

Premio

Valor pronóstico de la creatin kinasa (CKBB) en suero y LCR en pacientes con traumatismo craneal grave(*)

Javier Olabe Jáuregui (**)
Félix Mata Fuentes (***)

Resumen

Se ha estudiado el valor pronóstico de la CKBB en Suero y Lcr como predictor, en un grupo de 42 pacientes afectados de grave traumatismo craneal (TCE) con puntuaciones según la «escala de coma de Glasgow» al ingreso (GCS) igual o inferior a 7 puntos.

Se descartaron pacientes con TCE y lesiones asociadas torácicas, abdominales y miocárdicas. Todos los pacientes tuvieron el mismo régimen de tratamiento médico o quirúrgico.

El estudio de la CKBB en Suero & Lcr se practicó en las primeras 24 horas tras el TCE y el segundo y tercer día. La valoración pronóstica se efectuó a los seis meses del TCE y la mortalidad global de esta serie fue de un 62 %.

Los niveles de la isoenzima CKBB se determinaron mediante técnicas de «radioinmunoensayo» en Suero & Lcr, en población normal y en el grupo de pacientes con grave TCE. Valores por encima de 9 ng/ml para la CKBB en Lcr y superiores a 14 ng/ml para la CKBB en Suero fueron considerados como patológicos.

La puntuación GCS a las 24 horas del TCE es el predictor clínico más fiable y sencillo ($P < 0,001$) pero no es posible aplicarlo en pacientes sedados y relajados. Las determinaciones de la CKBB en suero & Lcr mostraron una buena correlación pronóstica ($P < 0,05$) así como el «perfil» de aclaramiento de la CKBB en Lcr ($P < 0,01$). Se concluye que la determinación de la CKBB en Suero & Lcr es útil como predictor pronóstico en pacientes con grave TCE.

1. Introducción

La evaluación neurológica de los pacientes comatosos tras grave TCE, se ha realizado tradicionalmente mediante diversas valoraciones: clínicas (exploración neurológica), funcionales (EEG, Potenciales evocados), neurorradiológicas (Angiografía, TAC, RNM), etc.

Estos pacientes TCE son tributarios de un estudio neurológico lo más exhaustivo posible y en su tratamiento cada vez más sofisticado surge de modo imperioso y por motivaciones obvias la necesidad de establecer un «pronóstico» precoz y fiable.

1.1. Marcadores enzimáticos de lesión cerebral

El estudio de marcadores de lesión cerebral abre una nueva vía en el conocimiento de diversas enfermedades neurológicas. La determinación de algunas sustancias, enzimas o productos de degradación, se está utilizando con mayor o menor fortuna, como indicadores de extensión lesional y predictor pronóstico en lesiones cerebrales agudas.¹

Como expresión lesional, se ha sugerido que el Lcr es el sistema linfático del cerebro y que el tránsito de proteínas entre el cerebro y el Lcr es relativamente ilimitado, mientras que la barrera hematoencefálica (BHE), previene la libre comunicación con la sangre.²

El daño en el sistema encefálico, podría

(*) Premio Juan Femenía Perelló de 1991.

(**) Doctor en Medicina y Cirugía.

(***) Doctor en Ciencias Químicas.

condicionar un incremento de la presencia de determinadas sustancias intracelulares específicas (marcadores enzimáticos) en el Lcr. La presencia de estas sustancias intracelulares en sangre dependerá de la permeabilidad de la BHE y de su mayor o menor grado de destrucción.

Interesa analizar el comportamiento en sangre y Lcr de alguna sustancia que derive propiamente de las células cerebrales sometidas a un insulto traumático y que fuera específica de las mismas.

Un marcador ideal de daño tisular debe cuantificarse con facilidad en pequeñas muestras, ser específico del tejido del que procede y obtenerse con técnicas poco invasivas.

Tras diversos estudios comparativos, Bakay³ llega a la conclusión de que la CKBB reúne condiciones para considerarse como «marcador» idóneo de lesión cerebral traumática.

1.2. Estructura e isoenzimas de la CK

Se trata del enzima ATP creatinfosfotransferasa que cataliza la reacción de fosforilación de la creatinina por adenosín trifosfato.

La CK es una molécula dimérica constituida por dos subunidades, la M (tipo muscular) y la B (tipo cerebral). La combinación de estas subunidades constituye las tres isoenzimas de la CK: CKMB, CKMM y CKBB.

1.3. CKBB, distribución orgánica

La CKMM se encuentra en el músculo esquelético.

La CKMB se localiza en el músculo cardíaco, diafragma y esófago.

La CKBB se distribuye fundamentalmente en cerebro (neuronas y glia).⁴ También se encuentra en riñón, estómago, intestino grueso, tiroides, vejiga urinaria, pulmón y próstata; pero la concentración en estos órganos es muy inferior a la del tejido cerebral.⁵

En condiciones normales, no existe CKBB en los eritrocitos y sus niveles en suero son simbólicos, en el suero de sujetos normales, la CKMM representa el 96-98 %, la CKMB el 0-3 % y la CKBB el 0-0,5 % del total. Al parecer la distribución de la CKBB en el sistema nervioso central es bastante homogénea.

1.4. CKBB en clínica humana

En los últimos años se ha procedido a estudios de determinación de la CKBB en diversas entidades clínicas con muestras de suero y Lcr. Los resultados tienen diferente consistencia según la patología clínica, técnica de análisis y sensibilidad del método empleado.

1.4.1. Determinación en suero

Se han descrito niveles elevados de CKBB en suero en múltiples entidades clínicas. Así en las primeras 10 horas tras un «infarto de miocardio»;⁷ en algunas enfermedades neoplásicas: «cáncer de pulmón»;⁸ «carcinoma prostático»;⁹ «cáncer de mama». ¹⁰ En los traumatismos torácicos existe evidencia de ascensos notables de la CKBB.

En el terreno de las enfermedades neurológicas, los resultados del análisis en suero de la CKBB son controvertidos. Así se ha estudiado en la isquemia cerebral aguda,¹² tras crisis convulsivas¹³, etc.

En situaciones de traumatismo craneal grave (TCE) los resultados elevados del análisis de la CKBB en suero son frecuentes sugiriendo que el incremento del enzima a nivel de suero dependería del grado de lesión cerebral y de la afectación de la barrera hematoencefálica.¹⁴

1.4.2. Determinación en Lcr

La dificultad que conlleva la determinación de la CKBB en Lcr estriba en obtener muestras suficientes en número de suje-

tos normales para poder establecer valores de referencia.

La necesidad de técnicas invasivas para la obtención del Lcr hace difícil el establecer parámetros de normalidad.

Habitualmente las series publicadas se basan en estudios realizados en pacientes con diversas patologías neurológicas.

De estos estudios se deduce que en los procesos neurológicos agudos y preferentemente destructivos se eleva la CKBB licuoral mientras que en procesos desmielinizantes y crónicos apenas se modifica.^{15, 16, 17, 18}

1.5. CKBB y Traumatismo craneoencefálico. TCE

La isoenzima CKBB promete ser un indicador sensitivo y específico de la lesión cerebral, del mismo modo que la CKMB lo es de la lesión miocárdica.³

Parece ser que la CKBB está presente de un modo homogéneo en las diversas regiones del sistema nervioso central del sujeto normal, exceptuando la corteza cerebral, donde la isoenzima es menos abundante.¹⁹

En las lesiones agudas y difusas del sistema nervioso central, la actividad de la CKBB en el Lcr puede considerarse como un reflejo de la magnitud del daño cerebral.²⁰ Asimismo diversos autores han relacionado cifras elevadas de CKBB en suero de pacientes con grave TCE y mortalidad importante.²¹

En condiciones normales la concentración de la CKBB en suero es mínima. En pacientes con graves traumatismos torácicos o abdominales la prevalencia de la CKBB en suero suele ser del orden de un 4 % del total de la CK.³ En términos generales la presencia de cifras importantes de CKBB en pacientes con TCE debe atribuirse a la lesión cerebral, mientras que no se demuestre lo contrario.

Diversos autores han analizado la CKBB en suero de pacientes con grave TCE encontrando correlaciones pronósticas.^{22, 23}

Dada la íntima contigüidad del Lcr con la

presunta lesión cerebral primaria, se supone que la liberación de la CKBB al Lcr curará precozmente; entre las primeras 12 horas para muchos autores.^{24, 25}

Incluso se considera que los primeros ascensos de la CKBB en el Lcr ventricular guardan estrecha relación con la lesión cerebral primaria, mientras que los ascensos tardíos del segundo o tercer día se atribuyen al resultado de los fenómenos anóxicos e isquémicos desencadenantes de las lesiones secundarias.

Las conclusiones que se deducen de la revisión de la «literatura», ponen de manifiesto que la CKBB es un marcador sensible y eficaz de lesión cerebral traumática. Sus ascensos en Lcr ventricular son precoces, pudiendo existir un segundo ascenso entre el segundo y tercer día en relación con la posible lesión cerebral secundaria. La relación entre la concentración de CKBB en LCR de pacientes con TCE grave y pronóstico, parecen evidentes.

2. Objetivos

Este estudio tiene por finalidad valorar la utilidad pronóstica de la determinación de la CKBB en suero y Lcr, en pacientes con grave TCE.

Previamente deberemos establecer unas cifras de normalidad de la CKBB en suero y Lcr en un grupo de población sana.

Se analizará de modo seriado y mediante técnica de «radioinmunoensayo» la CKBB en suero y Lcr en un grupo de 42 pacientes con grave TCE (puntuación según la escala de comas de Glasgow = < 7) (GCS).²⁶ Se analizará la utilidad pronóstica de la determinación en suero y licuoral de la CKBB en este grupo de pacientes con grave TCE.

3. Pacientes y métodos

3.1. Muestra de pacientes con TCE grave (TCEG)

Constituido por una serie de 42 pacientes afectos de TCEG que ingresaron por este

motivo en el «Hospital Son Dureta» de Palma de Mallorca en el año de 1989.

3.1.1. Criterios de selección

Se exigieron las siguientes condiciones para entrar en el estudio:

- A. Edad comprendida entre 15 y 70 años.
- B. Presentar TCEG, con una puntuación en la GCS al ingreso igual o inferior a 7 puntos y mantenida como mínimo más de 6 horas.
- C. Se descartan los pacientes en los que concurra algún tipo de intoxicación.
- D. Se desechan los pacientes con TCEG asociado a traumatismo torácico o abdominal.
- E. Se excluyen aquellos pacientes TCEG que presentaran durante su ingreso a lo largo de los primeros días del estudio alteraciones clínicas o electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica.

3.1.2. Estadística básica de la serie de pacientes TCEG

Se describen a continuación las características generales de esta muestra de 42 pacientes TCEG estudiada de acuerdo con los criterios de selección mencionados. A destacar que el 80 % de los casos (34 pacientes) corresponden a accidentados de tráfico.

3.1.2.1. Edad

Estimación ($P < 0,05$)

Edad media 35,8 Desviación típica 19,57
 Edad mínima 16,0 Edad máxima 70,0

3.1.2.2. Sexo

Varones 33 Porcentaje 78 %
 Hembras 9 Porcentaje 22 %

3.1.2.3. Escala de coma al ingreso

Se ha exigido una puntuación GCS mantenida al ingreso igual o inferior a 7 pun-

tos. Se entiende que con esta puntuación $GCS = < 7$ el paciente está en coma. Se describe a continuación la situación porcentual de estos pacientes con TCEG al ingreso en relación a la GCS.

Puntuación GCS	Pacientes	%
GCS.3	6	15 %
GCS.4	14	33 %
GCS.5	8	19 %
GCS.6	9	22 %
GCS.7	4	11 %
	42	100 %

Obviamente la puntuación GCS de este grupo de pacientes ha podido oscilar a lo largo de los días de estudio en sentido favorable, es decir por encima de 7 puntos o desfavorable, puntuación GCS de rango inferior.

3.1.2.4. Tabla de Diagnósticos

Dada la variedad de diagnósticos posibles en los TCEG, se ha procurado simplificar, dando preferencia a la patología principal responsable de la situación clínica del paciente.

Los diagnósticos se han asimilado lo máximo posible de modo que permitan una elaboración sencilla en una «base de datos».

La TAC constituye la exploración esencial para el diagnóstico.

3.1.2.5. TAC y «línea media»

El análisis de los desplazamientos de la «línea media» en la patología neuroquirúrgica, comienza a cobrar interés desde las descripciones de Naffziger en 1924²⁷ en relación con la glándula pineal.

Ropper (1986)²⁸ y Ross (1989)²⁹ estudiaron las posibles correlaciones entre el desplazamiento de estructuras mediales, el nivel de conciencia y el pronóstico.

Se consideró interesante el examinar la línea media en las imágenes de TAC de la serie de pacientes.

Se ha escogido el TAC practicado al ingre-

TABLA DE DIAGNÓSTICOS. TCEG.		
Diagnóstico	Pacientes	%
Hematoma Epidural	2	5 %
Hematoma Subdural	4	10 %
H. Epi. + Contusión	2	5 %
H. Sub. + Contusión	7	17 %
Hundimiento + Cont.	6	14 %
Cont. Difusa	9	22 %
Cont. Focal	3	7 %
Lesión Axonal Difus.	3	7 %
Hematoma Cerebral	3	7 %
Hematoma Cerebelo	1	2 %
Hematoma Ventricular	1	2 %
LAD + H. Ventricular	1	2 %
Total	42	100 %

Abreviaturas:

H. = Hematoma

Epi. = Epidural

Sub. = Subdural

Cont. = Contusión

Difus. = Difusa

LAD = Lesión Axonal Difusa

so y como referencia geométrica la distancia media entre ambas tablas internas considerando como estructuras anatómicas mediales la glándula pineal y la región septal. Con ayuda de la gradilla milimetrada del TAC, calculamos los desplazamientos laterales de las estructuras mediales considerando como tal, aquellos superiores a 3 mm.

En esta serie de pacientes, el 52 % presentaba la línea media centrada y en el 48 % se consideró que la línea media estaba desplazada.

3.1.2.6. Tratamiento médico

Todos los pacientes de esta serie han seguido el mismo régimen de tratamiento médico. Las líneas maestras del tratamiento médico se han llevado a cabo en la «unidad de cuidados intensivos» con la estrecha colaboración del equipo médico de «intensivistas».

El tratamiento se ha basado en mantener la permeabilidad de las vías aéreas, un correcto intercambio gaseoso, volemia adecuada, equilibrio iónico y metabólico suficiente y por último medidas específicas de

tratamiento de la hipertensión endocraneal, que habitualmente se aplican en estos pacientes.

Tratamiento de la Hipertensión Endocraneal

Se considera que deben tratarse ascensos de la PIC por encima de 20 mmHg si persisten más de 15 minutos.

Se aplicaron a todos los pacientes la intubación orotraqueal y las medidas de ventilación asistida acompañada o no de hiperventilación con controles periódicos de la Pa CO₂ y Pa O₂.

Para adaptación al respirador en los casos necesarios se utilizó la morfina y relajantes musculares.

En función de las cifras de PIC se procedió a hiperventilación, habitualmente con presiones superiores a 20 mmHg y evitando bajar de 25 mmHg de Pa CO₂.

La infusión endovenosa de manitol al 20 % en bolos repetidos de 0,25 g/kg se ha utilizado a discreción en los tres primeros días tras el TCE si persistía la PIC elevada. El drenaje de Lcr a través de la sonda de monitorización de la PIC (ventricular o subdural) ha sido un sistema simple y eficaz para el control de los ascensos súbitos de PIC.

Ante incrementos incontrolables de PIC, siempre se practicó un estudio control de TAC en orden a descartar la aparición de un hematoma tardío o la descompensación de lesiones preexistentes, proseguido de cirugía inmediata si fue necesario. Finalmente como última medida en situaciones de ascensos de PIC incontrolables con los métodos expuestos, se procedió a la infusión de barbitúricos, iniciando con dosis bajas (0,5 mg/kg/h) y aumentando en función de la repercusión hemodinámica y de la respuesta sobre la PIC.

Otras medidas generales de tratamiento fueron: la incorporación de la cabeza unos 30 grados; el aporte calórico precoz de 1.500-2.000 calorías por vía enteral al 2/3 día; la profilaxis antibiótica con penicilina o cefalosporina; la impregnación y man-

tenimiento con hidantoinas y el estudio con TAC a las 48 horas y a los 7 días así como siempre que se consideró oportuno según la evolución del paciente.

El 50 % de los pacientes de este trabajo (21 pacientes) fueron objeto de tratamiento médico exclusivamente si se exceptúan las técnicas quirúrgicas de monitorización de la PIC.

3.1.2.7. Tratamiento Quirúrgico

El 50 % de los pacientes de este estudio, es decir 21 pacientes, precisaron algún tipo de intervención neuroquirúrgica, excluyendo la correspondiente a la implantación del «catéter» para la monitorización de la PIC. La indicación del tratamiento quirúrgico se ha basado en la presencia de lesiones ocupantes de espacio: hematomas epidurales, hematomas subdurales, contusiones hemorrágicas, etc.

La decisión del tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico, se tomó a la vista del estado clínico del paciente y de los estudios de TAC, de acuerdo con la experiencia del neurocirujano responsable del caso.

Debemos mencionar que por término medio el tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente en el hospital y la decisión terapéutica (tras los exámenes pertinentes, incluido TAC) ha sido de 1 hora y 18 minutos con un mínimo de 25 minutos y un máximo de 4 horas y 50 minutos.

En los casos de tratamiento quirúrgico tardío (los menos), la decisión terapéutica fue tomada ante la evolución clínica del paciente, los datos ofrecidos por la monitorización de la PIC, de los Potenciales Evocados de Tronco, de los exámenes sucesivos de TAC y del intercambio de opiniones entre el médico intensivista y el neurocirujano.

3.1.2.8. Mortalidad

Para cuantificar las cifras de mortalidad de esta serie de pacientes se ha escogido

como fecha de referencia los seis meses tras el TCE.

Existe un acuerdo general en la literatura de considerar que a los seis meses, los resultados estadísticos de las series de pacientes TCE son bastante estables.

En este estudio, hemos recogido la mortalidad de un modo global, sin establecer discriminaciones entre las diversas causas directas o indirectas de la misma.

Si se considera que la población estudiada estaba potencialmente sana previamente a su TCEG, este último es la causa desencadenante de las fatales consecuencias sobre la vida de las personas afectadas. También hemos recogido la cifra de mortalidad más inmediata, al mes del TCE. Puesto que la valoración pronóstica la basaremos en los resultados obtenidos a los seis meses; habitualmente, cuando hablemos de mortalidad nos referiremos a esta mortalidad final o definitiva. Es importante tener presente esta consideración a la hora de establecer comparaciones estadísticas de resultados entre diferentes series de pacientes con TCEG.

En este estudio, la variación experimental en cuanto a la mortalidad al mes y la mortalidad final a los seis meses es de un incremento del 10 %.

3.1.2.9. Escala de calidad de vida. GOS

Para el estudio de los resultados clínicos a corto y medio plazo de estos pacientes con TCEG, hemos escogido la escala GOS pronóstica de Jennett y Bond (1975).³⁰ Esta escala aceptada universalmente consta de cinco «ítems» que describimos:

GLASGOW OUTCOME SCALE. GOS.

- Éxito
- Estado Vegetativo
- Afectación severa
- Afectación moderada
- Buena recuperación

La controversia se establece al prefijar el momento temporal más adecuado para considerar los resultados como fiables.

Es sorprendente apreciar que en muchos trabajos no se menciona el tiempo en que se cuantifican los resultados.

Interesa definir el margen de tiempo necesario que debe transcurrir tras el TCEG, para considerar que se han producido el mayor número posible de recuperaciones. La evidencia actual es que la mayoría de recuperaciones en estos pacientes se producen en los primeros seis meses. En este estudio se ha aplicado esta clasificación GOS a los seis meses considerando como «calidad de vida final» y es a la que nos referiremos al considerar los resultados.

3.2. Estudio de la Creatin-kinasa (CKBB)

3.2.1. Medios materiales

Se ha procedido al ensayo de las muestras tanto de suero como de Lcr mediante un procedimiento de radioinmunoensayo. Se utilizó un «kit» para la determinación de la fracción CK-B de Diagnostic System Laboratories Inc. (DSL).³¹

La conversación de las muestras una vez centrifugadas tuvo lugar en un congelador de los habituales en el laboratorio de UCI, con termómetro y alarmas, manteniendo las muestras hasta su análisis a -20 grados centígrados.

Las muestras de la curva estándar se ensayan por triplicado y las determinaciones de las muestras problema tienen lugar por duplicado.

3.2.2. Técnicas de estudio

La técnica de estudio ha sido el radioinmunoensayo. En un grupo reducido de casos, tanto de pacientes como de testigos, se procedió a doble análisis con técnica de radioinmunoensayo y técnica de electroforesis con objeto de verificar el buen comportamiento del radioinmunoensayo en nuestro medio, siendo los resultados comparativos coherentes.

Una vez obtenidas las muestras de sangre y Lcr (unos 4 cc) se procedió a centrifugación y el sobrenadante, es decir el suero y Lcr una vez identificados, se guardó en congelador en las condiciones señaladas. Por razones prácticas y económicas, las muestras se procesaron en series a medida que se recibían los «kit» de CK-B de la firma comercial proveedora.

Todas las muestras se mantuvieron congeladas hasta el momento del análisis que tuvo lugar dentro de un período inferior a 4 meses. Como precaución complementaria y con objeto de asegurar que no existiera una alteración en las lecturas de la concentración por el efecto de la congelación prolongada, se ensayaron simultáneamente muestras almacenadas en condiciones similares, en las que se conocía su concentración. Las muestras, almacenadas en alcuotas y analizadas en intervalos de 10 días, mantuvieron sus lecturas de concentración hasta 5 meses después de su almacenamiento.

El método de radioinmunoensayo utiliza estándares de CK-B humana para el diseño de la curva estándar en el rango de 0-100 ng/ml. Las muestras con niveles superiores al rango señalado son analizadas de nuevo diluidas con estándar -0 . La técnica es un RIA de doble anticuerpo, siendo el primero un anticuerpo de conejo frente a CK-B humana. Como medio precipitante utiliza una preparación de inmunoglobulina de cabra en polietilén-glicol.

Características del método RIA

Este método de RIA empleado, presenta una sensibilidad de 2 ng/ml expresando con ello el nivel más bajo de CK-BB que puede ser distinguido del estándar 0.

El coeficiente de variación intraensayo para una concentración de 10 ng/ml es del 8,7 % mientras que para una concentración de 9,8 ng/ml el coeficiente de variación interensayo es 10,6 %.

Al efectuar en tres ensayos diferentes un test de recuperación, añadiendo cantidades conocidas de CK-BB a un suero nor-

mal, el valor medio de recuperación resultó ser del 93,8 2,5 %.

Las pruebas de reactividad cruzada han demostrado que el anticuerpo frente a la fracción CK-B reacciona un 100 % con la CK-BB, mientras que lo hace en un 50 % con la CK-MB.

3.2.3. Grupo Testigo

Se consideró oportuno proceder en nuestro laboratorio al estudio de muestras de suero y Lcr de un grupo de población sana, en orden a contrastar nuestra técnica de estudio y establecer valores de normalidad.

3.2.3.1. Criterios de selección

Para diseñar el grupo de sujetos presuntamente normales, se encontraron las lógicas dificultades para la obtención de Lcr en personas sanas.

Por otra parte, se consideró esencial el poder obtener estudios de CK-BB en suero y Lcr del mismo voluntario normal, con interés en conocer si existía o no, una correlación entre ambos parámetros, en situaciones de normalidad.

Para estar incluido en el grupo testigo, se ha exigido una edad entre 25 y 60 años; carecer de antecedentes de patología cardíaca, pulmonar y prostática así como de antecedentes neoplásicos de cualquier índole.

Por lo expuesto, se diseñó como grupo testigo, previo consentimiento, una serie de pacientes que reuniendo las características mencionadas, ingresaron en el hospital, para la práctica de estudios «mielo-Tac» por presunta patología discal lumbar, no aclarada con los métodos de diagnóstico no invasivos a nuestro alcance.

Un segundo grupo que reunía las condiciones exigidas para actuar de testigo, se formó con voluntarios sanos (personal médico y de enfermería) que brindaron muestras de sangre para estudio en suero de CK-BB.

3.2.3.2. Estadística básica

Grupo Testigo Suero/LCR:

Tamaño de la muestra	24 casos	
Varones	15	62,5 %
Hembras	9	37,55
Edad máxima	55 años	
Edad mínima	28 años	
Edad media	41 (+/-) 7	

Grupo Testigo Suero (Staff sanitario)

Tamaño de la muestra	22 casos	
Varones	13	59 %
Hembras	9	41 %
Edad máxima	60 años	
Edad mínima	26 años	
Edad media	36 (+/-) 8	

3.2.3.3. Extracción de la muestra

a. Suero.

La extracción de la sangre se llevó a cabo a primera hora de la mañana en ayunas, a través de una punción venosa (5 cc). Las muestras fueron centrifugadas y el suero congelado a -20 g.c. a la espera del análisis.

b. Líquido cefalorraquídeo.

Las muestras de Lcr se obtuvieron en el área de radiología tras la punción lumbar previa a la introducción de contraste mielográfico. Por término medio se obtuvieron de 3 a 5 cc de Lcr que una vez centrifugado y debidamente identificado, se almacenó a -20 g.c. con su correspondiente muestra de suero. Las muestras de Lcr se obtuvieron el mismo día que las de plasma y como máximo a la 1/2 hora de la extracción de sangre.

3.2.4. Grupo Traumatismo craneoencefálico grave (TCEG)

Los criterios de inclusión en el estudio son los expuestos previamente.

3.2.4.1. Estadística básica. TCEG

Tamaño de la muestra	42	pacientes
Edad media	35	años
Edad máxima	70	años
Edad mínima	16	años
Desviación típica	19,57	
Varones	33	78,5 %
Hembras	9	21,5 %

3.2.4.2. Metodología

Puesto que la implantación del catéter ventricular o subdural para la monitorización de la PIC se efectúa por definición en las primeras horas tras el traumatismo craneal, se está en condiciones de obtener la primera muestra de Lcr para el análisis de la CK-BB muy precozmente.

Es así que la primera muestra de cada uno de los casos (suero y Lcr) se ha obtenido antes de transcurrir doce horas tras el traumatismo y en la mayoría de las ocasiones en las primeras seis horas. Las muestras de sangre y Lcr se han recogido simultánea y diariamente a lo largo de los tres primeros días tras el TCE.

Una vez centrifugadas y correctamente identificadas, se conservaron a -20 g.c. en el laboratorio hasta su análisis ulterior.

3.2.4.3. Extracción de la muestra

a. Suero.

La primera extracción se llevó a cabo en el «quirófano» de modo simultáneo a la implantación de la PIC y obtención de la primera muestra de Lcr. Las muestras sucesivas: segundo y tercer día se obtuvieron en el área de UCI a través de punción venosa o aprovechando una vía venosa central y desechando los primeros 10 cc de sangre, que se reponen.

Todas las muestras de sangre fueron de 5 cc y se procesaron, congelándose inmediatamente a su obtención en el laboratorio anexo.

b. Líquido cefalorraquídeo. LCR.

Como se apuntó, la primera muestra de

Lcr se obtuvo en quirófano en las primeras horas tras el TCE y corresponde al Lcr procedente de la punción ventricular o subdural.

Las sucesivas muestras del segundo y tercer día se obtuvieron por aspiración directa, con técnica estéril a través de una llave de tres pasos, del catéter implantado para la monitorización de la PIC.

Se recogieron unos 4 a 5 cc de Lcr, separando 1 cc para cultivo microbiológico y los 3 cc de Lcr restante como mínimo, se centrifugaron y congelaron de modo inmediato.

3.3. Análisis Estadístico

Dado el volumen considerable de información que se acumula en la elaboración de este estudio, se consideró desde su diseño el contar con apoyo informático.

Hemos contado con la ayuda del ordenador personal «Amstrad pc 1640 HD 20».³² Se ha establecido una estructura de base de datos en el programa «dBASE III Plus»³³ y en el programa «Sigma»³⁴ que nos permite recoger los diferentes «ítems» de cada caso estudiado y proceder a su tratamiento informático y estadístico. Para la confección de gráficos se ha utilizado el programa «Gemgraph».³⁵

Resultados

4.1. Resultados generales de la serie de pacientes TCEG

Se describen a continuación los resultados referentes a la calidad de vida, mortalidad, etc.

4.1.1. Escala de coma al ingreso

La puntuación de la GCS se establece al ingreso del paciente en el Hospital. Los resultados son como sigue:

GCS ingreso	
GCS 3	16 %
GCS 4	28 %
GCS 5	20 %
GCS 6	18 %
GCS 7	8 %
GCS >7	10 %

Como ya se ha mencionado previamente, en las primeras 12/24 horas, se produjeron variaciones en la GCS de este grupo de pacientes con TCEG; así algunos mejoraron su gradación GCS, mientras otros empeoraron, pero en todo caso todos los pacientes puntuaron en las primeras 24 horas una GCDS igual o inferior a 7.

4.1.2. Tratamiento médico versus quirúrgico

Paradójicamente la mitad de los pacientes TCEG precisaron cirugía por diversos motivos, independientemente del gesto quirúrgico correspondiente a la monitorización de la PIC no existiendo relación estadística entre la cirugía y la supervivencia o calidad de vida.

4.1.3. Mortalidad

Al analizar la mortalidad y supervivencia, la referencia son los resultados que acontecen al cabo de seis meses tras el Traumatismo craneal.

La mortalidad global de esta serie es de 26 pacientes, lo que supone una mortalidad a los seis meses del TCEG de un 62 %.

Transcurrido sólo un mes del TCEG, la cifra de mortalidad es menor: 22 pacientes, es decir del orden de un 52 %, pero a expensas de existir un mayor número de pacientes en síndrome vegetativo persistente.

Mortalidad TCEG	
1 mes del TCEG	22 52 %
6 mes del TCEG	26 62 %

* Grupo de 42 pacientes con TCEG y GCS = < 7.

4.1.4. Calidad de vida final

Al referirse a calidad de vida se sigue la clasificación de Jennett de 1975 (Glasgow outcome scale) (GOS).³⁰

Se ha analizado la calidad de vida de los pacientes de esta serie al mes del TCE y a los seis meses (CALVIDA y CALVIDAFIN en los programas informáticos que manejamos).

Como se verá en las tablas correspondientes, las diferencias que se establecen al comparar los resultados en estos intervalos de tiempo son pequeñas.

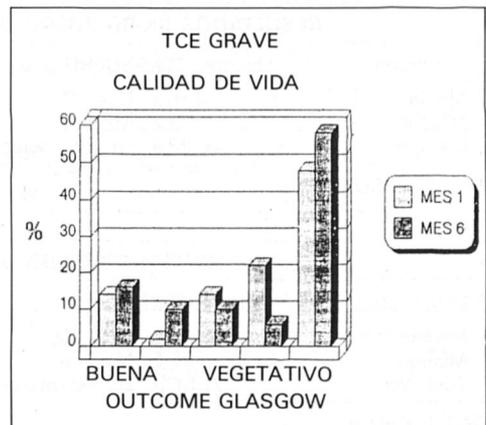
Quizás lo más destacable sea examinar lo que acontece con los pacientes en situación vegetativa.

Evolución pacientes vegetativos

	1 mes	6 meses	
P. vegetativos	8 casos	4 exitus	50 %
		2 vegetivo	25 %
		2 l. severa	25 %

Es decir, que ninguno de los pacientes en situación vegetativa obtiene una curación y que a los seis meses del TCEG el 75 % han fallecido o persisten en la misma situación; incrementando la mortalidad final de la serie a los seis meses en un 10 %.

TABLA I



4.2. Creatin-kinasa BB. (CKBB)

4.2.1. Resultados Grupo Testigo

Como se ha mencionado previamente se estudió la CKBB en dos grupos testigo:

- A— Grupo Staff sanitario.
- B— Grupo Suero/LCR (ciática).

En el grupo «staff sanitario» por razones obvias se analizó únicamente la CKBB en suero, siendo la cifra media de 2,05 ng/ml (método RIA).

En el grupo «Testigo» (ciática) la cifra media de CKBB en suero ha sido de 6,97 ng/ml y en LCR de 3,43 ng/ml.

Se considera como hallazgo destacable, la observación de estas diferencias apreciables en la concentración sérica de CKBB en ambos grupos. En la actualidad desconocemos la importancia de estas diferencias, pero quizás pudiera encontrarse alguna relación con la patología radicular del grupo «Testigo».

En este sentido nos remitimos a la publi-

cación de Sherwin 1969³⁶ que encontró cifras totales de CK elevadas en el LCR de pacientes con hernia discal lumbar.

En las tablas sucesivas se muestran los resultados estadísticos de estas determinaciones.

4.2.1.1. Correlación CKBB Suero & CKBB LCR

Se encontró una correlación entre los valores de CKBB Suero y CKBB Lcr en este grupo Testigo, siendo el coeficiente de correlación de 0,77 ($p < 0,05$).

Esta correlación manifiesta permite establecer con significación estadística una regresión lineal e inferir la consiguiente fórmula aritmética de regresión:

$$P < 0,01$$

CKBB Suero = $3,5537 + 0,99648 * \text{CKBB Lcr}$
 En las páginas sucesivas se presentan los datos correspondientes a los estudios de correlación y regresión lineal entre la CKBB Suero y la CKBB Lcr en el grupo testigo (ciática).

RESULTADOS CK-BB SUERO. STAFF SANITARIO					
Condición:	Variable: CKBBSUERO			Transf.:	
Media:	2,0564	Desv. Típ.:	0,9755	Tamaño:	22
Mínimo:	0,9	Máximo:	4	Rango:	3,1
Coef. Var:	47,4382	Err. est. media:	0,20798		

S CKBBSUERO

RESULTADOS CK-BB SUERO GRUPO TESTIGO SUERO/LCR (CIÁTICA)					
Condición:	Variable: TCKBSUERO			Transf.:	
Media:	6,975	Desv. Típ.:	3,4223	Tamaño:	24
Mínimo:	2,2	Máximo:	13,1	Rango:	10,9
Coef. Var:	49,0658	Err. est. media:	0,69858		

BAS TCKBSUERO

RESULTADOS CK-BB LCR GRUPO TESTIGO (CIÁTICA)					
Condición:	Variable: TCKBLCR			Transf.:	
Media:	3,4333	Desv. Típ.:	2,6614	Tamaño:	24
Mínimo:	0,2	Máximo:	8,3	Rango:	8,1
Coef. Var:	77,5173	Err. est. media:	0,54326		

BAS TCKBLCR

Correlación CK-BB/Lcr (testigo)

N.º de variables = 2

Opciones:

1. Todos = 1
2. Significativos ($p < 0,05$) = 1
3. No significativos = 0
4. Final.

	Coef. Cor.	Tamaño	Lim. Inf.	Lim. Sup.
TCKBLCR	0,77493	24	0,54048	0,8977

COR TCKSUERO: TCKBLCR

Término	Coef.	Err. est.	Signif.
Indepen.	3,5537	0,74683	Sí
TCKBLCR	0,99648	0,17328	Sí

Tamaño = 24 R = 0,77493 R² = 0,60051

LIN TCKBSUERO: TCKBLCR

4.2.2 Resultados grupo TCEG (Suero/Lcr)

Los estudios de CKBB se realizaron como se ha explicado previamente en 42 pacientes con TCEG.

Se presentan los resultados analíticos de la CKBB en el suero y Lcr de estos pacientes durante los tres primeros días tras el TCEG (días A-B-C).

Se ha estudiado la posible correlación de los valores de CKBB en suero y Lcr de los pacientes TCEG a lo largo de los tres pri-

meros días tras el TCEG, no existiendo tal. Se presenta el listado con los valores de CKBB en suero y Lcr de esta casuística, así como los valores medios de todos ellos.

Dado que el proceso de destrucción tisular y vertido a Lcr y suero de los marcadores de lesión es un proceso dinámico y con una posible relación temporal, se consideró establecer el Perfil de la CKBB a lo largo de los días de estudio.

Este Perfil puede permanecer igual (sin cambios importantes) subir o bajar, teniendo en cuenta que se contabilizan sólo las oscilaciones superiores a 3 ng/ml.

Se ha aplicado también un estudio de correlación entre el Perfil de la CKBB Suero y la CKBB Lcr, no existiendo tal.

A la vista de los resultados analíticos en nuestro medio de la CKBB Suero y Lcr en los grupos testigos y en el grupo de TCEG se pueden establecer unas cifras o dinteles de normalidad a partir de los cuales se considerarán elevaciones de la CKBB.

Se estiman como cifras normales de CKBB, aquellos valores que no superen la cifra Media +2 desviaciones estándar.

Intentando ser lo más rigurosos posible, se escogerán las cifras correspondientes al grupo testigo «ciática» que al ser algo más elevadas que el grupo staff discriminan mejor el límite de normalidad.

Según este cálculo se calificarán en nuestro estudio como cifras Normales/Altas de CKBB:

REGRESIÓN CK-BB SUERO/CK-BB LCR

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
TCKBSUERO	6,975	3,4223	0,69858	2,2	13,1	24
TCKBLCR	3,4333	2,6614	0,54326	0,2	8,3	24

LIN TCKBSUERO: TCKBLCR

Factor	Varianza	G.L.	F	Nivel sig.
Regresión	161,7687	1	33,0704	$p < 0,01$
Residual	4,8917	22		

	Normal	Alta
CKBB Suero	<14 ng/ml	>14 ng/ml
CKBB LCR	< 9 ng/ml	> 9 ng/ml

A tenor de esta clasificación, se observará en las tablas sucesivas como entre un 60 % a un 70 % de los pacientes con TCEG estudiados, cursan con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr.

Se presentan a continuación los resultados estadísticos de los diferentes valores mencionados.

4.2.3. CKBB Suero/Lcr. Supervivencia y calidad de vida

Al estudiar los valores de la CKBB en el suero y Lcr de estos pacientes, se debe tener presente que todos han sufrido un TCEG lo que es congruente con el resultado general de que tanto en Suero como en Lcr las cifras halladas de CKBB se encuentran habitualmente por encima de la normalidad.

Las muestras de Suero y LCR analizadas para la CKBB el primer día no parecen tener una correlación pronóstica estadísticamente significativa, mientras que el segundo y tercer día sí se da esta relación.

La explicación puede deberse a que en esta serie de pacientes con TCEG las muestras del primer día se obtuvieron muy precozmente y en general antes de las 8/10 horas tras el TCE, con un margen de tiempo limitado para el supuesto vertido masivo de la CKBB al Lcr y Suero.

Los resultados de la determinación de CKBB en Suero y Lcr de los días 2 y 3 son estadísticamente significativos en relación a la supervivencia y sin grandes diferencias.

En términos absolutos, salvo en un caso de un paciente con un hematoma subdural agudo que presentó una cifra muy elevada de CKBB en Lcr el primer día (130,6 ng/ml) y que tras la cirugía descendió a cifras de 16,4 ng/ml; ningún paciente de este estudio con cifras de CKBB Licuoral superiores a 25 ng/ml ha sobrevivido.

Si se consideran como cifras altas de CKBB en Suero y Lcr, aquellas que superan los 14 ng/ml y 9 ng/ml respectivamente, se constatará como entre un 60 % a un 75 % de los pacientes con cifras Altas de CKBB (dependiendo del día) fallecen.

En lo referente al Perfil de la CKBB en Suero y Lcr a lo largo de los tres días de estudio, no se encontró relación pronóstica estadísticamente significativa con la CKBB Suero mientras que la relación del Perfil de la CKBB Lcr tanto con la supervivencia como con la calidad de vida final es evidente con una $P < 0,01$.

Tras el estudio de estos resultados se puede citar que el 86 % de los pacientes con Perfil CKBB Lcr ascendente cursan exitus. Parece deducirse que la correlación pronóstica es mayor con la supervivencia que con la calidad de vida.

Finalmente mencionar que los pacientes TCEG con cifras de CKBB Licuoral superiores a 25 ng/ml y Perfil ascendente evolucionan muy desfavorablemente.

Se muestran en las Tablas sucesivas los gráficos y datos correspondientes a los resultados mencionados.

PERFIL DE LA CK-BB SUERO (CKBS) y LCR (CKBL)

Nombre	FA	%
Sube	14	33,3333
Igual	5	11,9048
Baja	23	54,7619

Total = 42
FRE PFILCKBS

Nombre	FA	%
Sube	23	54,7619
Igual	7	16,6667
Baja	12	28,5714

Total = 42
FRE PFILCKBL

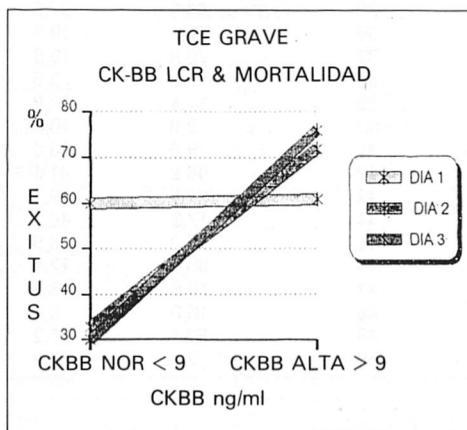
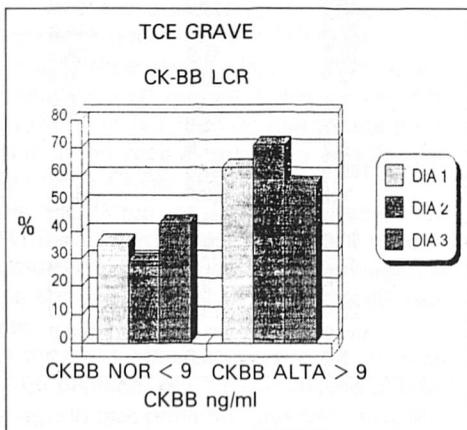
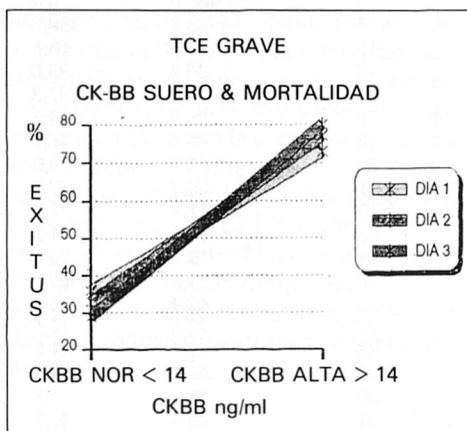
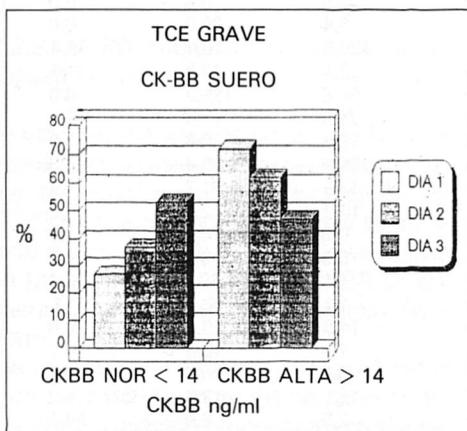
LISTADO GLOBAL DE LA CK-BB SUERO Y CK-BB LCR

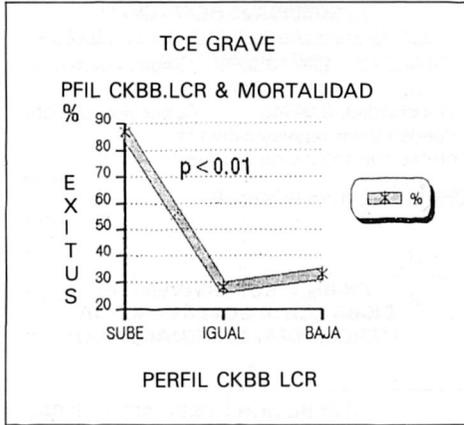
FRE CCKBLCR Registro #	ACKBSUERO	BCKSUERO	CCKBSUERO	ACKBLCR	BCKBLCR	CCKBLCR
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9	12,7	14,5	17,0	0,0	12,6	3,8
10	0,0	18,1	23,8	11,3	23,3	19,3
11	25,2	24,7	27,0	25,5	30,1	13,0
12	15,9	28,4	0,0	17,9	21,8	0,0
13	480,0	0,0	0,0	33,5	0,0	0,0
14	35,8	159,7	0,0	6,4	30,0	0,0
15	37,9	18,4	20,6	130,6	16,4	16,4
16	36,4	39,6	29,6	12,4	47,8	31,7
17	18,2	32,3	0,0	58,6	176,7	0,0
18	28,6	44,3	54,1	71,6	16,5	17,3
19	38,4	48,1	0,0	18,3	120,0	0,0
20	48,6	30,9	7,5	20,9	16,4	6,6
21	39,7	27,3	9,9	13,5	91,7	21,5
22	11,4	11,8	12,5	10,2	2,7	2,9
23	37,7	14,2	7,5	0,8	4,4	4,1
24	10,3	9,8	14,0	8,0	3,2	9,3
25	81,5	67,1	0,0	4,1	47,1	0,0
26	42,4	35,4	29,8	8,1	13,4	11,1
27	20,4	14,4	8,3	14,5	10,3	0,0
28	20,1	11,8	7,7	7,1	10,6	24,1
29	17,0	7,7	10,4	8,1	6,8	7,2
30	25,7	7,5	5,2	12,1	13,3	6,2
31	25,2	11,7	10,3	2,5	2,9	54,3
32	10,1	8,6	8,9	10,8	4,5	6,5
33	13,5	17,6	11,8	28,5	26,1	67,8
34	19,9	16,0	17,3	12,0	19,2	20,7
35	64,1	57,9	30,1	83,9	123,7	97,6
36	97,2	19,7	18,9	27,4	10,3	144,3
37	70,9	19,6	14,9	16,8	11,9	36,5
38	11,8	3,5	4,9	2,5	0,5	0,6
39	14,4	12,8	0,0	7,5	10,7	0,0
40	3,8	10,3	12,7	19,6	6,6	2,5
41	9,6	16,8	27,3	0,2	1,8	6,7
42	96,2	41,6	0,0	160,9	81,5	0,0
43	32,1	29,7	45,3	8,1	138,0	83,6
44	17,3	40,3	5,8	7,4	4,4	4,9
45	5,3	8,5	0,0	10,0	15,2	0,0
46	85,5	12,4	0,0	41,2	70,1	0,0
47	10,6	8,4	4,7	3,5	8,4	5,8
48	16,0	9,6	11,1	20,0	23,7	0,0
49	57,1	31,2	20,3	141,9	141,7	160,2
50	7,9	5,7	4,1	3,0	4,0	3,7

ESTADÍSTICA BÁSICA DE LA CK-BB SUERO Y CK-BB LCR

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
ACKBSUERO	29,7179	22,0624	4,1694	3,8	97,2	28
BCKBSUERO	20,7286	13,5782	2,566	3,5	57,9	28
CCKBSUERO	16,8964	12,4488	2,3526	4,1	54,1	28
ACKBLCR	24,8929	36,8035	6,9552	0,2	141,9	28
BCKBLCR	27,7607	41,8495	7,9088	0,5	141,7	28
CCKBLCR	30,9679	42,5023	8,0322	0,6	160,2	28

LIN ACKBSUERO; BCKBSUERO; CCKBSUERO; ACKBLCR; BCKBLCR; CCKBLCR.





**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA
(SEGUNDO DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBS NOR	CKBS ALT	TOTAL
Sí	10	6	16
No	5	20	25
Total	15	26	41

CHI SOBREVIVE; BCKBSUERO

SOBREVIVE BCKBSUERO

Tabla 2x2	CHI ² : 5,8741	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,01537	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; BCKBSUERO

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA (SEGUNDO DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	14,8437	10,1715	2,5429	3,5	40,3	16
No	32,416	30,8149	6,163	7,7	159,7	25

AN1 BCKBSUERO; SOBREVIVE

Media global:	25,5585	Tamaño global:	41
Varianza Factorial:	3012,5265	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	624,1337	Grados de libertad:	39
	F. Experimental: 4,8267		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)		

AN1 BCKBSUERO; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA (TERCER DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	10,12	5,8466	1,5096	4,1	23,8	15
No	22,4412	12,8682	3,121	7,5	54,1	17

AN1 CCKBSUERO; SOBREVIVE

Media global:	16,6656	Tamaño global:	32
Varianza Factorial:	1209,747	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	104,2668	Grados de libertad:	30
	F. Experimental: 11,6024		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,01)		

AN1 CCKBSUERO; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA
(TERCER DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBS NOR	CKBS ALT	TOTAL
Sí	12	3	15
No	5	12	17
Total	17	15	32

CHI SOBREVIVE; CCKBSUERO

SOBREVIVE CCKBSUERO

Tabla 2x2	CHI ² : 6,2839	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,01218	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; CCKBSUERO

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR SUERO Y SUPERVIVENCIA
(SEGUNDO DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBL NOR	CKBL ALT	TOTAL
Sí	8	8	16
No	4	21	25
Total	12	29	41

CHI SOBREVIVE; BCKBLSUERO

SOBREVIVE BCKBLCR

Tabla 2x2	CHI ² : 3,9292	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,04746	Corrección de Yates	
Puede no ser representativo: 1 celdas con menos de 5 casos		

CHI SOBREVIVE; BCKBLCR

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA
(TERCER DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBL NOR	CKBL ALT	TOTAL
Sí	9	4	13
No	4	13	17
Total	13	17	30

CHI SOBREVIVE; CCKBLCR

SOBREVIVE CCKBLCR

Tabla 2x2	CHI ² : 4,5429	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,03306	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; CCKBLCR

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA (TERCER DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	8,3692	7,1227	1,9755	0,6	24,1	13
No	45,9647	49,1026	11,9091	3,8	160,2	17

AN1 CCKBLCR; SOBREVIVE

Media global:	29,6733	Tamaño global:	30
Varianza Factorial:	10412,1922	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	1399,4967	Grados de libertad:	28
	F. Experimental: 7,44		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)		

AN1 CCKBLCR; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
PERFIL CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA
(CHI CUADRADO)**

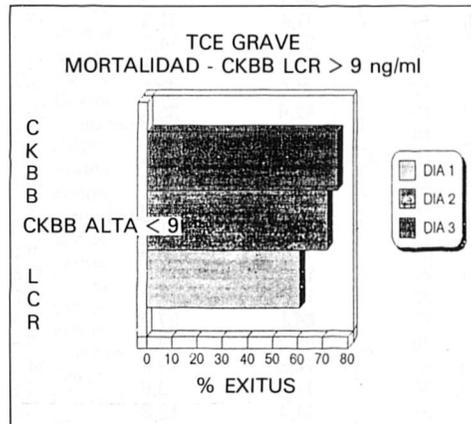
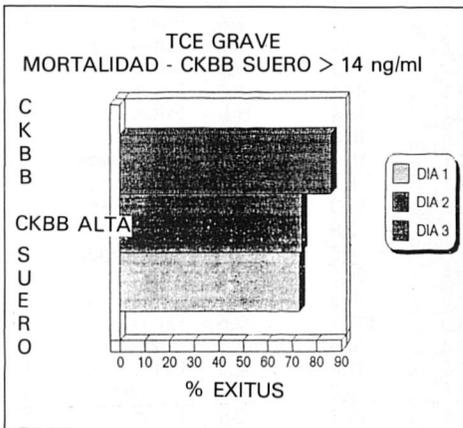
	SÍ	NO	TOTAL
Sube	3	20	23
Igual	5	2	7
Baja	8	4	12
Total	16	26	42

CHI PFIL.CKBL; SOBREVIVE

PFIL.CKBL SOBREVIVE

Tabla 3x2 CHI²: 13,5727 Grados libertad: 2
SIGNIFICATIVO (p < 0,01)
Probabilidad: 0,00113
Puede no ser representativo: 3
celdas no menos de 5 casos

CHI PFIL.CKBL; SOBREVIVE



**CK-BB Y CALIDAD DE VIDA
PERFIL CK-BB LCR Y CALIDAD DE VIDA (CHI CUADRADO)**

	Buena	I. moderada	I. severa	Vegetativo	Exitus	Total
Sube	2	1	0	0	20	23
Igual	1	1	1	2	2	7
Baja	3	3	2	0	4	12
Total	6	5	3	2	26	42

CHI PFIL.CKBL; CALVIDAFIN

PFIL.CKBL CALVIDAFIN

Tabla 3x5 CHI²: 23,1698 Grados libertad: 8
SIGNIFICATIVO (p < 0,01)
Probabilidad: 0,00315
Puede no ser representativo: 13
celdas con menos de 5 casos

CHI PFIL.CKBL; CALVIDAFIN

RESULTADOS CK-BB SUERO/CK-BB LCR									
Registro #	RVIVE	ACKBSUERO	BCKBSUERO	CCKBSUERO	ACKBLCR	BCKBLCR	CCKBLCR	CALVIDAFIN	SUF
1		12,7	14,5	17,0	0,0	12,6	3,8	Exitus	F
2		0,0	18,1	23,8	11,3	23,3	19,3	Buena	T
3		25,2	24,7	27,0	25,5	30,1	13,0	Exitus	F
4		15,9	28,4	0,0	17,9	21,8	0,0	Buena	T
5		480,0	0,0	0,0	33,5	0,0	0,0	Exitus	F
6		35,8	159,7	0,0	6,4	30,0	0,0	Exitus	F
7		37,9	18,4	20,6	130,6	16,4	16,4	I. moderada	T
8		36,4	39,6	29,6	12,4	47,8	31,7	Exitus	F
9		18,2	32,3	0,0	58,6	176,7	0,0	Exitus	F
10		28,6	44,3	54,1	71,6	16,5	17,3	Exitus	F
11		38,4	48,1	0,0	18,3	120,0	0,0	Exitus	F
12		48,6	30,9	7,5	20,9	16,4	6,6	I. severa	T
13		39,7	27,3	9,9	13,5	91,7	21,5	Exitus	F
14		11,4	11,8	12,5	10,2	2,7	2,9	Buena	T
15		37,7	14,2	7,5	0,8	4,4	4,1	Exitus	F
16		10,3	9,8	14,0	8,0	3,2	9,3	Buena	T
17		81,5	67,1	0,0	4,1	47,1	0,0	Exitus	F
18		42,4	35,4	29,8	8,1	13,4	11,1	Exitus	F
19		20,4	14,4	8,3	14,5	10,3	0,0	Buena	T
20		20,1	11,8	7,7	7,1	10,6	24,1	I. moderada	T
21		17,0	7,7	10,4	8,1	6,8	7,2	Exitus	F
22		25,7	7,5	5,2	12,1	13,3	6,2	Buena	T
23		25,2	11,7	10,3	2,5	2,9	54,3	Exitus	F
24		10,1	8,6	8,9	10,8	4,5	6,5	I. moderada	T
25		13,5	17,6	11,8	28,5	26,1	67,8	Exitus	F
26		19,9	16,0	17,3	12,0	19,2	20,7	Exitus	F
27		64,1	57,9	30,1	83,9	123,7	97,6	Exitus	F
28		97,2	19,7	18,9	27,4	10,3	144,3	Exitus	F
29		70,9	19,6	14,9	16,8	11,9	36,5	Exitus	F
30		11,8	3,5	4,9	2,5	0,5	0,6	I. severa	T
31		14,4	12,8	0,0	7,5	10,7	0,0	Exitus	F
32		3,8	10,3	12,7	19,6	6,6	2,5	I. severa	T
33		9,6	16,8	27,3	0,2	1,8	6,7	Exitus	F
34		96,2	41,6	0,0	160,9	81,5	0,0	Exitus	F
35		32,1	29,7	45,3	8,1	138,0	83,6	Exitus	F
36		17,3	40,3	5,8	7,4	4,4	4,9	I. moderada	T
37		5,3	8,5	0,0	10,0	15,2	0,0	Exitus	F
38		85,5	12,4	0,0	41,2	70,1	0,0	Exitus	F
39		10,6	8,4	4,7	3,5	8,4	5,8	I. moderada	T
40		16,0	9,6	11,1	20,0	23,7	0,0	Vegetativo	T
41		57,1	31,2	20,3	141,9	141,7	160,2	Exitus	F
42		7,9	5,7	4,1	3,0	4,0	3,7	Vegetativo	T

4.2.4. CKBB y Escala de Coma

Se estudia la posible relación entre las determinaciones de CKBB Suero y Lcr y la mayor o menor profundidad del coma en los pacientes con TCEG.

Si hasta el momento en el desarrollo de este trabajo se ha destacado la existencia de una relación entre cifras altas de CKBB con mal pronóstico y viceversa la mayor profundidad del Coma (menor puntuación

GCS) tiene una directa relación con la supervivencia, se podría inferir que probablemente en los pacientes en Coma profundo se contemplen cifras elevadas de CKBB. Para este estudio se ha dividido la CKBB en normal y alta en función de las cifras de 9 ng/ml y 14 ng/ml para el Lcr y Suero respectivamente.

Con la ayuda del programa estadístico, se cruzan los datos correspondientes a la CKBB en Suero y LCR con las diversas

PERFIL CK-BB SUERO/CK-BB LCR & PRONÓSTICO

Registro #	PERFILCKBS	PERFILCKBL	CALVIDAFIN	SUPERVIVE
1	Sube	Baja	Exitus	F
2	Sube	Sube	Buena	T
3	Sube	Baja	Exitus	F
4	Sube	Sube	Buena	T
5	Sube	Sube	Exitus	F
6	Sube	Sube	Exitus	F
7	Baja	Baja	l. moderada	T
8	Baja	Sube	Exitus	F
9	Sube	Sube	Exitus	F
10	Sube	Baja	Exitus	F
11	Sube	Sube	Exitus	F
12	Baja	Baja	l. severa	T
13	Baja	Sube	Exitus	F
14	Igual	Baja	Buena	T
15	Baja	Sube	Exitus	F
16	Sube	Igual	Buena	T
17	Baja	Sube	Exitus	F
18	Baja	Igual	Exitus	F
19	Baja	Baja	Buena	T
20	Baja	Sube	l. moderada	T
21	Baja	Igual	Exitus	F
22	Baja	Baja	Buena	T
23	Baja	Sube	Exitus	F
24	Igual	Baja	l. moderada	T
25	Igual	Sube	Exitus	F
26	Igual	Sube	Exitus	F
27	Baja	Sube	Exitus	F
28	Baja	Sube	Exitus	F
29	Baja	Sube	Exitus	F
30	Baja	Igual	l. severa	T
31	Igual	Sube	Exitus	F
32	Sube	Baja	l. severa	T
33	Sube	Sube	Exitus	F
34	Baja	Baja	Exitus	F
35	Sube	Sube	Exitus	F
36	Baja	Baja	l. moderada	T
37	Igual	Sube	Exitus	F
38	Baja	Sube	Exitus	F
39	Baja	Igual	l. moderada	T
40	Baja	Igual	Vegetativo	T
41	Baja	Sube	Exitus	F
42	Baja	Igual	Vegetativo	T

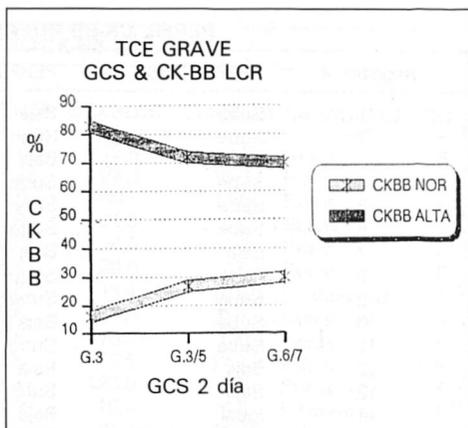
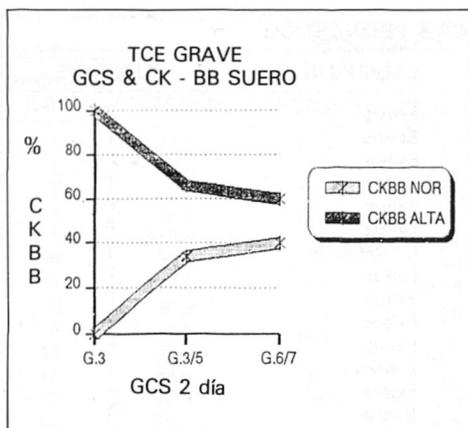
puntuaciones diarias de la Escala de Comas (GCS) a base de asociaciones cualitativas: Chi Cuadrado.

En primer lugar se observa una falta de significación estadística que puede atribuirse a que con la «parcelación» en varias categorías la muestra queda reducida.

Porcentualmente a medida que disminuye la puntuación GCS se incrementa el número de pacientes con cifras de CKBB altas tanto en Suero como en Lcr.

Los pacientes con puntuaciones muy bajas GCS, en la mayoría de los casos cursan con cifras altas de CKBB tanto en Suero como en Lcr: así para una puntuación GCS de 3 el primer día tras el TCE, el 80 % de los pacientes cursan con cifras altas de CKBB, tanto en Suero como en Lcr y para una GCS = <5 la cifra porcentual de CKBB «alta» decrece a un 65 %.

Se presentan gráficos y tablas correspondientes a estas asociaciones.



5. Discusión

5.1. Grupo Control

Se consideró necesario el realizar un estudio de la CKBB en Suero y Lcr de población sana de nuestro entorno y en las condiciones de trabajo propias del laboratorio que participó en este trabajo. Aunque en trabajos anteriores (Bonaventura 1987)¹ no se encuentra correlación entre las cifras de CKBB en personas sanas y la edad, se ha procurado que la edad de la población control sea superponible a la de la serie de pacientes TCEG.

	Edad media	Varones	Hembras
Grupo Staff	36± 8	59 %	41 %
Grupo Testigo	41± 7	62 %	38 %
Grupo TCEG	36±19	78 %	22 %

El grupo control está constituido por dos series de voluntarios diferentes: Testigo (ciática) y Staff.

Grupo Testigo (ciática):

es el grupo que corresponde al diseño inicial de patrón de normalidad para el estudio de la CKBB en Suero y Lcr.

Se trató del modelo más asequible a nuestro alcance para obtener muestras de Suero y Lcr en pacientes sin patología del sistema nervioso central y en los que la obtención de las muestras, especialmente la del Lcr no supusiera una agresión extem-

poránea no justificable por mero interés académico.

A estos pacientes afectados de síndrome ciático y con estudios de TAC espinal convencional confuso, propuestos para estudio de «Radiculografía» y «Mielo-Tac» se les solicitó voluntariamente una muestra de Suero y Lcr al practicar la «Radiculografía».

Las características de edad son superponibles a las del grupo de pacientes TCEG. Grupo Staff:

al observar en el primer grupo control diseñado (Testigo) unos resultados sensiblemente superiores a los habituales en la Literatura, se propuso establecer una nueva determinación en una población supuestamente normal, que en esta ocasión, surgió de modo espontáneo entre el personal que trabajó en el proyecto.

Lógicamente en este grupo «Staff» el estudio se limitó exclusivamente al análisis de la CKBB en Suero, siendo sus resultados muy similares a lo señalado en las diferentes publicaciones:

Es difícil establecer estudios comparativos de CKBB en sujetos normales, dado que los métodos de determinación difieren con frecuencia y el volumen de las series es heterogéneo.

Las cifras de normalidad de la CKBB licuoral propuestas se encuentran a un nivel intermedio en relación a otras publicaciones siendo razonable el valor límite de 9 ng/ml

CKBB. VALORES DE NORMALIDAD. RIA			
	CKBB Suero	CKBB Lcr	L.S.*
T. «Ciática»	6,97 ng/ml	—	14,00 ng/ml
T. «Ciática»	—	3,43 ng/ml	9,00 ng/ml
T. «Staff»	2,05 ng/ml	—	4,00 ng/ml
Bonaventura (1)	—	1,88 ng/ml	4,68 ng/ml
Vaagenes (18)	—	?	4,00 ng/ml
Bell (16)	—	7,50 ng/ml	11,90 ng/ml
Bell (16)	2,90 ng/ml	—	3,60 ng/ml

* Límite superior = media + 2 ds.

como cifra de CKBB Licuoral a partir de la cual se consideran valores elevados.

Referente a los valores de CKBB en suero, la serie del grupo «Staff» parece estar más en consonancia con lo publicado, sin embargo en el desarrollo de su trabajo, Bell (1987)¹⁶ considera que la cifra de 13 ng/ml es el límite de normalidad, muy en línea con los valores propuestos de 14 ng/ml del grupo «Ciática».

En la actualidad desconocemos si las diferencias ostensibles encontradas entre el grupo «Ciática» y el grupo «Staff» tienen algún significado; únicamente mencionar la referencia de Sherwin (1969)³⁶ que encuentra valores elevados de CK total en Lcr de pacientes con «hernia discal lumbar».

5.2. Grupo pacientes con TCEG

Se ha considerado como cifra límite de normalidad, el valor resultante de la suma del valor medio más dos desviaciones estándar.

Se estableció como cifra límite de normalidad para la CKBB Suero 14 ng/ml y para la CKBB Lcr 9 ng/ml.

A tenor de este criterio el 70 % de los pacientes con TCEG estudiados cursaron con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr los dos primeros días tras el TCE, descendiendo a un 50 % el tercer día.

La correlación pronóstica de las cifras de CKBB con la supervivencia de los pacientes con TCEG queda fuera de duda y este trabajo corrobora las experiencias previas. La determinación de la CKBB tanto en Suero como en Lcr tiene valor pronóstico,

destacando el segundo día como el de mayor sensibilidad en lo referente al Lcr con una $P < 0,01$ y el tercer día para la CKBB Suero con valor de probabilidad similar $P < 0,01$.

En este sentido nuestra experiencia difiere de la descripción de Niedeggen 1989³⁷ que considera las primeras seis horas tras el TCE como período de tiempo suficiente para que las determinaciones de CKBB en Suero tengan valor pronóstico, careciendo de valor adicional las determinaciones sucesivas.

En el presente trabajo el comportamiento pronóstico de la CKBB aumenta a medida que transcurre el tiempo, siendo el intervalo de 24/48 horas el momento de mayor significación pronóstica, probablemente porque traduce también fenómenos de daño cerebral secundario.

Para analizar estadísticamente este aspecto, se ha diseñado el concepto de «Perfil» de la CKBB a lo largo de los tres días de estudio.

Curiosamente el comportamiento del «Perfil» de la CKBB en Suero en relación con la supervivencia carece de significación lo que quizá coincida con alguna de las observaciones de Niedeggen³⁷ en este sentido: mientras que el «Perfil» de la CKBB licuoral se presenta con una gran significación estadística $P < 0,01$ tanto de cara a la supervivencia como a la calidad de vida. El incremento progresivo de la CKBB licuoral en nuestra serie es sinónimo de empeoramiento y mal pronóstico.

La conclusión de Niedeggen³⁷ que afirma como ningún paciente con cifras de CKBB en Suero superiores a 50 ng/ml sobrevive,

se confirma en este estudio, ya que todos los pacientes en esta situación cursaron exitos.

Las cifras elevadas de CKBB acontecen con mayor frecuencia en lesiones parenquimatosas asociadas o no con hematomas subdurales agudos que por otra parte suelen ser las lesiones más desfavorables.

Por exigencias del estudio, la mayoría de los pacientes con TCEG presentaron una puntuación GCS al ingreso igual o inferior a 7 y consecutivamente en esta serie las cifras medias de la CKBB Suero y LCR a lo largo de los tres días del estudio fueron siempre elevadas.

Si se analiza la CKBB en Suero y Lcr en relación a las diferentes puntuaciones de la GCS (tabla adjunta), aparece una tendencia muy acusada a encontrar porcentualmente cifras más elevadas de CKBB a medida que se profundiza en el Coma, es decir que disminuya la puntuación GCS. Esta aparente relación entre la CKBB y la GCS carece sin embargo de una suficiente significación estadística coincidiendo nuestras observaciones en este sentido con las de Niedgen³⁷ que tampoco encuentra relación entre ambos predictores. Born 1984²⁰ aprecia una correlación estadística entre las cifras de CKBB licuoral precoz (primeras 24 horas) tras el TCE y la puntuación GCS al ingreso con un coeficiente $R = -0,65$.

Establece un estudio de regresión lineal, a nuestro juicio discutible ya que relaciona un factor cuantitativo: concentración de CKBB Lcr con otro relativamente cualitativo: gradación GCS.

El análisis del Perfil de la CKBB licuoral se presenta como muy significativo tanto como predictor pronóstico de supervivencia como a largo plazo.

La facilidad de obtención de muestras de Suero de los pacientes y la significación pronóstica manifiesta de la determinación de la CKBB en Suero el segundo y tercer día tras el TCEG ofrece un campo de trabajo prometedor; puesto que en similitud a lo que acontece con el daño miocárdico, la posibilidad de cuantificar de al-

CKBB Suero (primer día)

	CKBB normal	CKBB alta
GCS.3	16 %	83 %
GCS.3/4/5	22 %	77 %
GCS.6/7	45 %	54 %

CKBB LCR (primer día)

	CKBB normal	CKBB alta
GCS.3	20 %	80 %
GCS.3/4/5	33 %	66 %
GCS.6/7	41 %	58 %

guna manera la magnitud de lesión encefálica tras un simple análisis de sangre parece de gran trascendencia práctica.

Curiosamente no se han encontrado grandes diferencias en la capacidad de predicción entre la CKBB licuoral o en Suero, en los estudios aislados.

Es en el estudio del comportamiento diario de la CKBB licuoral, es decir en el «Perfil» donde se manifiesta la superioridad de las determinaciones licuorales.

Conclusiones

1. Se demuestra la posibilidad de monitorizar de modo rutinario la isoenzima BB de la Creatin-Kinasa (CKBB), en un ambiente hospitalario asistencial, en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Grave (TCEG).
2. La mortalidad global de nuestra serie de pacientes con TCEG, al mes del traumatismo es del 52 %. Cifra en el límite superior de la media, si comparamos otras series.
3. Los pacientes en estado vegetativo al mes del TCEG evolucionan muy desfavorablemente y a los seis meses el 75 % han fallecido o persisten en la misma situación y en ningún caso consiguen una recuperación completa.
4. El tratamiento quirúrgico (aplicado en los casos necesarios) no es un factor pronóstico determinante.
5. La valoración de la «escala de coma de Glasgow» GCS, especialmente a las 24 horas del TCE tiene una elevadísima significación pronóstica ($P < 0,001$) siendo el predictor clínico por excelencia y compi-

tiendo con métodos de estudio más costosos y sofisticados.

6. La cifra media de normalidad de la CKBB en Suero es de 2,05 ng/ml en línea con las publicaciones precedentes (método RIA).

En el grupo Testigo «Ciática» encontramos cifras de CKBB en Suero de 6,97 ng/ml y en LCR de 3,43 ng/ml, algo más elevadas que lo descrito en la Literatura para la población sana. Existe un coeficiente de correlación entre ambas cifras.

7. Se consideran como cifras elevadas de CKBB en Suero y LCR, aquellas superiores a la cifra media +2 desviaciones estándar, es decir: 14 ng/ml para la CKBB Suero y 9 ng/ml para la CKBB Licuoral, lo que está de acuerdo con lo reflejado en la Literatura.

8. El predictor bioquímico CKBB muestra un alto índice de significación pronóstica; siendo especialmente interesante el observar que las muestras de suero adquieren una importante relevancia; lo que si tenemos presente su facilidad de obtención, ofrece perspectivas prometedoras.

9. El valor pronóstico de las determinaciones de la CKBB en Suero y Lcr es significativo a partir del segundo día con una confianza $P < 0,05$. El estudio global del comportamiento del «Perfil» CKBB Licuoral tiene una mayor significación pronóstica: $P < 0,01$.

10. El 70 % de los pacientes cursaron con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr los dos primeros días.

11. Todos los pacientes con cifras de CKBB Suero superiores a 50 ng/ml cursaron exitus.

Bibliografía

1. Bonaventura Ibars. Análisis en Lcr de marcadores específicos de lesión cerebral. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina 1987.
2. Lancet. Editorial: cerebrospinal fluid, the lymph of the brain. *Lancet* 1975; 2: 444-445.
3. Bakay RAE, Ward DA. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 27-37.

4. Yoshimine T, Morimoto K, Homburger HA, Yanagihara T. Immunohistochemical localization of creatine kinase BB-isoenzyme in human brain. Comparison with tubulin and astroprotein. *Brain Res.* 1983; 265: 101-108.

5. Thompson RJ, Graham JG, McQueen IN, Kynoch PA, Brown KW. Radioimmunoassay of brain type creatine kinase BB isoenzyme in human tissues and in serum of patients with neurological disorders. *J. Neurol. Sci.* 1980; 47: 241-254.

6. Witherspoon LR, Shuler SE, Gehre CF, Gilbert SS, Moore RJ, Meihaus V, Hurry EK. Creatine Kinase B subunit as measured with a radioimmunoassay kit in detection of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 1983; 29: 336-339.

7. Rude RE, Rubin HS, Stone MJ, Lewis S, Parkey RW, Bonte FJ, Buja LM, Willerson JT. Radioimmunoassay of serum creatine kinase B isoenzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J. Med.* 1980; 68: 405-413.

8. Paris M, Leclerc P, Lebeau B, Rochemaure J, Leclerc M. Isoenzyme BB de la creatine phosphokinase: place dans la pathologie pulmonaire. *Sem. Hop. Paris.* 1980; 56: 329-333.

9. Silverman LM, Dermer GB, Zweig MH, Van Steitghem AC, Tokes ZA. Creatine kinase BB: a new tumor associated marker. *Clin. Chem.* 1979; 25: 1432-1435.

10. Meyer IJ, Thompson JA, Kiser EJ, Haven GT. Observation of a variant creatine kinase isoenzyme in sera and breast tumor cytosols. *Am. J. Clin. Pathol.* 1980; 74: 332-336.

11. Lamar W, Woodard L, Statland B. Clinical implications of creatine kinase BB isoenzyme. *N. Engl. J. Med.* 1987; 299: 834-835.

12. Itano M. The detection of CPK 1 (BB) in serum. A summary of sixteen cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; 65: 351-355.

13. Glötzner PFL. Creatine kinase in serum after generalized seizures. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 661.

14. Nealon DA, Menderson AR. Measurement of brain specific creatine kinase isoenzyme activity in serum. *Clin. Chem.* 1975; 21: 1663-1666.

15. Pfeiffer FE, Homburger HA, Yanagihara T, Bahler C. Creatine kinase BB isoenzyme in cerebrospinal fluid measured by radioimmunoassay. *Clin. Chem.* 1981; 27: 1053-1056.

16. Bell RD, Rosenberg RN, Ting R, Mukerhrjee A, Stone MJ, Willerson JT. Creatine kinase BB isoenzyme levels by radioimmunoassay in patients with neurological disorders. *Ann. Neurol.* 1978; 3: 52-59.

17. Vaagenes P, Kjekshus J, Torvik A. The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980; 61: 1194-1199.

18. Vaagenes P, Urdal P, Melvoll R, Valnes K. Enzyme levels changes in the cerebrospinal fluid of patients with acute stroke. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 357-362.

19. Petronia R, Maas A, Van Veelen C, Staal G. Isoenzymes of creatine kinase in extracts of various parts and regions of the human central nervous system. *Clin. Chem.* 1980; 26: 760-762.

20. Born JD, Hans P, Chapelle JP, Bonnal J. Corrélation entre l'échelle de Liege et un marqueur biochimique de la lésion cérébrale. *Neurochirurgie* 1984; (30): 319-323.
21. Kaster M, Somer H, Konttinen A. Brain type creatine kinase isoenzyme. Occurrence in serum in acute cerebral disorders. *Arch. Neurol.* 1977; 34: 142-144.
22. Hans P, Born JD, Chapelle JP, Milbouw G. Creatine kinase isoenzymes in severe head injury. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 689-692.
23. Cooper PR, Chalif DJ, Ramsey JF, Moore RJ. Radioimmunoassay of the brain type isoenzyme of creatine phosphokinase (CK-BB): A new diagnostic tool in the evaluation of patients with head injury. *Neurosurgery* 1983; vol. 12, 5: 536-541.
24. Nordby HK, Urdal P. The diagnostic value of measuring creatine kinase BB activity in cerebrospinal fluid following acute head injury. *Acta Neurochir.* 1982; 65: 93-101.
25. Maas AIR. Cerebrospinal fluid enzymes in acute brain injury. Dynamics of changes in CSF enzyme activity after acute experimental brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1977; 40: 655-665.
26. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
27. Naffziger HC. In Wilkins RH, Neurosurgical Classic XXIX. A method for the localization of brain tumors — the pineal shift. *J. Neurosurg.* 1965; 22: 196-200.
28. Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 953-958.
29. Ross DA, Olsen WL, Ross AM, Andrews BT, Pitts LH. Brain shift level of consciousness and restoration of consciousness in patients with acute intracranial hematoma. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 498-502.
30. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480-484.
31. CK-B Protein (DSL 2100). Diagnostic Systems Laboratories inc. Webster. Texas 77598. USA.
32. Amstrad PC 1640. HD 20. Amstrad España. Arava 22. 28040. Madrid. España.
33. dBASE III PLUS. Ashton Tate Company. 20101. Hamilton Avenue. Torrance. California 90502-1319 USA. 1987.
34. Sigma. Horus Hardware SA. C/General Rodrigo 2, bajo A. Madrid 28003. España.