin encontrar alguna diferencia (Figura 2). Al comparar con los antecedentes médicos encontramos que el 80% de los casos con antecedente de TCE presentaron niveles séricos mayores a 20 ng/mL,  $p = 0.011$ . (Tabla 20 y 21)

Tabla 18. Repetición de la medición de ELISA para GFAP de las muestras que reportaron un valor mayor al límite superior por calibración (> 20 ng/mL).

Sample	Dilution	Wells	Abs.	Abs. Corrected	GFAP ng/mL	Average GFAP ng/mL	%CV	SD	SEM
● 2	10	A3 A4	0.828	0.761	42.3	<b>42.4</b>	0.3	0.1	0.1
● 6	10	B3 B4	0.919	0.958	48.2	<b>55.5</b>	18.8	10.4	7.4
● 11	10	D3 D4	1.040	0.969	56.2	<b>56.1</b>	0.3	0.1	0.1
● 15	10	F3 F4	2.120	2.080	147.0	<b>150.5</b>	3.3	5.0	3.5
● 20	10	G3 G4	1.010	0.980	54.6	<b>56.9</b>	5.8	3.3	2.3
● 21	10	H3 H4	1.980	1.910	133.6	<b>132.9</b>	0.7	1.0	0.7
● 28	10	C5 D5	2.450	2.290	183.6	<b>174.0</b>	7.8	13.6	9.6
● 33	10	E5 F5	0.493	0.429	22.3	<b>22.5</b>	1.8	0.4	0.3
● Blank		H1 H2	0.070	0.000	0.1	<b>0.1</b>	12.1	0.0	0.0

Tabla 19. Valores de la medición de GFAP a través de técnica ELISA (n=30).

Min.	1er Q	Mediana	Media	3er Q	Max.
4.60	10.60	15.25	32.09	21.77	174.00

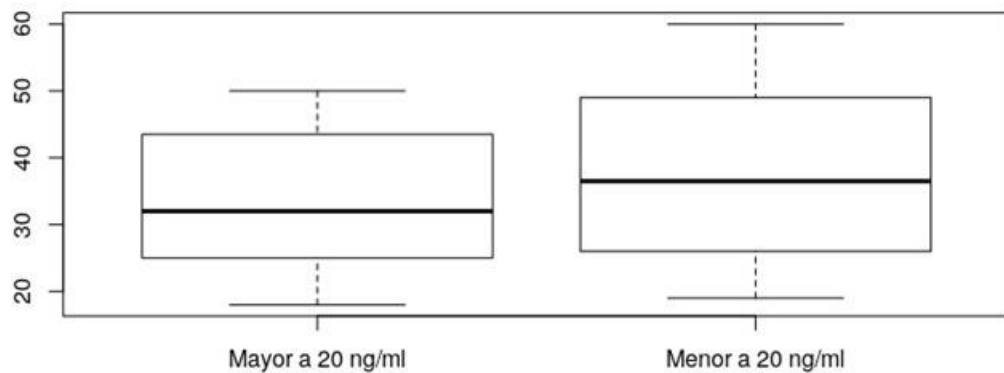


Figura 2. Diagrama de caja para explorar diferencias entre edad y grupos de GFAP.

Tabla 20. Prueba de chi-cuadrada comparando antecedentes médicos con el valor de GFAP separado en grupos.

Antecedente médico	Valor p
- TCE previo	0.01145
- Neurológicos	1.00000
- Psiquiátricos	1.00000

Tabla 21. Tabla de contingencia comparando antecedentes médicos con el valor de GFAP separado en grupos.

	No TCE previo	Si TCE previo	Total
< a 20 ng/mL	21	1	22
> a 20 ng/mL	4	4	8
<b>Total</b>	25	5	30

No encontramos relación significativa entre los grupos de GFAP y las variables neuropsiquiátricas, con excepción de la subescala de ABS: labilidad, que al realizar un diagrama de caja (Figura 3) se observó que el grupo menor a 20 ng/mL estaba concentrado hacia los valores bajos; procedimos a realizar un análisis ANOVA para verificar la significancia de la relación obteniendo una  $p = 0.019$ .

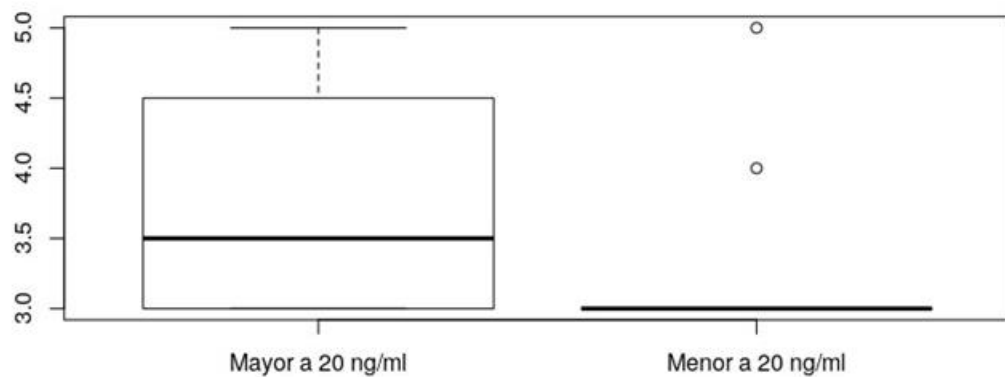


Figura 3. Diagrama de caja comparando el resultado de la subescala ABS: labilidad y el valor de GFAP separado en grupos.



Tercer objetivo específico: Evaluar si existe relación entre el sitio de lesión cerebral post-traumatismo craneoencefálico y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos.

De la revisión de expedientes de consulta externa con diagnóstico de TCE, del 2013 al 2018, se seleccionaron 34 expedientes. De estos solo 9 expedientes reunían todos los criterios de inclusión. La muestra se conformó por 8 hombres (88.89%) y una mujer, con una media de edad de 25.11, rango de 18 a 34 años. El 66.66% se encontraba desempleado o estudiando al momento del accidente, con 14.2 años de escolaridad en promedio y el 88.89% con dominancia manual derecha. Todos los TCE fueron graves y causados por accidente vehicular en el 77.78% de los casos. (Tabla 22)

De acuerdo con el reporte del estudio de neuroimagen, TAC o RM, el 55.56% presentaron fractura de cráneo, el 66.67 presentaron lesión en lóbulo frontal tanto izquierdo como derecho y el 44.44% en lóbulo parietal izquierdo y lóbulo temporal derecho (Tabla19). Con respecto a los resultados de la evaluación neuropsiquiátrica realizada en el periodo subagudo, entre los 25 y 273 días post-TCE; los pacientes presentaron positivos los índices de DEPI y de HVI, del test de Rorschach, en un 44.44% cada uno. De los resultados del tamizaje cognitivo el 33.33% presentaban alteración cognitiva en el MOCA y el 22.22% en el MMSE. (Tabla 23 y 24)

Tabla 22. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con TCE y test de Rorschach (n=9).

	No.	%
<b>Género</b>		
- Femenino	1	11.11
- Masculino	8	88.89
<b>Edad</b>		
- Promedio	25.11	
- 15 – 24 años	4	44.45
- 25 – 44 años	5	55.55
<b>Años de educación promedio</b>	14.2	
<b>Ocupación</b>		
- Estudiante/Sin empleo	6	66.67
- Empleado/Negocio propio	3	33.33
<b>Estado civil</b>		
- Soltero, divorciado, viudo	8	88.89
- Casado/Unión libre	1	11.11
<b>Dominancia manual</b>		
- Derecha	8	88.89
- Izquierda	1	11.11
<b>Tipo de accidente</b>		
- Agresión	1	11.11
- Caída	1	11.11
- Vehicular	7	77.78
<b>Evaluación neuropsiquiátrica post-TCE</b>		
- 11 a 30 días	1	11.12
- 31 a 60 días	3	33.33
- 61 a 90 días	3	33.33
- 91 a 300 días	2	22.22
<b>Neuroimagen</b>	Presente	
- Lesión frontal derecha	6	66.67
- Lesión frontal izquierda	6	66.67
- Fractura de cráneo	5	55.56
- Lesión parietal izquierda	4	44.44
- Lesión temporal derecha	4	44.44
- Lesión temporal izquierda	3	33.33
- Lesión parietal derecha	1	11.11
- Lesión occipital derecha	1	11.11
- Lesión occipital izquierda	0	0

Tabla 23. Resultado de la prueba de Rorschach por índices (n=9).

Rorschach	Positivo (%)	Negativo (%)
- DEPI	4 (44.44)	5 (55.56)
- HVI	4 (44.44)	5 (55.56)
- PTI	3 (33.33)	6 (66.67)
- CDI	3 (33.33)	6 (66.67)
- S-CON	1 (11.11)	8 (88.89)
- OBS	0 (0)	9 (100)

Tabla 24. Resultado del tamizaje cognitivo (n=9).

	Media	DE	Promedio (%)	Alteración (%)
MOCA	24.89	3.89	6 (66.67)	3 (33.33)
MMSE	28.11	1.54	7 (77.78)	2 (22.22)
FAB	16.22	1.56	9 (100)	0 (0)

Del cruce de variables, a través de una chi-cuadrada, entre los índices del Rorschach y la fractura de cráneo y lesiones en neuroimagen, únicamente se encontró una relación significativa ( $p = 0.006$ ) entre el índice de HVI y lesión en lóbulo temporal derecho. (Tabla 25 y 26)

Tabla 25. Valores de  $p$  del análisis de chi-cuadrada entre los índices del test de Rorschach y las regiones cerebrales con lesión.

	PTI	DEPI	S-CON	CDI	HVI
Frontal der	1.000	1.000	1.000	0.467	1.000
Frontal izq	0.461	1.000	1.000	0.466	1.000
Parietal der	1.000	1.000	1.000	1.000	0.443
Parietal izq	1.000	1.000	1.000	0.526	0.529
Occipital der	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Temporal der	1.000	1.000	0.439	0.523	<b>0.006</b>
Temporal izq	0.463	1.000	1.000	0.459	1.000

Se omiten occipital izquierdo y el índice OBS por no presentar puntuación positiva.

Tabla 26. *Tabla de contingencia para el cruce de las variables HVI y lesión en lóbulo temporal derecho.*

	Sin lesión temporal derecha	Con lesión temporal derecha	Total
HVI negativo	5	0	5
HVI positivo	0	4	4
Total	5	4	9

Para determinar si existe una relación entre el tamizaje cognitivo y fractura de cráneo y lesiones en neuroimagen realizamos una prueba de ANOVA para cada prueba, encontrando una tendencia ( $p = 0.022$ ) entre el resultado de FAB y la presencia de fractura de cráneo, donde los casos con fractura de cráneo tuvieron un mejor puntaje en FAB. (Tabla 27) (Figura 4)

Tabla 27. *Resultado promedio y mediana de FAB separado por presencia o ausencia de fractura de cráneo.*

	FAB promedio	FAB mediana
Sin fractura de cráneo	15.0	14.5
Con fractura de cráneo	17.2	17.0

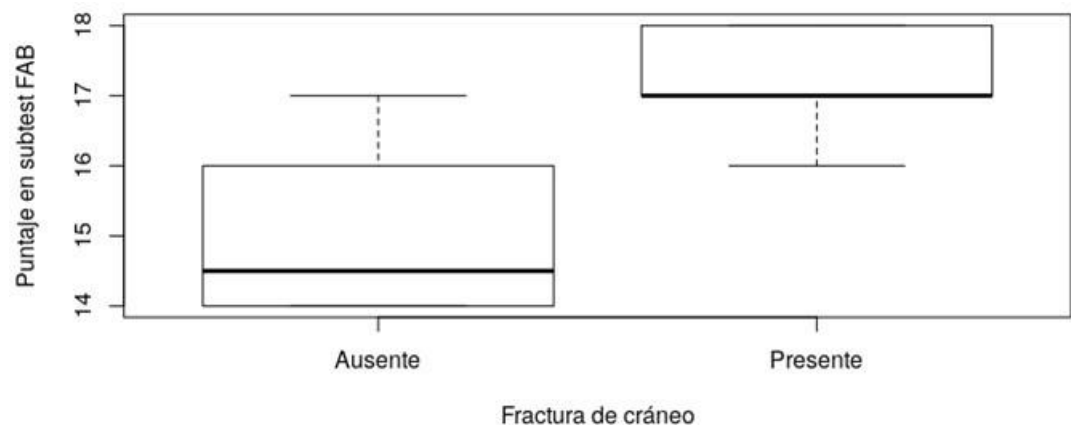


Figura 4. *Diagrama de caja que muestra la relación entre el resultado de la prueba FAB y la presencia o no de fractura de cráneo.*

## Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados

### Primer objetivo específico

Existen pocos estudios epidemiológicos en México a nivel nacional, principalmente se han realizado diferentes investigaciones en relación a las características demográficas y clínicas del TCE en diferentes Estados de la República (Barragán-Hervella et al., 2016; Cabrera Rayo et al., 2009; Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005; Garcia, Reyes, Diegoperez, & Mercado, 2003; Mayén Casas et al., 2008; Millán-Guerrero et al., 2010; Sosa Medellín & López Tapia, 2015). Tenemos estudios que se han centrado en analizar la incidencia del TCE grave (Cabrera Rayo et al., 2009; Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005), otros con un objetivo de describir la incidencia en determinada población (Mayén Casas et al., 2008; Millán-Guerrero et al., 2010; Sosa Medellín & López Tapia, 2015), la incidencia de TCE en niños (García et al., 2003) y evaluar los costos de atención primaria en este tipo de patología (Barragán-Hervella et al., 2016).

Sabemos que el TCE se puede presentar en cualquier edad, pero generalmente se reportan tres picos de mayor incidencia, primera infancia, adolescencia tardía y adulto joven y adulto mayor, describiéndose una curva trimodal. Con nuestro estudio tuvimos la oportunidad de abarcar población de todas las edades y con esto observar cómo es la distribución por grupos de edad en nuestra población. Algunos estudios mexicanos se enfocaron en rangos de edad específicos, como el de Sosa-Medellín y López-Tapia en mayores de 16 años y el de García y colaboradores en menores de 15 años (García et al.,

2003; Sosa Medellín & López Tapia, 2015); y otros si cubrieron un rango más amplio como el de Millán-Guerrero y colaboradores (Millán-Guerrero et al., 2010). En general el promedio y el grupo de edad con mayor frecuencia de TCE es ligeramente mayor entre 25 a 44 años, comparado con otros donde la mayor incidencia es entre 15 a 24 años (Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005; Millán-Guerrero et al., 2010; Sosa Medellín & López Tapia, 2015).

Como hemos comentado, en los diferentes estudios revisados en la literatura científica, la mayoría de los TCE ocurren en hombres, con ratios de 1.5:1 a >4:1. La relación hombre-mujer reportada en los estudios mexicanos es desde 1.8:1 a 3:1 (Cabrera Rayo et al., 2009; Garcia et al., 2003; Mayén Casas et al., 2008; Millán-Guerrero et al., 2010; Sosa Medellín & López Tapia, 2015), solo uno de los estudios se sale de estos rangos con una relación 10:1 por ser realizado en la unidad de cuidados intensivos y con un porcentaje de TCE graves del 51.6% (Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005). En nuestro estudio se mantiene esta mayor incidencia en pacientes masculinos al considerar el total de la muestra, pero si analizamos esta relación entre géneros dentro de los diferentes grupos de edad la relación se va modificando a partir de los 45 años donde aumenta el número de pacientes femeninos llegando a una relación de 1:1.5, como en el estudio realizado por Petgrave-Pérez y colaboradores, en Costa Rica en el 2016, donde mencionan que existe una mayor incidencia de TCE en mujeres mayores de 65 años de edad (Petgrave-Pérez et al., 2016). Los estudios mexicanos que revisamos en la literatura se realizaron en hospitales públicos o del Seguro Social, en diferencia con nuestro registro de expedientes realizado

en un hospital privado, obteniendo resultados semejantes y que también son comparables con los países de alto ingreso económico.

Con respecto al tipo de accidente que causó el TCE, en la población estudiada tenemos dos tipos principales de accidentes que predominan: caídas y accidentes vehiculares. Estos resultados son semejantes a los reportados en el estudio de Sosa-Medellín y López-Tapia realizado en Monterrey, N. L. en el año 2015, quienes reportan que el 42.5% de los TCE fueron causados por caídas y el 31.5% por accidentes vehiculares(Sosa Medellín & López Tapia, 2015), este estudio es importante ya que se realiza en la misma ciudad que nosotros, pero en un grupo diferente de población, en un hospital del IMSS que es de referencia en urgencias y traumatología, teniendo un resultado semejante al nuestro, excepto en distribución de gravedad como describiremos más adelante. Otros estudios en población mexicana han reportado que los accidentes vehiculares corresponden del 30 al 75% de las causas y por caída del 40 al 72%, dependiendo de la población, grupo de edad estudiado y de la gravedad del TCE(Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005; Garcia et al., 2003; Mayén Casas et al., 2008).

Los accidentes vehiculares están relacionados con mayor gravedad del traumatismo y generalmente con el consumo de alcohol y otras sustancias de abuso, existiendo un subregistro de dicha información en los hospitales, tanto privados como públicos, información con la que es necesario contar ya que forma parte de los datos que se utilizan para estrategias preventivas y de pronóstico. También esta relacionados con la forma de

manejar, carga vehicular y la utilización de medidas preventivas como el cinturón de seguridad o el casco en ciclistas y motociclistas.

Al analizar las diferencias entre el tipo de accidente que causó el TCE y el sexo, lo cual reportó una diferencia significativa, identificamos que en nuestra muestra el 100% de las agresiones, el 92% de los accidentes deportivos y el 69% de los accidentes vehiculares ocurrieron en el sexo masculino. En accidentes por caída, aunque hay una distribución equilibrada entre hombres y mujeres, tenemos diferencias entre grupos etarios: estos fueron más frecuentes en hombres menores de 14 años y en mujeres mayores de 45 años.

Pudimos identificar de forma significativa que existe una distribución entre el grupo de edad y el tipo de accidente que causa el TCE. Como han reportado diferentes investigadores las principales causas de TCE son los accidentes vehiculares y las caídas, esto depende del desarrollo económico del país, la cantidad de carga vehicular, la implementación de reglas de seguridad vial y el aumento de la expectativa de vida, de hecho, en los últimos estudios se ha ido reportando un cambio en el tipo de accidente que causa el TCE, incrementando el porcentaje de las caídas sobre todo en población geriátrica. En nuestro caso los menores de 14 años y los mayores de 45 años sufren más caídas como causa del TCE, esto concuerda con el estudio realizado por García y cols., en niños que sufrieron TCE, donde refieren que el 72% fue debido a caídas en su población de menores de 15 años(Garcia et al., 2003), y en el estudio de Ortega y colaboradores realizado en Madrid donde en los mayores de 51 años predominaron las caídas(Ortega Zufiría et al., 2018). En cuanto a los accidentes vehiculares, estos predominaron en el grupo de 25 a 44



años, también en este estudio de Ortega y cols., en 2018, reportaron que los pacientes de 20 a 35 años sufrieron un accidente vehicular en el 52% de los casos(Ortega Zufiría et al., 2018).

En cuanto a la gravedad del TCE, en países de Latinoamérica existe una mayor descripción de casos de TCE graves, donde la mayoría son hombres y por accidentes vehiculares(Chaparro et al., 2013; Guzmán, 2008; Petgrave-Pérez et al., 2016). En población mexicana también se ha reportado incidencia de TCE grave entre 20-50%(Durán-Hah & Morales-Muñoz, 2005; Sosa Medellín & López Tapia, 2015), pero esto depende de la población estudiada, en nuestro caso tuvimos una mayor incidencia de TCE leves. Comparando con la mayoría de los estudios que evalúan pacientes con TCE de forma abierta, sin enfocarse en un grado de severidad específico tenemos la misma distribución de gravedad, siendo más frecuentes los casos de traumatismos leves alrededor del 80%(Bárcena-Orbe et al., 2006; Collins et al., 2014; Dewan et al., 2019; Marchio et al., 2006; Millán-Guerrero et al., 2010), y el resto moderados y severos. Aunque sea un alto porcentaje se considera que existe un subregistro debido a que muchos casos no acuden a urgencias o van a consulta externa y no son registrados en las estadísticas. Vemos una diferencia en la frecuencia de casos leves con el estudio realizado por Sosa-Medellín y López-Tapia, donde por el tipo de población que atiende su hospital ellos reportaron que el 44% de los casos fueron leves y el resto moderado-grave(Sosa Medellín & López Tapia, 2015).

Existen muchos síntomas que se pueden presentar después de sufrir un TCE, además de que es frecuente, sobre todo en los casos moderados-graves, la presencia de lesiones en el resto del cuerpo o politraumatismos; como en el estudio de Maas, Stocchetti, y Bullock, en 2008, donde analizaron a una población de pacientes con TCE moderado-grave, que presentaron lesiones extracraneales en más del 30% de los casos, siendo semejante a lo que reportamos nosotros. Continuando con este análisis de síntomas, la alteración de conciencia y la cefalea fueron otros de los síntomas con mayor frecuencia identificados, comparándose con lo reportado por Millán y colaboradores, que también tuvieron un alto número de casos leves y una distribución por edades amplia (Maas et al., 2008; Millán-Guerrero et al., 2010).

De nuestra muestra, los pacientes que sufrieron un traumatismo craneoencefálico grave tuvieron más riesgo, de forma significativa, de tener una fractura de bóveda craneal y/o hemorragia intracraneal y ser referidos a una intervención por parte de neurocirugía. Identificándose que a mayor gravedad existe mayor cantidad de lesiones y complicaciones que generalmente son manejadas de forma quirúrgica.

Al revisar los datos de los expedientes de forma retrospectiva nos dimos cuenta de que el expediente no cuenta con un formato de registro de información relevante para el pronóstico de los casos de traumatismo craneoencefálico, en la literatura se ha reportado diferentes intentos de establecer datos comunes estandarizados o implementación de modelos predictivos, pero esto todavía no es una práctica estándar y no se encuentra estipulado en las guías de atención clínica en nuestro país. También identificamos que por

el tipo de población atendida no existe un registro adecuado de antecedentes patológicos relevantes como es el consumo de alcohol, tabaco y sustancias de abuso, así como presencia de enfermedades neurológicas, psiquiátricas y TCE previos. Tampoco se ha estandarizado el uso de escalas fuera de la Escala de Coma de Glasgow, es decir, escalas para medir amnesia postraumática, severidad de la lesión, grado de funcionalidad, tamizaje cognitivo y conductual, etc. Con una interpretación estándar de los estudios de neuroimagen sin reportar índices como el de Marshall o el de Rotterdam, o el uso de secuencias específicas en resonancia magnética de cerebro como son el SWI y el DTI (DeQuesada & Chokshi, 2014). Siendo un área de oportunidad el implementar un sistema de registro de esta información desde la valoración inicial en urgencias.

Este estudio tiene ciertas limitaciones que hay que tomar en cuenta al momento de revisar la información presentada. Primero, solo analizamos los expedientes de uno de los hospitales privados que existen en Monterrey y su zona metropolitana, por lo tanto, no es representativo de toda la población, además de que muchos casos de accidentes vehiculares son llevados a hospitales públicos. Segundo, el tamaño de la muestra es menor a otros estudios epidemiológicos o sociodemográficos, relacionado con la falta de un formato estándar de registro de información relevante para el análisis en TCE teniendo que suspender un número importante de expedientes por no contar con la información completa de las variables de estudio. Tercero, solo analizamos la información de la atención en urgencias sin hacer un seguimiento de los casos que se hospitalizaron, o que fueron trasladados de otros hospitales para su manejo intrahospitalario. Cuarto, faltó información relacionada con lesiones específicas, resultados de estudios de neuroimagen, tiempo de

estancia, destino o evolución. Por último, no contamos con la información suficiente para identificar incidencia o prevalencia en nuestra población de estudio.

#### Segundo objetivo específico:

En las últimas décadas ha habido un aumento en el entendimiento de los procesos fisiopatológicos asociados al TCE, sabemos que no es solo la lesión inicial, sino que existe una lesión progresiva a nivel celular, pero no solo de la neurona o el axón, sino también de las células de la neuroglia. Debido a esto desde hace años ha surgido el interés en contar con biomarcadores séricos que puedan ser medidos en la fase aguda, durante el manejo intrahospitalario y a largo plazo. Los biomarcadores séricos tienen el potencial de utilizarse para evaluar a los pacientes a lo largo de la severidad del TCE y determinar el pronóstico, o diferenciar entre varios grados de TCE, inclusive sin relación con los estudios de neuroimagen.

Dentro del grupo de biomarcadores séricos el GFAP es uno de los más estudiados, después de S100beta. A partir de una lesión cerebral, el GFAP es liberado desde los astrocitos lesionados hacia el fluido intersticial y aparece en sangre periférica por la disrupción de la barrera hemato-encefálica (Lei et al., 2015). Existiendo diferentes artículos que han evaluado el uso de GFAP como daño a astrocitos en modelos animales, en humanos con TCE moderado-grave y en detección de TCE leve (Wang et al., 2018).

Diferentes autores han manifestado el potencial uso de los biomarcadores séricos como herramienta diagnóstica, como parte de la evaluación inicial al momento de hacer el triage en urgencias y con estos resultados poder orientar el manejo e intervención; también como herramienta de estratificación en ensayos clínicos terapéuticos; y como herramienta para establecer un pronóstico a corto, medio y largo plazo (Posti et al., 2016; Wang et al., 2018).

Al revisar la literatura existen diferentes estudios que evalúan la medición de GFAP como factor predictor, reportando estudios con resultados a favor de esta aseveración, pero otros con resultados inconclusos o con efecto moderado. En nuestro caso realizamos la medición de GFAP sérico en una muestra de 30 pacientes con TCE sin presentar una relación significativa con las diferentes variables sociodemográficas y neuropsiquiátricas.

En una revisión sistemática realizada por Salehpoor, de los artículos revisados, evaluaron 7 que investigaron el factor pronóstico de la medición sérica de GFAP y determinaron que presenta un alto valor hacia pronóstico desfavorable (Salehpoor, Meshkini, Razmgiri, & Mahdkhah, 2016). En el análisis realizado por Strathmann y colaboradores concluyeron que existen resultados contradictorios sobre la utilidad en diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores como GFAP (Strathmann, Schulte, Goerl, & Petron, 2014), siendo necesario caracterizar mejor los grupos de pacientes, haciendo diferencias entre edad y sexo, o algún otra variable (Strathmann et al., 2014; Wang et al., 2018).

En el estudio de Takala y colaboradores reportaron que al usarse solo el GFAP se pudo predecir el desenlace desfavorable, pero en un modelo de regresión incluyendo otras variables como edad, escala de Glasgow e índice Marshall no fue significativo. Si pudo diferenciar entre un desenlace favorable versus desfavorable pero no de una recuperación incompleta (Posti et al., 2016; Takala et al., 2016). Los pacientes con recuperación incompleta y desenlace desfavorable muestran mayores niveles de GFAP durante la fase aguda después del TCE, con una fuerte correlación negativa entre desenlace y nivel de GFAP en admisión.

Un dato relevante de nuestro análisis al compararlo con la literatura científica es el nivel sérico de GFAP que se reportó en nuestra muestra de pacientes, por un lado la mayoría de los estudios que revisamos reportan una mediana de 1.924 ng/mL de GFAP (intercuartile: 0.891-3.126), en nuestros resultados tuvimos un valor de mediana para GFAP de 15.25 ng/mL y un valor intercuartil de 10.6 – 21.7 ng/ml, con ocho de las muestras con valores por arriba del límite superior de calibración (> 20ng/ml). Por lo tanto, los valores de corte clínico que reportan, entre 1.5 y 6.98 ng/ml no pudieran ser usados como referencia en nuestra población (Lei et al., 2015).

Como mencionamos, ocho muestras reportaron un nivel sérico mayor al límite superior de calibración, por lo cual decidimos hacer un segundo análisis, pero ahora dividiendo en dos grupos de GFAP, uno con niveles < a 20 ng/ml, y el otro > a 20 ng/ml. Siendo significativo el antecedente de TCE previo, donde el 80% de los que tenía el antecedente estaban en el grupo de GFAP > 20 ng/ml.

Actualmente existe un reto diagnóstico sobre todo en los pacientes con TCE leves, en los pacientes que reciben un golpe en la cabeza o que participan en un accidente con movimiento de aceleración/desaceleración, el poder decidir en qué momento es útil o no el uso de TAC, o establecer un pronóstico en estos pacientes, ya que existe una alta incidencia de discapacidad con dificultades para retomar actividades académicas o laborales (Diaz-Arrastia et al., 2014). El *Scandinavian neurotrauma committee 2013 guidelines* para el manejo de TCE mínimo, leve y moderado en adultos utilizan un tamizaje con S100beta para decidir si es necesario o no el estudio de neuroimagen. Por otro lado, en Estados Unidos no se ha aceptado ampliamente que los niveles elevados de GFAP están asociados con anormalidad en el TAC, y pueden predecir la necesidad de intervención quirúrgica (Welch et al., 2016).

En los estudios recientes se han combinado la medición de GFAP y UCH-L1 lo que le da una mayor sensibilidad y especificidad para distinguir entre TCE y controles, ambos diferencian entre lesión intracraneal en TAC con los que no tiene, pero GFAP es más sensible y específico, aumentándose en TAC anormal y en lesión axonal por RM (Bazarian et al., 2018; Diaz-Arrastia et al., 2014; Gill et al., 2018; Welch et al., 2016, 2017). En el trabajo de Posti y colaboradores, donde se midieron niveles séricos de GFAP durante la primer semana post-lesión encontraron un valor moderado para detectar lesión intracraneal a diferencia de otros estudios (Posti et al., 2016). En nuestra muestra no encontramos diferencia significativa entre los casos con o sin lesión intracraneal, solo tuvimos 5 casos

de TCE leve sin alteración en TAC, pero de estos 2 pacientes tenía antecedente de TCE previo y eso influyo en tener un alto nivel de GFAP.

Además de realizar la medición de GFAP en este grupo de pacientes, también incluimos el análisis de la evaluación neuropsiquiátrica que incluía evaluación de amnesia post-traumática, agitación y funcionalidad, y un tamizaje cognitivo. Estudios recientes se han comenzado a interesar en la evaluación aguda, a través de escalas y pruebas estandarizadas, durante la estancia en urgencias.

En el estudio de Ganti y colaboradores, reportaron que el puntaje promedio de GOAT fue 99 y que los puntajes menores estaban asociados con hospitalización y el desarrollo de síndrome post-conmoción (Ganti, Daneshvar, Ayala, Bodhit, & Peters, 2016). Comparando con nuestra muestra nosotros obtuvimos una media de 66 y el 63.3% con puntaje menor al rango promedio, llamando la atención que en la exploración física e interrogatorio solo un paciente estaba catalogado con amnesia post-traumática, de aquí la importancia de incluir escalas clinimétricas.

En cuanto a la agitación psicomotriz, que es muy frecuente dentro de la amnesia post-traumática, se tiene poca información, también se han diseñado escalas para hacer mediciones al lado de la cama del paciente que deberían ser utilizadas con mayor frecuencia. En nuestra población, la puntuación de ABS total fue de 18.2 en promedio, donde solo el 16.65% presentaban alteración, con un incremento de los ítems relacionados con desinhibición, como distractibilidad, impulsividad e inquietud. Estos son puntajes



menores a los reportados por McKay y colaboradores, que presentaron una media por día de 17.2 y alteración mayor al 40% relacionándose con un pobre desenlace, mayor estancia hospitalaria; después de seis meses de estancia post hospitalaria, los pacientes tienen menor apego a la rehabilitación y mayor disfuncionalidad (McKay et al., 2018).

Generalmente las investigaciones se han centrado en evaluar las alteraciones cognitivas de los pacientes con TCE en el periodo sub-agudo o en mediano plazo, pero nosotros buscamos ver los resultados de las evaluaciones durante la estancia en urgencias, así como De Freitas y colaboradores y Ganti y colaboradores. Donde reportan una puntuación promedio para el MMSE de entre 26.4 y 28, las cuales son mayores a las reportadas por nosotros que obtuvimos una calificación promedio de 21.1 más semejante a el resultado de Elaine De Guise y colaboradores con MMSE 22.9 y 50% de alteraciones (de Freitas Cardoso et al., 2019; de Guise et al., 2014; Ganti et al., 2016).

En cuanto al MOCA, este mostró una mayor sensibilidad para detectar deterioro cognoscitivo que el MMSE, 63% vs 56.6% respectivamente. Pero, refieren que el MMSE es mejor predictor de pronóstico en urgencias (de Guise et al., 2014), menor puntaje de MMSE en relación con sangrado o fractura, mayor hospitalización y mayor riesgo de internamiento (Ganti et al., 2016). En nuestro caso no encontramos diferencias significativas entre los resultados del tamizaje cognitivo y las demás variables. En la investigación de Rojas y colaboradores no encontraron diferencias significativas entre la gravedad del TCE y el puntaje del FAB, al igual que nosotros.

Los puntajes neuropsicológicos en fase aguda se han asociado de forma significativa con cambios en integridad de sustancia blanca en regiones cerebrales, como el esplenio y el *cingulum*. Los estudios refieren alteración en atención selectiva/control inhibitorio, atención dividida y memoria de trabajo en TCE agudo, asociándose con cambios morfológicos de sustancia gris. Existiendo diferencias metodológicas entre los estudios con respecto al tipo de pruebas utilizadas, tamizaje, en computadora, en papel y lápiz, y pruebas específicas neuropsicológicas (de Freitas Cardoso et al., 2019; de Guise et al., 2014; Ganti et al., 2016).

Al momento de realizar este estudio nos enfrentamos a ciertas limitaciones, entre ellas la pequeña muestra de pacientes, la falta de información en el expediente, no utilizamos un grupo control para comparar los niveles séricos y tuvimos muestras que no se pudieron analizar. Esto último relacionado con el manejo y cuidado de la muestra. También, por el tipo de sintomatología y el manejo farmacológico de los pacientes en urgencias, hubo pacientes que no pudieron completar la aplicación de las pruebas cognitivas reduciendo más nuestra muestra.

Tercer objetivo específico:

Las personas que sobreviven a un TCE tienen un alto riesgo de discapacidad post-lesión, y los síntomas neuropsiquiátricos son de los principales contribuyentes a esta discapacidad o a la dificultad en apearse a un programa de rehabilitación o reintegrarse a sus actividades académicas o laborales que tenían previas al accidente. Dentro de estos la

depresión es de las complicaciones más frecuentes (Mauri, Paletta, Colasanti, Miserochi, & Altamura, 2014).

En las investigaciones se han buscado métodos para identificar factores de riesgo o características del TCE que nos permitan pronosticar la presencia de sintomatología emocional, conductual o cognitiva. Una de estas posibilidades es relacionar el tipo y localización de las lesiones cerebrales con los síntomas clínicos a largo plazo.

Sabemos que los pacientes que sufren un TCE van a presentar algún tipo de lesión intracraneal, sobre todo los casos moderado-graves, inclusive estas lesiones pudieran aparecer en el transcurso de las primeras semanas post-lesión. En el caso de los TCE leves del 5 al 39% presentan lesiones intracraneales y son clasificados como TCE leve complicado (Yue et al., 2018).

Se han comenzado a realizar investigaciones buscando la correlación entre los cambios neuroanatómicos producidos por la lesión cerebral y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos como depresión y alteraciones cognoscitivas como el síndrome disejecutivo (Kinnunen et al., 2011; León-Carrión et al., 2001; Rao et al., 2010; Yue et al., 2018). Vani Rao y colaboradores han realizado dos estudios piloto (Rao et al., 2012, 2010) buscando patrones de la lesión cerebral, utilizando resonancia magnética volumétrica y tractografía, que estén asociados con la presencia de depresión mayor después del traumatismo leve y moderado-severo. Como resultados preliminares han detectado cambios en corteza frontal, lobulo temporal, ganglios basales y reducción del volumen

occipital izquierdo en los pacientes que desarrollaron depresión (Rao et al., 2012, 2010). Otros han relacionado la presencia de síntomas psicóticos como ideas paranoides y alucinaciones auditivas con lesión temporal izquierda. (Kim et al., 2007; Whelan-Goodinson et al., 2009).

En nuestro estudio piloto encontramos una relación significativa entre lesión en lóbulo temporal derecho y el índice de hipervigilancia positivo. Cuando este índice se encuentra positivo indica la presencia de un estado de alerta continuo, que se traduce en actitudes cautelosas y desconfiadas sobre todo en las relaciones interpersonales.

En un estudio realizado por Asari y colaboradores concluyeron que las regiones anteriores del lóbulo temporal pudieran estar involucradas en almacenar representaciones relevantes personales o con valor emocional, participar en la memoria autobiográfica emotiva, reconocimiento de rostros y mentalización (Asari et al., 2008). Terburg y colaboradores identificaron que los pacientes con lesión en la amígdala basolateral se muestran hipervigilantes a expresiones faciales de miedo, proponiendo una función inhibitoria de parte de la amígdala basolateral hacia el sistema cerebral de vigilancia de amenaza (Terburg et al., 2012). Por último, Patrikelis y colaboradores realizaron un estudio donde evaluaron la diferencia en perfil de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y epilepsia frontal, encontrando que los pacientes con epilepsia medial temporal tenían mayores puntajes en síntomas depresivos y de ansiedad (Patrikelis et al., 2019).

Por lo tanto, el lóbulo temporal está relacionado con la percepción emocional y la integración de procesos perceptuales, el sistema de vigilancia de amenaza y la mentalización. Se ha reportado que las contusiones en el lóbulo temporal están asociadas con una mayor probabilidad de discapacidad moderada para regresar al nivel de funcionalidad basal laboral a través de la escala de desenlace de Glasgow (Yue et al., 2018).

Sin embargo, la asociación precisa entre el tipo de lesión y su localización con el desenlace funcional y síntomas neuropsiquiátricos específicos permanece poco estudiado y requiere mayor investigación.

Este último objetivo específico se investigó a través de un estudio piloto con limitaciones importantes como son el tamaño de la muestra, el rango de tiempo de evaluación de los pacientes, entre 25 y 273 días post-lesión, no se utilizó algún índice de neuroimagen o post-procesamiento y no se contó con información detallada de la atención en urgencias o durante la estancia hospitalaria.

## Capítulo 6 – Conclusión

El TCE es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestra población. Al tratarse de un problema de salud tan importante es necesario el continuar con estudios de población para dimensionar el problema, identificar sus causas, conocer la situación actual y las tendencias a través de estudios observacionales.

Dentro de la investigación realizada no confirmamos nuestra hipótesis debido a que no encontramos una relación significativa entre los niveles séricos de GFAP y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos: amnesia postraumática y alteraciones neurocognitivas. Pero si encontramos que los resultados de GFAP tienen un comportamiento diferente a lo publicado en la literatura, siendo necesaria la realización de estudios con grupos control y mayor muestra de pacientes, para determinar los niveles séricos en nuestra población.

Por otro lado, si alcanzamos nuestro objetivo de identificar y analizar las variables sociodemográficas y clínicas que pueden ser medidas en urgencias. Al comparar con otras investigaciones, determinamos que nuestra población se comporta de forma semejante, encontrándose dentro de los rangos de distribución en edad, sexo, causas y gravedad del TCE, pudiendo ser comparables nuestros resultados con los de otros investigadores. Además de encontrar una relación significativa entre lesiones en el lóbulo temporal derecho y presencia de hipervigilancia como síntoma neuropsiquiátrico.

Con este estudio identificamos un área de oportunidad, debido a la falta de una guía de registro de datos específicos desde el ingreso a urgencias, no se cuenta con toda la información necesaria para establecer un mejor pronóstico de los pacientes; siendo factible el integrar esta información en el expediente clínico a través de un registro que incluya datos como: antecedentes neurológicos y psiquiátricos, TCE previos, consumo de alcohol y otras sustancias, uso de escalas de clinimetría y tamizaje para cuantificar la pérdida de conciencia, amnesia postraumática, funcionalidad y alteraciones neurocognitivas, todo esto realizado dentro de la estancia en urgencias.

Haciendo relevante la implementación de monitoreos epidemiológicos estandarizados para establecer una base sólida de datos que nos permita desarrollar medidas preventivas y de pronóstico, enfocándonos en el desarrollo de guías clínicas de registro de información que puedan estar disponibles para su uso en hospitales y clínicas.

## Referencias

- Arciniegas, D. (2011). Addressing neuropsychiatric disturbances during rehabilitation after traumatic brain injury: current and future methods. *Dialogues Clin Neurosci*, *13*, 325–345.
- Ariza González, M., Pueyo Benito, R., & Sierra Grabulosa, J. M. (2004). Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Anales de Psicología*, *20*(2), 303–316.
- Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N., & Miyashita, Y. (2008). Right temporopolar activation associated with unique perception. *NeuroImage*, *41*(1), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.059>
- Bárcena-Orbe, A., Rodríguez-Arias, C. A., Rivero-Martín, B., Cañizal-García, J. M., Mestre-Moreiro, C., Calvo-Pérez, J. C., ... Casado-Gómez, J. (2006). Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía*, *17*, 495–518.
- Barragán-Hervella, R., Montiel-Jarquín, Á., Limón-Serrano, I., Escobedo-Sosa, V., & Loría-Castellanos, J. (2016). Costo directo de la atención primaria del traumatismo craneoencefálico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) en el tercer nivel de atención médica. *Gac Med Mex*, *152*, 755–760. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85006001595&partnerID=40&md5=b3dd26e3278e7044b658c5e1665b3c1b>
- Bazarian, J. J., Biberthaler, P., Welch, R. D., Lewis, L. M., Barzo, P., Bogner-Flatz, V., ... Jagoda, A. S. (2018). Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study.



*The Lancet Neurology*, 17(9), 782–789. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30231-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30231-X)

Brazinova, A., Rehorcikova, V., Taylor, M. S., Buckova, V., Majdan, M., Psota, M., ...

Synnot, A. (2016). Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*, neu.2015.4126.

<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4126>

Bruns, J., & Hauser, W. A. (2003). The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. *Epilepsia*, 44(2), 2–10. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x>

Cabrera Rayo, A., Martínez Olazo, Ó., Ibarra Guillén, A., Morales Salas, R., Laguna

Hernández, G., & Sánchez Pompa, M. (2009). Traumatismo craneoencefálico severo. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, 23(2), 94–101. Retrieved from

[www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

Centers for Disease Control and Prevention. (2015). *Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation*. National Center for Injury Prevention and Control; Division of Unintentional Injury Prevention.

Atlanta, GA. Retrieved from

[https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/tbi\\_report\\_to\\_congress\\_epi\\_and\\_rehab-a.pdf](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/tbi_report_to_congress_epi_and_rehab-a.pdf)

Chaparro, W., Mosquera, G., & Varela, A. (2013). Caracterización de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave atendidos en Camagüey (2008- 2011). *Rev Cubana Neurol Neurocir*, 3(1), 51–56.

Chico-Fernández, M., Llompart-Pou, J. A., Guerrero-López, F., Sánchez-Casado, M.,

- García-Sáez, I., Mayor-García, M. D., ... Alberdi-Odrizola, F. (2016). Epidemiología del trauma grave en España. REGistro de TRAuma en UCI (RETRAUCI). Fase piloto. *Medicina Intensiva*, 40(6), 327–347.  
<https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.07.011>
- Collins, C. L., Yeates, K., Pommering, T. L., Andridge, R., Coronado, V. G., Gilchrist, J., & Comstock, R. (2014). Direct medical charges of pediatric traumatic brain injury in multiple clinical settings. *Injury Epidemiology*, 1(1), 13.  
<https://doi.org/10.1186/2197-1714-1-13>
- Dash, P. K., Zhao, J., Hergenroeder, G., & Moore, A. N. (2010). Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 7, 100–114.
- de Almeida, C. E. R., de Sousa Filho, J. L., Dourado, J. C., Gontijo, P. A. M., Dellaretti, M. A., & Costa, B. S. (2016). Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurgery*, 87, 540–547. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.020>
- de Freitas Cardoso, M. G., Faleiro, R. M., de Paula, J. J., Kummer, A., Caramelli, P., Teixeira, A. L., ... Miranda, A. S. (2019). Cognitive Impairment Following Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, 10(March), 1–9.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00198>
- de Guise, E., Alturki, A. Y., LeBlanc, J., Champoux, M.-C., Couturier, C., Lamoureux, J., ... Feyz, M. (2014). The Montreal Cognitive Assessment in Persons with Traumatic Brain Injury. *Applied Neuropsychology: Adult*, 21(2), 128–135.  
<https://doi.org/10.1080/09084282.2013.778260>

- DeQuesada, I. M., & Chokshi, F. H. (2014). Neuroimaging of Acute Traumatic Brain Injury: Emphasis on Magnetic Resonance Imaging and Prognostic Factors. *Seminars in Roentgenology*, *49*(1), 64–75. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2013.10.003>
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y.-C., Punchak, M., ... Park, K. B. (2019). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, *130*(4), 1080–1097. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
- Diaz-Arrastia, R., Wang, K. K. W., Papa, L., Sorani, M. D., Yue, J. K., Puccio, A. M., ... Vassar, M. J. (2014). Acute Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Relationship between Plasma Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Journal of Neurotrauma*, *31*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3040>
- Durán-Hah, J. J., & Morales-Muñoz, G. (2005). Factores pronósticos asociados con el desenlace en la Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto con traumatismo craneoencefálico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, *19*(3), 89–97.
- Ganti, L., Daneshvar, Y., Ayala, S., Bodhit, A. N., & Peters, K. R. (2016). The value of neurocognitive testing for acute outcomes after mild traumatic brain injury. *Military Medical Research*, *3*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0091-4>
- García, H., Reyes, D., Diegoperez, J., & Mercado, A. (2003). Traumatismo craneal en niños: frecuencia y algunas características epidemiológicas. *Rev Med IMSS*, *41*(6), 495–501.
- Gardner, A. J., & Zafonte, R. (2016). Neuroepidemiology of traumatic brain injury. In

*Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 138, pp. 207–223). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4>

Gill, J., Latour, L., Diaz-Arrastia, R., Motamedi, V., Turtzo, C., Shahim, P., ... Jeromin, A. (2018). Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology*, *91*(15), e1385–e1389.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006321>

Gómez-Rivera, N., Molina-Moreno, F. A., Fabelo-Matutes, S., Feria-Gollaz, J. J., Vázquez-Pizaña, E., Lizárraga-Celaya, M. A., & del Pozo-Cruz, T. (2013). Tratamiento del traumatismo craneoencefálico cerrado severo en niños. Estudio de casos y controles de 20 pacientes. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, *17*(3), 98–103.

Granacher, R. P. (2008). *Traumatic brain injury* (2nd Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Guzmán, F. (2008). Fisiopatología del trauma craneoencefálico. *Colomb Med*, *39*(3 Supl 3), 78–84.

James, S. L., Theadom, A., Ellenbogen, R. G., Bannick, M. S., Montjoy-Venning, W., Lucchesi, L. R., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(1), 56–87.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30415-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30415-0)

Kim, E., Lauterbach, E. C., Reeve, A., Arciniegas, D. B., Coburn, K. L., Mendez, M. F., ... Coffey, E. C. (2007). Neuropsychiatric Complications of Traumatic Brain Injury: A Critical Review of the Literature (A Report by the ANPA Committee on Research). *Journal of Neuropsychiatry*, *19*(2), 106–127.

<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19.2.106>

Kinnunen, K. M., Greenwood, R., Powell, J. H., Leech, R., Hawkins, P. C., Bonnelle, V., ... Sharp, D. J. (2011). White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*, *134*(2), 449–463.

<https://doi.org/10.1093/brain/awq347>

Kou, Z., Wu, Z., Tong, K. a, Holshouser, B., Benson, R. R., Hu, J., & Mark Haacke, E. (2010). The Role of Advanced MR Imaging Findings as Biomarkers of Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *25*(4), 267–282.

<https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181e54793>

Kraus, J. F., & Chu, L. D. (2005). Epidemiology. In J. M. Silver, T. W. McAllister, & S. C. Yudofsky (Eds.), *Textbook of traumatic brain injury* (pp. 3–26). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.

LaPlaca, M. C., & Irons, H. R. (2011). Essential concepts in traumatic brain injury neuropathology. In F. Zollman (Ed.), *Manual of traumatic brain injury* (pp. 10–15). Demos Medical.

Lei, J., Gao, G., Feng, J., Jin, Y., Wang, C., Mao, Q., & Jiang, J. (2015). Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Critical Care*, *19*(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1081-8>

León-Carrión, J., De Serdio-Arias, M. L., Cabezas, F. M., Roldán, J. M. D., Domínguez-Morales, R., Martín, J. M. B. Y., & Sanchez, M. A. M. (2001). Neurobehavioural and cognitive profile of traumatic brain injury patients at risk for depression and suicide. *Brain Injury*, *15*(2), 175–181. <https://doi.org/10.1080/026990501458407>

- Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8), 728–741.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
- Marchio, P. S., Goldini, C. E., Previgliano, I. J., & Murillo-Cabezas, F. (2006). Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico prospectivo de base poblacional. *Neurocirugía*, 17(1), 14–22.  
[https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(06\)70363-3](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(06)70363-3)
- Mauri, M. C., Paletta, S., Colasanti, A., Miserocchi, G., & Altamura, A. C. (2014). Clinical and neuropsychological correlates of major depression following post-traumatic brain injury, a prospective study. *Asian Journal of Psychiatry*, 12, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2014.07.003>
- Mayén Casas, J. C., Guerrero Torres, N., Caro Lozano, J., & Zúñiga Carrasco, I. R. (2008). Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma cráneo encefálico en México. *Epidemiología* (Vol. 25).
- McKay, A., Love, J., Trevena-Peters, J., Gracey, J., & Ponsford, J. (2018). The relationship between agitation and impairments of orientation and memory during the PTA period after traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 0(0), 1–12. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1479276>
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637–1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Millán-Guerrero, R. O., Isais-Millán, S., Hernández-Moreno, J. J., Mendoza-López, I.,

- Trujillo-Hernández, B., & Ibarra-Barrientos, R. (2010). Características clínicas de pacientes con trauma craneal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 48(4), 427–430.
- Ortega Zufiría, J. M., Lomillos Prieto, N., Choque Cuba, B., Degenhardt, M. T., Poveda Núñez, P., López Serrano, M. R., & López Raigada, A. B. (2018). Traumatismo craneoencefálico leve. *Surg Neurol Int*, 9, S16-28.  
[https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_371\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_371_17)
- Papa, L., Akinyi, L., Liu, M. C., Pineda, J. A., Tepas, J. J., Oli, M. W., ... Wang, K. K. W. (2010). Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury\*. *Critical Care Medicine*, 38(1), 138–144.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b788ab>
- Patrikelis, P., Alexoudi, A., Takoussi, M., Liouta, E., Lucci, G., Korfias, S., ... Gatzonis, S. (2019). Emotional asymmetries in refractory medial temporal and frontal lobe epilepsy: Their impact on predicting lateralization and localization of seizures. *Epilepsy & Behavior*, 94, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.008>
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. R. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica*, 157(10), 1683–1696. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>
- Petgrave-Pérez, A., Padilla, J. I., Díaz, J., Chacón, R., Chaves, C., Torres, H., & Fernández, J. (2016). Perfil epidemiológico del traumatismo craneoencefálico en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia durante el período 2007 a 2012. *Neurocirugía*, 27(3), 112–120.

<https://doi.org/10.1016/j.neucir.2015.10.003>

- Posti, J. P., Takala, R. S. K., Runtti, H., Newcombe, V. F., Outtrim, J., Katila, A. J., ... Tenovuo, O. (2016). The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 During the First Week After a Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*, 79(3), 456–464. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001226>
- Rao, V., Mielke, M., Xu, X., Smith, G. S., McCann, U. D., Bergey, A., ... Mori, S. (2012). Diffusion tensor imaging atlas-based analyses in major depression after mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatric Clin Neurosci*, 24, 309–315.
- Rao, V., Munro, C. A., Rosenberg, P., Ward, J., Bertrand, M., Degoankar, M., ... Barker, P. B. (2010). Neuroanatomical Correlates of Depression in Post Traumatic Brain Injury: Preliminary Results of a Pilot Study. *Journal of Neuropsychiatry*, 22(2), 231–235. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.22.2.231>
- Roozenbeek, B., Maas, A. I. R., & Menon, D. K. (2013). Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 9(4), 231–236. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.22>
- Salehpoor, F., Meshkini, A., Razmgiri, A., & Mahdkhah, A. (2016). Prognostic Serum Factors in Patients With Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Quarterly*, 26(1), 19–36. <https://doi.org/10.1097/WNQ.0000000000000117>
- Sosa Medellín, M. Á., & López Tapia, J. D. (2015). Prevalencia del traumatismo craneoencefálico en una unidad médica de alta especialidad de la ciudad de Monterrey Nuevo León. *Rev. Esc. Med. Dr. J. Sierra*, 29(2), 79–84. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas131as.pdf>



- Strathmann, F. G., Schulte, S., Goerl, K., & Petron, D. J. (2014). Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: Evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clinical Biochemistry*, 47(10–11), 876–888.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028>
- Takala, R. S. K., Posti, J. P., Runtti, H., Newcombe, V. F., Outtrim, J., Katila, A. J., ... Tenovuo, O. (2016). Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 as Outcome Predictors in Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, 87, 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.066>
- Terburg, D., Morgan, B. E., Montoya, E. R., Hooge, I. T., Thornton, H. B., Hariri, A. R., ... van Honk, J. (2012). Hypervigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Translational Psychiatry*, 2(5), e115–e115.  
<https://doi.org/10.1038/tp.2012.46>
- Urigüen Saiz, M. (1998). Traumatismos craneoencefálicos. Revisión fisiopatológica, clasificación y presentación clínica . *Medicine*, 7(90), 4200–4208.
- Wang, K. K., Yang, Z., Zhu, T., Shi, Y., Rubenstein, R., Tyndall, J. A., & Manley, G. T. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18(2), 165–180.  
<https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1428089>
- Welch, R. D., Ayaz, S. I., Lewis, L. M., Uden, J., Chen, J. Y., Mika, V. H., ... Bazarian, J. J. (2016). Ability of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B To Differentiate Normal and Abnormal Head Computed

Tomography Findings in Patients with Suspected Mild or Moderate Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 33(2), 203–214.

<https://doi.org/10.1089/neu.2015.4149>

Welch, R. D., Ellis, M., Lewis, L. M., Ayaz, S. I., Mika, V. H., Millis, S., & Papa, L. (2017). Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(11), 1957–1971.

<https://doi.org/10.1089/neu.2016.4772>

Whelan-Goodinson, R., Ponsford, J., Johnston, L., & Grant, F. (2009). Psychiatric Disorders Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 24(5), 324–332. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181a712aa>

Yue, J. K., Winkler, E. A., Puffer, R. C., Deng, H., Phelps, R. R. L., Wagle, S., ... the TRACK-TBI Investigators. (2018). Temporal lobe contusions on computed tomography are associated with impaired 6-month functional recovery after mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *Neurological Research*, 40(11), 972–981. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1505416>

## *Curriculum Vitae*

Nombre: Ricardo Caraza Camacho

### Médico Cirujano y Partero

- Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L.
- Generación 1997-2003
- CENEVAL: Desempeño Académico Satisfactorio, 2003.
- Cédula Profesional: 4468301

### Especialización en Psiquiatría

- Hospital Universitario “Dr. José E. González”, UANL, Monterrey, N. L.
- Generación 2005-2009
- Cédula Profesional: 6097906

### Certificación por el Consejo Mexicano de Psiquiatría, A. C.

- No. 09481622, certificación 2009-2014, re-certificación 2015-2020

### Psychiatric Iowa Neuroimaging Consortium, University of Iowa, IA, USA

- Tutor: Nancy C. Andreasen, MD, PhD
- Septiembre – Diciembre, 2008

Maestría en Neurociencia Cognitiva y de la Conducta Humana

- Instituto Estudios Superiores en Neurociencias, Psicoanálisis y Salud Mental.  
México, D. F.
- Generación 2009 – 2011
- Cédula Profesional: en trámite

Doctorado en Ciencias Clínicas: Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta

- Tecnológico de Monterrey, Monterrey, N. L.
- Generación 2014 – 2019