

Evolución clínica de los pacientes con Trauma Craneoencefálico Severo: epidemiología y factores de riesgo

Carlos Velásquez* e Isaí Gutiérrez §

*Sociedad Universitaria de Neurociencias
Universidad Nacional Autónoma de Honduras

§Departamento de Neurocirugía, Hospital Escuela

Resumen

El Trauma Craneoencefálico (TCE) severo representa un problema de salud pública para los sistemas de salud en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, aún no se han estudiado los factores de riesgo que conducen a un resultado clínico desfavorable en esta población. Y, considerando la situación socioeconómica de estos países, la identificación de los factores de riesgo asociados a un mal pronóstico ayudaría a destinar los recursos a las estrategias que tengan un efecto más significativo en la evolución clínica de los pacientes con TCE. En este sentido se realiza una revisión de la literatura, describiendo los aspectos epidemiológicos generales del TCE severo. Asimismo se detallan los principales factores de riesgo, modificables y no modificables, asociados a la evolución clínica de los pacientes con TCE. Finalmente se describe la Escala de Consecuencias de Glasgow (Glasgow Outcome Scale) como el método más importante para evaluar el estado funcional del individuo después del TCE severo. La evolución clínica del paciente con TCE Severo está determinada por múltiples factores de riesgo que pueden variar según el contexto de la atención médica, por lo que es necesaria la identificación oportuna de los mismos para lograr una intervención oportuna.

Palabras Claves: Trauma Craneocerebral, Escala de Consecuencias de Glasgow, Escala de Coma de Glasgow

Introducción

Actualmente el Trauma Craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo responsable de un gran número de las atenciones y hospitalizaciones en unidades de emergencia¹ y, en particular los pacientes con TCE severo, presentando una alta mortalidad². El trauma craneoencefálico se clasifica según la puntuación en la Escala del Coma de Glasgow (GCS, del inglés Glasgow Coma Scale) al ingreso en: leve (GCS: 13-15), moderado (GCS: 9-12) y severo (GCS: 3-8).

Considerando la situación socioeconómica de los países en vías de desarrollo, se debe intervenir en los factores de riesgo que más impacto tienen en el pronóstico de nuestros pacientes con TCE severo. En este contexto, se realiza un revisión de la literatura sobre los factores asociados a mal pronóstico en pacientes con TCE severo, con el propósito de incentivar la búsqueda de estos factores y sus características en países en vías de desarrollo, identificando así, las mejores oportunidades para mejorar la evolución clínica de estos pacientes.

Epidemiología

Actualmente el trauma craneoencefálico es uno de los principales problemas de salud pública con una incidencia que oscila entre 180 y 250 casos por 100,000 habitantes según datos de EE.UU. y que podría ser aún mayor en Europa y otras

regiones³. Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) entre el 2002 y el 2006 se presentaron aproximadamente 1.7 millones de casos cada año, de los cuales se hospitalizaron 16.3% con una mortalidad del 3%⁴.

La incidencia según edad muestra una distribución trimodal afectando principalmente a las poblaciones entre 0-4 años, 15-19 años y mayores de 65 años. En el primer y último grupo la causa más frecuente son las caídas, y en el grupo de 15 a 19 años los accidentes automovilísticos. Asimismo el TCE es más frecuente en el género masculino y en poblaciones socioeconómicamente deprimidas.^{3, 4} Se estima que actualmente 2% de la población estadounidense (aproximadamente 5 millones de personas) vive con algún déficit permanente asociado al TCE¹ y que el costo por hospitalización en el TCE severo oscila entre \$16,000 y 33,000⁵.

Aunque se estima que el TCE es la causa primaria de muerte en más de un tercio de las muertes traumáticas, se ha observado una disminución de la mortalidad asociada con el TCE en general, aproximadamente de 22% en la década de los 80². Además, la mortalidad asociada a TCE severo disminuyó de 39% en 1984 a 27% en 1996 debido probablemente a la aplicación de guías de manejo basadas en evidencia⁷.

A nivel local no existen estudios epidemiológicos con base poblacional que permitan estimar la incidencia del TCE en nuestra población. Sin embargo para el periodo de 1979 a 1981

* Médico en Servicio Social
§ Neurocirujano, Hospital Escuela.

Evolución clínica de los pacientes con Trauma Craneoencefálico Severo: epidemiología y factores de riesgo

se reportaron 425 ingresos por TCE al servicio de Neurocirugía del Hospital Escuela, con un predominio del sexo masculino (68.83%), una distribución por edad bimodal y mortalidad del 13.6%. Las principales causas de TCE fueron los accidentes automovilísticos (43.1%) y los traumatismos por arma de fuego y arma blanca que en conjunto representan el 21.1% de todos los casos.⁸ La mortalidad por subgrupos según la causa del TCE en pacientes atendidos en el Hospital Escuela es de 1.7% en el trauma por arma blanca y 62.5% en trauma por proyectil de arma de fuego.^{9,10}

Pronóstico Y Resultado Clínico

Como consecuencia de los avances en las unidades de cuidados intensivos y en medicina de emergencia disminuyó la mortalidad de los pacientes con TCE severo lo que motivó la creación de instrumentos que determinaran su resultado clínico a mediano y largo plazo. Fue así como se crearon la "Escala de consecuencias de Glasgow" (GOS, del inglés Glasgow Outcome Scale) y otros instrumentos similares y, además, se identificaron factores de riesgo que influyen en el pronóstico del paciente¹¹. Los factores de riesgo asociados a mal pronóstico, descritos a continuación, en los pacientes con TCE severo se pueden clasificar en modificables y no modificables al momento del trauma¹².

Factores No Modificables

Tipo del trauma. Tomando en consideración género, edad y GCS al ingreso, el trauma penetrante está asociado a mal pronóstico en pacientes con TCE severo, y aumenta el riesgo de muerte en 6.6% comparado con el TCE cerrado¹³. En Honduras, en los pacientes con TCE penetrante, la mortalidad en pacientes con trauma causados por proyectil de arma de fuego es 36 veces mayor que en los pacientes con traumas causado por arma blanca (machete).^{9, 10} Y aunque el mayor número de muertes relacionadas con TCE se debe a accidentes automovilísticos⁴, en 1990, la mortalidad por TCE abierto por proyectil de arma de fuego sobrepasa la mortalidad asociada a TCE por accidente automovilístico³. Además el TCE severo en peatones y ciclistas está asociado a mal pronóstico¹².

Edad. Constituye tanto un factor de riesgo para sufrir un TCE como para su pronóstico¹². La mortalidad y el riesgo de mal pronóstico se incrementan con la edad, mientras la mortalidad aumenta de un 21% en pacientes menores de 35 años a un 52% en pacientes mayores de 55 años, el riesgo de mal pronóstico aumenta de 39% a 74% respectivamente¹⁴, lo que concuerda con otras series de casos^{15, 16}. Además, independientemente de la severidad del TCE los pacientes mayores de 75 años no se benefician de tratamiento en unidades de cuidados intensivos¹⁷, y a mediano y largo plazo, los pacientes con TCE de mayor edad muestran un deterioro funcional más significativo y que los de menor edad presentan una mejoría considerable en lo referente a sus discapacidades¹⁸.

Género. En general, independientemente de otras variables, el sexo femenino muestra tasas de mortalidad más altas y peores pronósticos que el sexo masculino^{19,20}, en particular en pacientes mayores de 55 años, lo que se ha asociado a factores hormonales²¹. Sin embargo, también se ha visto que pacientes del sexo femenino menores de 50 años tienen riesgo más alto de desarrollar edema cerebral e hipertensión endocraneana²².

Signos Pupilares. Se ha identificado que la anisocoria y la ausencia del reflejo fotomotor bilateral están fuertemente asociadas con mal pronóstico, en especial esta última¹². Los pacientes con clasificaciones bajas en la GOS a los seis meses tienen una incidencia más alta de signos pupilares al ingreso²³ y en los pacientes con GCS: 3 al ingreso constituyen el predictor más importante de mortalidad y mal pronóstico²⁴.

Escala del coma de Glasgow al ingreso. Se utiliza para valorar el estado conciencia y es uno de los componentes esenciales en la evaluación neurológica de un paciente politraumatizado. Desde su descripción ha sido utilizado como uno de los factores pronósticos más importantes en TCE severo, sobre todo si se analiza tomando en cuenta otras variables y se subdivide en cada uno de los parámetros que evalúa (motor, verbal, ocular)²⁵. Sin embargo, algunos autores consideran que el valor predictivo de la GCS al ingreso ha perdido su significancia en los últimos años, por lo que debe reevaluarse²⁶.

Hallazgos en Tomografía Axial Computarizada (TAC) Cerebral. Los hallazgos en la TAC Cerebral al ingreso se han correlacionado con el resultado clínico a los 6 meses. La hemorragia subaracnoidea se ha identificado como uno de los factores pronósticos más significativos^{27, 28}. La clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) divide los hallazgos en la TAC, según el estado de las cisternas mesencefálicas, la desviación de la línea media y la presencia de una o más masas quirúrgicas²⁹. Algunos autores reportan que la lesión difusa I y II de esta clasificación están asociados con mejores pronósticos a los seis meses²⁸, aunque estos datos no han sido reproducidos en otros estudios²⁷. Asimismo se han descrito otras clasificaciones según la "aparición general" de la TAC al ingreso que dividen los hallazgos en: normal, lesión focal leve, lesión focal moderada, lesión difusa de moderada a severa, lesión focal severa y lesión difusa severa. Identificándose los últimos dos como factores de mal pronóstico²⁷.

Factores modificables

Hipotensión. A través de numerosos estudios observacionales se ha demostrado que la presencia de hipotensión, definida como presión arterial sistólica <90mmHg, en pacientes con TCE severo está asociada a un mal pronóstico³⁰. Lo que ha motivado a que las Guías para el Manejo de TCE severo recomienden, con un

la hipotensión⁷. Los datos en pacientes pediátricos son congruentes a estas observaciones, donde se ha demostrado que la hipotensión temprana es un mejor predictor de mal pronóstico que la hipotensión tardía³¹.

Hipoxia. Se ha descrito que la hipoxia, PaO₂ <60mmHg o saturación de O₂ <90%, está relacionada con periodos de hospitalización prolongados en unidad de cuidados intensivos³² y mal pronóstico en el TCE severo¹², es especial si está asociada con hipotensión³³. De igual manera se ha descrito que, la hipoxia durante la atención pre hospitalaria, aumenta significativamente la mortalidad independientemente de otras variables^{34,35}. Esto ha conducido a que la Brain Trauma Foundation recomiende, con nivel III de evidencia, la monitorización de la saturación de oxígeno en el paciente con TCE severo y la prevención de episodios de hipoxia⁷. Además se ha propuesto la hiperoxemia extrema como factor de riesgo para mal pronóstico³⁶.

Hiperглиcemia. A través de revisiones sistemáticas³⁷ se concluye que la glicemia mayor o igual a 160 mg/dl está asociada con mal pronóstico en pacientes con TCE severo, sobre todo si se presenta tempranamente después del trauma^{38, 39, 40}. Además está asociada a un aumento de la mortalidad³².

Hipercapnia e Hipocapnia. Los niveles de CO₂ en sangre modifican el flujo sanguíneo cerebral, modificando la presión intracraneal, y a su vez están relacionados con la hipo o hiperventilación del paciente¹². Es así como se ha propuesto que la hiperventilación, antiguamente parte del tratamiento del paciente con TCE severo, y la hipoventilación puede estar relacionada con un pronóstico desfavorable, dependiendo de la comorbilidad, concluyendo que se debe adecuar la ventilación a la situación propia de cada paciente⁴¹. Independientemente de lo anterior se ha demostrado que ambos extremos, hipercapnia e hipocapnia están asociados a mal pronóstico con aumento de la sobrevivencia en pacientes con PCO₂ de 30 – 49 mmHg^{32,39,42}. Sin embargo se han reportado casos de TCE severo con hipercapnia sostenida, secundaria a otras patologías, con buena evolución clínica⁴³.

Fármacos. A pesar del impacto del TCE severo, según revisiones sistemáticas, aún no se han desarrollado o identificado fármacos que hayan demostrado efectividad en su tratamiento y los datos de estudios en animales aún no se han podido extrapolar a ensayos clínicos⁴⁴. Hasta la fecha se han investigado múltiples fármacos como estatinas, progesterona, ciclosporina, esteroides entre otros, considerando que la búsqueda debe ir orientada a fármacos multifuncionales en la fisiopatología del TCE⁴⁵. Entre las drogas mencionadas, múltiples estudios revelan que el uso de progesterona se asocia a mejor pronóstico^{46, 47}, aunque aún es necesario realizar estudios Clase III⁴⁸. Por otro lado, existen

recomendaciones de Nivel I contra el uso de esteroides⁷.

Hipotermia. A pesar de utilizarse como tratamiento, según meta análisis de estudios controlados y aleatorizados, la hipotermia no es beneficiosa para el TCE y no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa con la GOS a los seis meses⁴⁹. Por otro lado, se ha descrito que la hipotermia pre hospitalario, definido como temperatura menor a 35 °C, está asociada con pobre pronóstico³³. Considerando estas discrepancias actualmente se están llevando a cabo estudios multicéntricos orientados a determinar el efecto de la hipotermia en el pronóstico del paciente con TCE severo⁵⁰.

Monitoreo de la Presión Intracraneal (PIC). Se ha demostrado que el monitoreo de la PIC en determinados subgrupos de pacientes con TCE severo (pacientes con hallazgos anormales en la TAC) y su uso se recomienda con Nivel II en las guías clínicas de manejo, tomando como umbral para iniciar el tratamiento un PIC mayor a 20 mmHg⁷. En numerosos centros, al instaurarse guías de manejo que incluyen un estricto monitoreo de la PIC se redujo la mortalidad y se ha mejorado el pronóstico^{56,57}.

Tratamiento quirúrgico. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con TCE severo sometidos a craneotomía descompresiva tienen buen pronóstico a los seis meses^{51,52} y que está asociada a un mejor pronóstico en relación al manejo conservador de pacientes con hipertensión intracraneal^{53,54}. Sin embargo, algunos autores consideran que aún es necesario definir los criterios para seleccionar los pacientes⁵⁵.

Nutrición. Existen pocos estudios que evalúen la asociación entre el soporte nutricional y el pronóstico del paciente y no se han identificado medidas nutricionales específicas que lo mejoren⁵⁸. Sin embargo algunos estudios relativamente recientes afirman que los pacientes que no fueron alimentados entre los dos y cinco días después del trauma tienen más riesgo de muerte y que la cantidad diaria de Kcal diarias en los primeros cinco días esta inversamente relacionada con la mortalidad⁵⁹.

Rehabilitación. Actualmente existe un número limitado de estudios que abordan el problema sobre los efectos de la rehabilitación en sus diferentes facetas y la mayoría no son estudios aleatorizados⁶⁰. En una revisión sistemática realizada, Chesnut⁶¹ concluye que existe evidencia limitada que una intervención temprana por un equipo multidisciplinario y la rehabilitación cognitiva tengan efectos positivos en el resultado clínico.

Amnesia Postraumática (PTA, por sus siglas en inglés) y funciones cognitivas. La amnesia postraumática, definida como el periodo de tiempo desde el trauma en el cual el paciente presenta

Evolución clínica de los pacientes con Trauma Craneoencefálico Severo: epidemiología y factores de riesgo

confusión y amnesia anterógrada, está asociada al pronóstico a los seis y doce meses⁶⁰. Los pacientes que presentan PTA menos de 14 días tienen un mejor pronóstico que los pacientes con más de 28 días de PTA⁶². Además, otras medidas cognitivas, como nivel educativo alto y mejor desempeño en pruebas que miden el aspecto verbal/razonamiento y visual/percepción, están relacionadas con mejores pronósticos funcionales⁶³.

Evaluación Del Resultado Clínico: Glasgow Outcome Scale (GOS)

La evaluación del resultado clínico o pronóstico es necesaria para la evaluación del tratamiento realizado en un proceso mórbido. En el TCE y sobre todo en el TCE severo, la gran cantidad de factores involucrados hace imprescindible contar con resultados objetivos sobre el resultado clínico. En este sentido la GOS es el instrumento más ampliamente utilizado para valorarlo⁶⁴.

La GOS fue descrita por primera vez por Jennet y Bond en 1975 ante la necesidad de valorar el resultado clínico de los pacientes con TCE, después que los avances en Medicina Intensiva produjeran un aumento en la sobrevida¹¹.

La GOS se basa en la entrevista del paciente o de su cuidador y, basándose en criterios generales que se enfocan en su estado general, clasifica el grado funcional del paciente después del trauma en cinco categorías⁶⁴:

Clasificación Del Grado Funcional Del Paciente Después Del Trauma

1.	Muerte
2.	Estado vegetativo persistente, Sin respuesta y sin habla durante semanas o meses o hasta la muerte; puede tener ciclo vigilia-sueño después de 2-3 semanas.
3.	Incapacidad grave (consciente pero Pacientes dependientes de apoyo diario incapacitado) debido a incapacidad mental o física o una combinación de ambas.
4.	Incapacidad moderada Capaz de trabajar en un ambiente protegido (incapacitado pero independiente) y viajar en transporte público. Las limitaciones incluyen diferentes grados de disfasia, hemiparesia o ataxia así como déficit intelectual y de memoria y cambios en la personalidad.
5.	Buen resultado Incorporación a la vida normal. Puede haber déficits neurológicos o psicológicos menores.

Tomado de: A. García de Lorenzo⁶⁵

Entre sus limitaciones más importantes, se resalta lo amplio de sus categorías, por lo que posteriormente se desarrolló la GOS extendida (GOSE) que subdivide las categorías 3 a 4 en dos subcategorías: Bajo y Alto⁶⁵.

En conclusión, la evolución clínica del paciente con TCE Severo está determinada por múltiples factores de riesgo que pueden variar según el contexto de la atención médica. En este sentido, es necesario identificar cuales, de este amplio grupo de factores

de riesgo, están más fuertemente ligados al mal pronóstico y así realizar una intervención oportuna.

Bibliografía

1. Critical Care Neurology and Neurosurgery. Edited by Jose I. Suarez, MD Neurosciences Critical Care, University Hospitals of Cleveland
2. Sosin D, Sniezek J, Waxweiler R. Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. JAMA. 1995; 273:1778-80.
3. Bruns J and Allen-Hauser W. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. Epilepsia. 2003; 44(Suppl. 10): 2-10.
4. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
5. McGarry LJ, Thompson D, Millham FH, Cowell L, Snyder PJ, Lenderking WR, Weinstein MC. Outcomes and Costs of Acute Treatment of Traumatic Brain Injury. J Trauma. 2002 Dec;53(6):1152-9.
6. Lu J, Marmarou A, Choi S, Maas A, Murray G, Steyerberg EW; Impact and Abic Study Group. Mortality from traumatic brain injury. Acta Neurochir Suppl. 2005; 95:281-5.
7. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007; 24(Suppl. 1): S1-S106.
8. Fiallos E. Traumatismo del sistema nervioso central en el Hospital Escuela. Rev Medica Hondur. 1983; 51: 153-61.
9. Bienst-Castillo M, Valle-Pérez L. Trauma craneo-encefálico abierto por proyectil disparado por arma de fuego en pacientes del bloque médico - quirúrgico del Hospital Escuela, atendidos desde mayo de 1998 hasta septiembre del 2000. Rev Med Post UNAH. 2000; 5(2): 118-23.
10. Vásquez O, Fiallos E. El machete como causante de traumatismo craneoencefálico abierto en el Hospital Escuela desde enero de 1998 a septiembre del 2000. Rev Med Post UNAH. 2001; 6(3): 220-225.
11. Jennett B. Development of Glasgow Coma and Outcome Scales. Nepal Journal of Neuroscience. 2005; 2: 24-28.
12. Moppett IK. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. Br J Anaesth. 2007; 99(1): 18-31. Epub 2007 Jun 1.
13. Peek-Asa C, McArthur D, Hovda D and Kraus J. Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury. Brain Inj. 2001; 15(9): 801-10.
14. Hukkelhoven C, Steyerberg E, Rampen A, Farace E, Habbema J, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. J Neurosurg. 2003; 99: 666-673.
15. Susman M, DiRusso SM, Sullivan T, Risucci D, Nealon P, Cuff S, et al. Traumatic Brain Injury in the Elderly: Increased

- Mortality and Worse Functional Outcome At Discharge Despite Lower Injury Severity. *J Trauma*. 2002; 53: 219-224.
16. Leblanc J, De Guise E, Gosselin N and Feyz M. Comparison of functional outcome following acute care in young, middle-aged and elderly patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2006; 20(8): 779-790.
 17. Bouras T, Stranjalis G, Korfiatis S, Andrianakis I, Pitaridis M and Sakas DE. Head Injury Mortality in a Geriatric Population: Differentiating an "Edge" Age Group with Better Potential for Benefit than Older Poor-Prognosis Patients. *J Neurotrauma*. 2007; 24(8): 1355-1361.
 18. Marquez de la Plata C, Hart T, Hammond FM, Frol A, Hudak A, Harper CR, et al. Impact of Age on Long-term Recovery From Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(5): 896-903.
 19. Ponsford JL, Myles PS, Cooper J, Mcdermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, et al. Gender differences in outcome in patients with hypotension and severe traumatic brain injury. *Injury*. 2008; 39, 67-76.
 20. Ng I, Lee KK, Lim JHG, Wong HB and Yan XY. Investigating gender differences in outcome following severe traumatic brain injury in a predominantly Asian population. *Br J Neurosurg*. 2006; 20(2): 73-78.
 21. Ottochian M, Salim A, Berry C, Chan LS, Wilson MT and Margulies DR. Severe traumatic brain injury: is there a gender difference in mortality?. *Am J Surg*. 2009; 197: 155-158.
 22. Farin A, Deutsch R, Biegon A and Marshall LF. Sex-related differences in patients with severe head injury: greater susceptibility to brain swelling in female patients 50 years of age and younger. *J Neurosurg*. 2003; 98: 32-36.
 23. Park JE, Kim SH, Yoon SH, Gi Cho K and Kim SH. Risk Factors Predicting Unfavorable Neurological Outcome during the Early Period after Traumatic Brain Injury. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009; 45: 90-95.
 24. Chamoun RB, Robertson CS and Gopinath SP. Outcome in patients with blunt head trauma and a Glasgow Coma Scale score of 3 at presentation. *J Neurosurg*. 2009; 111(4): 683-687.
 25. Prasad K. The Glasgow Coma Scale: A Critical Appraisal of Its Clinimetric Properties. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49(7): 755-763.
 26. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow coma scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:161-162.
 27. Wardlaw JM, Easton VJ and Statham P. Which CT features help predict outcome after head injury?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 188-192.
 28. Corral L, Herrero JI, Monfort JL, Luis Ventura JL, Javierre CF, Juncadella M, et al. First CT findings and improvement in GOS and GOSE scores 6 and 12 months after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2009; 23(5): 403-10.
 29. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MVB, Eisenberg HM, Jane JA, Luerksen TG, Marmarou A, Foulkes MA. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991. 75(Suppl):S14-S20.
 30. Chesnut R, Ghajar J, Maas AIR, et al: Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part 2: Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000; 17: 557-627.
 31. Coates BM, Vavilala MS, Mack CD, Muangman S, Suz P, Sharar SR, et al. The Influence of Definition and Location of Hypotension on Outcome Following Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2005; 33(11): 2645-2650.
 32. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of Poor Outcome the Day after Severe Brain Injury: Hypothermia, Hypoxia, and Hypoperfusion. *J Trauma*. 2003; 54: 312-319.
 33. Marmarou A, Lu J, Butcher I, Mchugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, et al. Prognostic Value of the Glasgow Coma Scale and Pupil Reactivity in Traumatic Brain Injury Assessed Pre-Hospital and on Enrollment: An IMPACT Analysis. *J Neurotrauma*. 2007; 24(2): 270-80.
 34. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, et al. Prehospital Hypoxia Affects Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Study. *J Trauma*. 2006; 61: 1134-1141.
 35. Davis DP, Dunford JV, Poste JC, Ochs M, Holbrook T, Fortlage D, et al. The Impact of Hypoxia and Hyperventilation on Outcome after Paramedic Rapid Sequence Intubation of Severely Head-Injured Patients. *J Trauma*. 2004; 57: 1-10.
 36. Davis PD, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, et al. Both Hypoxemia and Extreme Hyperoxemia May Be Detrimental in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2009; 26(12): 2217-23.
 37. Godoy DA, Di Napoli M and Rabinstein AA. Treating Hyperglycemia in Neurocritical Patients: Benefits and Perils. *Neurocrit Care*. 2010 Jul 23. [Epub ahead of print]
 38. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J and Rodriguez A. The Impact of Hyperglycemia on Patients with Severe Brain Injury. *J Trauma*. 2005; 58:47-50.
 39. Yang S, Zhang S and Wang ML. Clinical significance of admission Hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury. *Surg Neurol*. 1995; 44:373-7.
 40. Rovlias A and Kotsou S. The Influence of Hyperglycemia on Neurological Outcome in Patients with Severe Head Injury. *Neurosurgery*. 2000; 46(2): 335-42.
 41. Warner KJ, Cuschieri J, Copass MK, Jurkovich GJ and Bulger EM. The Impact of Prehospital Ventilation on Outcome after Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma*. 2007; 62:1330-1338.
 42. Davis DP, Idris AH, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T,

Evolución clínica de los pacientes con Trauma Craneoencefálico Severo: epidemiología y factores de riesgo

- et al. Early ventilation and outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2006; 34:120–1208.
43. Mittelstaedt H, Luecke T, Thomé C and Fiedler F. Severe Traumatic Brain Injury Complicated by Status Asthmaticus: Favorable Neurological Outcome Despite Excessive Hypercapnia. *J Trauma.* 2006; 60:888–890.
 44. Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E and Stahel PF. Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is the “Golden Bullet”? *Mol Med.* 2008; 14(11-12): 731-40. Epub 2008 Aug 18.
 45. Vink R and Nimmo A. Multifunctional drugs for head injury. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(1): 28-42.
 46. Xiao G, Wei J, Yan W, Wang W and Lu Z. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2008, 12(2): R61. Epub 2008 Apr 30.
 47. Stein DG and Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19(7):847-857.
 48. Vandromme M, Melton SM and Kerby JD. Progesterone in traumatic brain injury: time to move on to phase III trials. *Critical Care* 2008, 12(3):153. Epub 2008 May 29.
 49. Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG. The Role of Hypothermia in the Management of Severe Brain Injury, A Meta-analysis. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1077-1083.
 50. Clifton GL, Drever P, Valadka A, Zygun D and Okonkwo D. Multicenter Trial of Early Hypothermia in Severe Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2009; 26(3): 393–397.
 51. Williams RF, Magnotti LJ, Croce MA, Hargraves BB, Fischer PE, Schroepfel TJ, et al. Impact of Decompressive Craniectomy on Functional Outcome After Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma.* 2009; 66: 1570–1576.
 52. Howard JL, Cipolle MD, Anderson M, Sabella V, Shollenberger D, Li M, et al. Outcome After Decompressive Craniectomy for the Treatment of Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma.* 2008; 65: 380–386.
 53. Rubiano AM, Villarreal W, Jimenez-Hakim E, Aristizabal J, Hakim F, Díez JC et al. Early decompressive craniectomy for neurotrauma: an institutional experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009; 15(1): 28-38.
 54. Harris OA, Bruce CA, Reid R, Cheeks R, Easley K, Surles MC et al. Examination of the management of traumatic brain injury in the developing and developed world: focus on resource utilization, protocols, and practices that alter outcome. *J Neurosurg.* 2008; 109: 433–438.
 55. Timofeev I and Hutchinson PJ. Outcome after surgical decompression of severe traumatic brain injury. *Injury.* 2006; 37: 1125–1132.
 56. Palmer S, Bader MK, Qureshi A, Palmer J, Shaver T, Borzatta M and Stalcup C. The Impact on Outcomes in a Community Hospital Setting of Using the AANS Traumatic Brain Injury Guidelines. *J Trauma.* 2001; 50: 657–664.
 57. Fakhry SM, Trask A, Waller M and Watts DD. Management of Brain-Injured Patients by an Evidence-Based Medicine Protocol Improves Outcomes and Decreases Hospital Charges. *J Trauma.* 2004; 56:492–500.
 58. Krakau K, Omne-Pontén M, Karlsson T and Borg J. Metabolism and nutrition in patients with moderate and severe traumatic brain injury: A systematic review. *Brain Injury.* 2006; 20(4): 345–367.
 59. Härtl R, Gerber LM, Ni Q, and Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2008; 109: 50–56.
 60. Chua K, Ng YS, Yap S, Bok CW. A Brief Review of Traumatic Brain Injury Rehabilitation. *Ann Acad Med Singapore.* 2007; 36: 31-42.
 61. Chesnut, R, Carney N, Maynard H, Mann C, Patterson P and Helfand M. Summary Report: Evidence for the Effectiveness of Rehabilitation for Persons with Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 1999; 14(2): 176–188.
 62. Nakase-Richardson R, Sepehri A, Sherer M, Yablon S, Evans C, Mani T. Classification Schema of Posttraumatic Amnesia Duration-Based Injury Severity Relative to 1-Year Outcome: Analysis of Individuals with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90: 17-19.
 63. Sigurdardottir S, Andelic N, Roe C, and Schanke AK. Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2009; 15: 740 – 750.
 64. Kaye A and Andrewes D. Glasgow Outcome Scale: research scale or blunt instrument?. *The Lancet.* 2000; 356(9241): 1540-41.
 65. A. GARCÍA DE LORENZO. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente crítico. Segunda Edición