

**USO DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN EL TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO LEVE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.
ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO DEL EMPLEO DE NUEVOS
BIOMARCADORES DE DAÑO CEREBRAL.**



David de Santos Sánchez

Tutor: Dr. Carlos del Pozo Vegas

Cotutor: Dr. Pedro Ángel de Santos Castro

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2023/2024

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	8
1. Perfil descriptivo de los pacientes atendidos	8
2. Indicación de TC cerebral en urgencias y adherencia a las guías	10
3. Factores de riesgo para encontrar lesión intracraneal	11
4. Características de las escalas diagnósticas	12
5. Uso de biomarcadores de daño cerebral en el protocolo SEMES	13
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXOS	19
PÓSTER	23

RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico leve es una patología frecuente en las urgencias hospitalarias, pero para la que no existe acuerdo sobre su manejo, especialmente en cuanto a la indicación de TC cerebral. La reciente introducción en los protocolos de biomarcadores de daño cerebral podría evitar la realización de un significativo número de escáneres con los correspondientes beneficios de esta medida y sin perder seguridad para el paciente, dado el alto valor predictivo negativo que presentan.

Se han analizado 545 pacientes con TCE leve con el objetivo de estudiar el grado de adherencia a las principales guías en el servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, así como para analizar las características de los pacientes y la repercusión que tendría la aplicación de estos biomarcadores. Se realizaron 377 (69,2%) TC y se encontraron lesiones intracraneales en 56 (10,3%) casos.

Se apreció baja concordancia no debida al azar en la solicitud de TC cerebral con las guías, con kappa de Cohen bajas o insignificantes, siendo sin embargo los resultados de la práctica clínica superiores en ABC para la curva ROC que aquellos de las guías para nuestra muestra. Solo algunos de los factores clínicos de riesgo se mostraron estadísticamente significativos para la presencia de lesión intracraneal.

Aplicando a nuestra muestra los resultados de los estudios sobre los biomarcadores, se estima el ahorro de 160 TC cerebrales (31,4% de los que indicaría el protocolo en ausencia de estos), lo que supone el 29,3% de los pacientes.

Palabras clave: Traumatismo Craneoencefálico; Tomógrafos Computarizados por Rayos X; Guía de Práctica Clínica; Biomarcadores; Servicio de Urgencia en Hospital.

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es definido como aquel causado por una fuerza mecánica externa que conduzca a la sospecha de lesión cerebral aguda (1) y se gradúa en función de la escala de coma de Glasgow (GCS) (*Anexo 1*), herramienta ideada originalmente para la evaluación del nivel de conciencia en casos de TCE (2) y que se ha extendido por su sencillez y utilidad. Se considera TCE leve en aquellos pacientes que presentan una puntuación para la GCS de 13-15 (1,3) y su manejo supone un verdadero reto para los profesionales de los servicios de Urgencias hospitalarias (SUH) debido a la ausencia de signos y síntomas específicos que hagan sospechar lesión cerebral en gran parte de los casos y a las notables diferencias entre las guías clínicas actuales en el manejo de los pacientes. La toma de decisiones suele priorizar alcanzar una alta sensibilidad diagnóstica por la gravedad de las lesiones intracraneales (LIC), de forma que la tomografía computarizada (TC) cerebral urgente se utiliza ampliamente gracias a la disponibilidad generalizada de esta prueba en nuestro medio (1,4).

La incidencia de TCE se estima en Europa entre 47,3 y 849 casos por 100.000 habitantes/año, siendo en un 70-90% leves (5). La presencia de LIC en TC se establece hasta en el 85% de los pacientes con TCE moderado-grave mientras que tan solo aparecen en el 7-16% los casos leves según diferentes revisiones (6). En estos TCE leves, la necesidad de intervención neuroquirúrgica se restringe al 1% y la mortalidad se muestra excepcional (<0,1%). Por su parte, el rango de mortalidad para todas las severidades de TCE representa rangos entre los 9 y los 28,1 casos por 100.000 habitantes/año (4,5)

Se ha descrito clásicamente una epidemiología en dos picos para los TCE en mayores de edad (7). El más numeroso se encuentra entre los mayores de 65 años, donde las comorbilidades suponen un importante factor de riesgo de caídas. Por otro lado, encontramos a los menores de 35 años, con alta prevalencia de traumatismos en accidentes de tráfico y en el ámbito deportivo, donde ha cobrado gran relevancia el efecto acumulativo de daño cerebral por impactos recurrentes para el cuál no existe acuerdo actual en cuanto al manejo (1,8).

Los protocolos clínicos en el TCE leve tienen un fuerte carácter centro-dependiente, observándose una notable disparidad de criterios de riesgo a la hora de indicar la prueba de imagen (9). Algunas guías internacionales validadas han querido alcanzar consensos, como la *New Orleans Criteria* (10) o la *Canadian Head CT Rule* (11) siendo las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (1), basadas en las canadienses, las más utilizadas (*Anexos 2-4*). Otro protocolo de referencia en los SUH nacionales es el establecido por la Sociedad Española de

Radiología de Urgencias (SERAU) en el marco de los protocolos de *Mejora de la Adecuación en la Práctica Asistencial y Clínica* (MAPAC) (Anexo 5) para la indicación del TC cerebral en el TCE (12). Todas ellas alcanzan altos niveles de sensibilidad, pero su especificidad se manifiesta baja (13). Por este motivo y los expuestos anteriormente, la opinión clínica individualizada del sanitario con su componente subjetivo y experiencial sigue siendo un fuerte factor de decisión en el manejo de este tipo de paciente (9).

En este sentido, el desarrollo y validación en los últimos años de biomarcadores de lesión cerebral (BLC) en sangre han supuesto una revolución en el planteamiento del manejo óptimo del paciente con TCE, principalmente en su forma leve. Prueba de ello en nuestro país es la reciente publicación del consenso del grupo de trabajo sobre el manejo del TCE leve en el ámbito hospitalario (14), al que llamaremos a partir de ahora *protocolo SEMES* (Anexo 6) por ser la sociedad que lo publica¹.

La detección de marcadores proteómicos como la proteína S100 subunidad beta (S100B), la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) o la ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1) se basan en la filtración hacia la circulación general de sustancias parenquimales producidas por el estrés oxidativo y el daño vascular provocados por la lesión. Estos mediadores se verán aumentados en el contexto de procesos patológicos de daño celular, astrogliosis o neuroinflamación (8,14). Estos biomarcadores han sido investigados para estudiar el perfil temporo-dinámico y los puntos de corte de significación clínica específicos de cada uno (6) y son utilizados actualmente en algunos centros de nuestro país tras su aprobación para su uso clínico por la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) para TCE. También se ha señalado su interés para el seguimiento y manejo posterior, teniendo valor predictivo de mortalidad, aunque no sobre la recuperación clínica completa a largo plazo (15).

Los resultados señalan que la determinación combinada de GFAP y UCH-L1 juega su papel en la toma de decisiones con un valor predictivo de LIC máximo en un plazo inferior a 12 horas desde el TCE, con una sensibilidad del 97,6% y una especificidad del 40,4%, destacando un valor predictivo negativo (VPN) del 99,3% (16). Estos resultados señalan el potencial de los BLC para justificar la no indicación de TC que podrían resultar prescindibles, llegándose a estimar que un tercio de los que se realizan podrían evitarse gracias al resultado negativo de estos biomarcadores (16), con los consecuentes beneficios en términos de exposición a radiaciones ionizantes, tiempos de espera, saturación de las unidades de radiodiagnóstico y costes sanitarios (7,8).

¹ Documento avalado por las Sociedades científicas de Urgencias y Emergencias (SEMES), Neurocirugía (SENEC), Radiología Médica (SERAM), Medicina de Laboratorio (SEQC-ML) y Radiología de Urgencias (SERAU).

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio se trata de valorar el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica del TCE leve (*NICE, New Orleans Criteria, Canadian Head CT Rule, MAPAC de SERAU y protocolo SEMES*) en la solicitud de prueba de imagen por TC cerebral en la atención en el SUH del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los pacientes que acuden al SUH con TCE leve.
- Estimar la repercusión que podría tener la implementación en los protocolos clínicos para el manejo del TCE leve de la determinación de nuevos biomarcadores plasmáticos de daño cerebral como UCH-L1 y GFAP a su llegada al SUH, especialmente en cuanto al ahorro de TC craneales urgentes realizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo con carácter descriptivo de revisión de la historia clínica (a través de la Historia Clínica Electrónica-Jimena 4) de los pacientes adultos (≥ 16 años) atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por TCE leve ($GCS \geq 13$) durante 6 meses, del 1 de febrero al 31 de julio de 2023.

Se seleccionaron los pacientes procedentes de la base de datos de los archivos HP-HIS de admisión filtrados por diagnóstico "S0" (Traumatismos de la cabeza) codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. Eliminamos de este listado a los pacientes menores de 16 años, a los que fueron derivados desde otros centros hospitalarios para valoración especializada (con prueba de imagen realizada previamente), a pacientes con TCE moderados o severos y a los correspondientes al diagnóstico S03 (Luxación, esguince y torcedura de articulaciones y de ligamentos de la cabeza) por no ajustarse a la población objetivo de nuestro estudio.

A los pacientes seleccionados se les revisó la Historia Clínica en busca de los datos clínicos resumidos en la *Tabla 1*, con seguimiento de su evolución en el mes posterior al traumatismo. Las variables cuantitativas fueron recogidas por su valor

numérico mientras que las cualitativas se codificaron, siendo mayoritariamente dicotómicas, como ausencia o presencia del factor (0/1).

A la hora de recopilar datos, se definió *mecanismo traumático peligroso* (1) como aquella caída desde una altura mayor de 1 metro o por atropello de viandante o ciclista por vehículo motorizado. Se estableció la diferenciación por horarios en base a los turnos de trabajo: mañana (8-15h), tarde (15-22h) y noche (22-8h). Asimismo, se calificaron como TC patológicos aquellos en los que se objetivaron fracturas de huesos craneales y faciales, hemorragias y otras lesiones intracraneales consecuencia del traumatismo. Fue considerada la estancia en observación en urgencias en los pacientes que permanecieron más de 8 horas.

Los datos fueron recogidos en una base de datos y analizados mediante Microsoft Excel 2021 e IBM SPSS Statistics 29. Se evidenció la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov tan solo para la tensión arterial media (TAM), por lo que los estimadores para las demás se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se realizaron test de contraste de hipótesis para la evaluación de la asociación estadística entre la presencia de LIC (variable resultado dicotómica) y cada factor clínico. Por un lado, para las variables cuantitativas se empleó el análisis de comparación de medias *t de Student*, mientras que para las variables dicotómicas se utilizó la *prueba chi-cuadrado de Pearson*, usándose el *test exacto de Fisher* en caso de recuentos menores de 5 en alguna celda de la tabla de contingencia. Se consideró la significación estadística en todo momento para p-valor <0,05.

Se calcularon los valores asociados a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes protocolos para el hallazgo de LIC en el TC mediante la composición de tablas de contingencia. Asimismo, se generaron las curvas ROC para cada uno de los protocolos.

Finalmente, se estimó el grado de concordancia en la indicación de TC entre la práctica en el SUH del HCUV y cada guía de manejo clínico. Se cuantificó el nivel de acuerdo entre dos evaluadores mediante la kappa de Cohen para cada una de ellas.

Previo a su realización, el estudio se sometió a evaluación por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del área de salud Valladolid Este, se mantuvo la confidencialidad del paciente y no se precisó la obtención de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo. El estudio no requirió financiación.

Tabla 1. Relación de variables clínicas recogidas en el estudio.

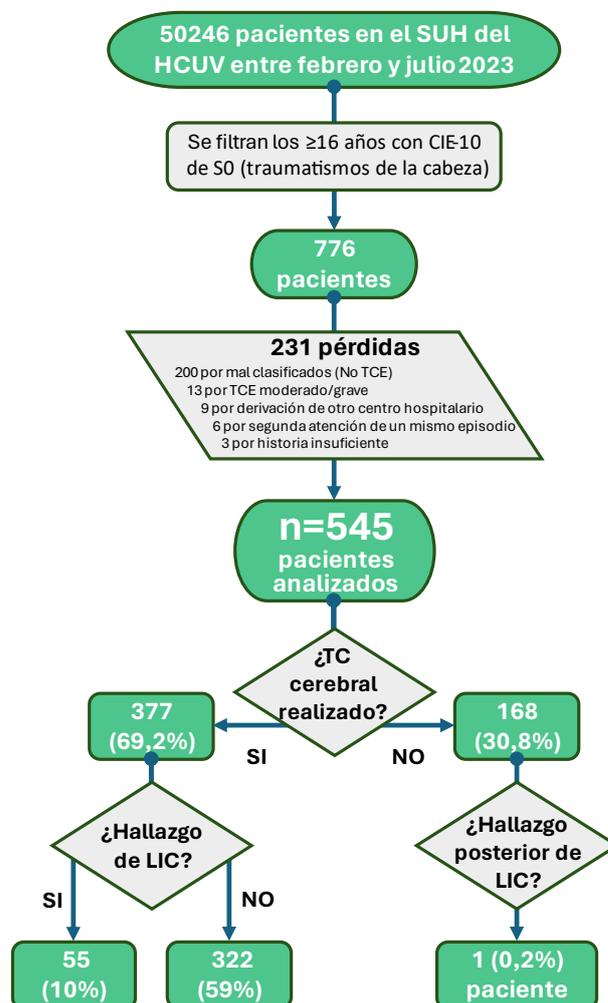
Datos de filiación	Constantes en urgencias
<ul style="list-style-type: none"> - Número de Historia Clínica - Sexo - Edad - Fecha de atención - Hora de llegada y de alta - Nivel de triaje 	<ul style="list-style-type: none"> - Tensión arterial - Frecuencia cardíaca - Saturación de oxígeno - Temperatura corporal - Escala de coma de Glasgow (GCS)
Antecedentes médicos	Datos clínicos del episodio
<ul style="list-style-type: none"> - Comorbilidades incluidas en el Índice de Charlson - Patología productora de alteración de la coagulación (cirrosis, trombofilia...) - Uso de antiagregantes o anticoagulantes (orales de acción directa o dicumarínicos) - Historia de sangrado cerebral o lesión neuroquirúrgica previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Mecanismo traumático peligroso - Contexto de intoxicación - GCS<15 tras 2h del TCE - Fractura abierta - Signos de fractura de base del cráneo - Crisis epiléptica postraumática - Déficit neurológico focal - >1 episodio de vómitos - Pérdida de conciencia - Amnesia >30min - Lesiones externas de cabeza o cuello
Resultados radiográficos	Seguimiento (30 días)
<ul style="list-style-type: none"> - Realización de TC cerebral (con hora de emisión del informe) - Resultado: lesión intracraneal informada - Realización de TC cerebral de control 	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de Interconsulta - Destino del paciente: alta/ingreso - Motivo y servicio de ingreso - Necesidad de intervención quirúrgica - Necesidad de ingreso en UCI - Vuelta a urgencias (día) - Éxito (día)

RESULTADOS

1. Perfil descriptivo de los pacientes atendidos

Se valoraron 545 pacientes con TCE leve atendidos entre febrero y julio de 2023 en el servicio de urgencias, con edad mediana de 75 (RIC: 55-86) años, siendo 286 (52,6%) mujeres. El nivel de triaje fue de 3 en el 84,6%. El índice de comorbilidad de Charlson mostró una mediana de 0 (RIC: 0-2) puntos mientras que su variante corregida por edad indicaba 4 (RIC: 1-6) puntos. 190 (35%) presentaron factores alterantes de la coagulación, observando consumo de antiagregantes, anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y dicumarínicos (AVK) en 45,7%, 34,2% y 15,8% de estos, respectivamente.

Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra analizada en el estudio.



En la *Figura 2* se observa la distribución temporal de las consultas por TCE leve por días de la semana y turnos de trabajo. Es reseñable señalar la heterogeneidad de los casos, sin mostrar un patrón claro de predominancia en una temporalidad determinada. En cuanto a las diferencias por sexos se observa que se produce un notable aumento relativo de las consultas masculinas en horario nocturno y los domingos, en posible relación con el ocio nocturno. En números absolutos, entre los 53 (9,7%) pacientes que presentaban intoxicación por alcohol u otras sustancias, 48 (90,5%) casos se dieron en hombres. Por otra parte, los datos distribuidos por franjas etarias arrojan igualmente una heterogeneidad por días de la semana mientras que se observa un patrón ascendente para los rangos inferiores y descendente para los grupos de mayor edad proporcional en las consultas del turno nocturnos.

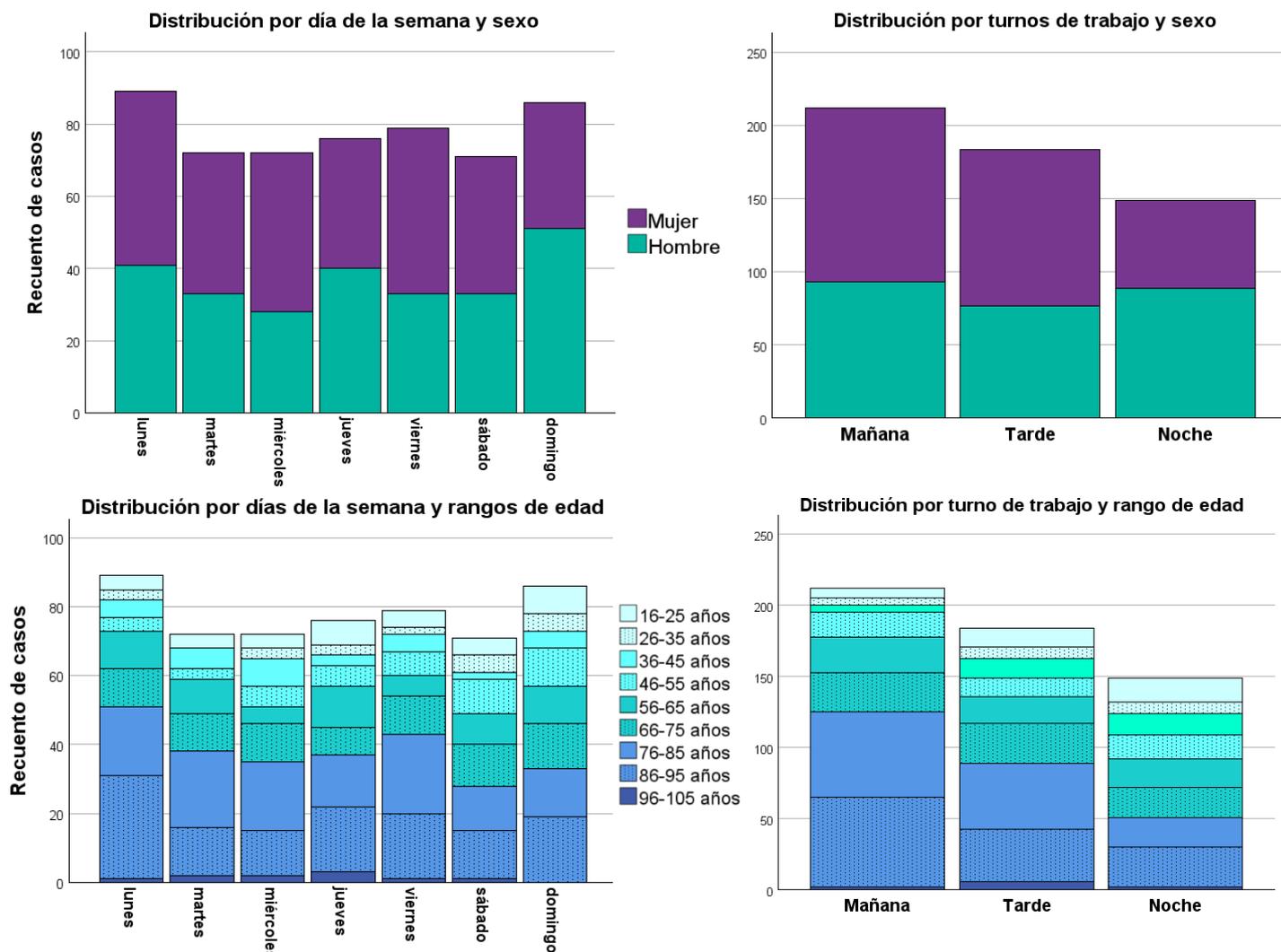


Figura 2. Distribución temporal de las consultas (en números absolutos) por día de la semana y turno de trabajo, según sexo y rango de edad del paciente.

En cuanto a la clínica, más del 96% presentaban una escala de Glasgow de 15 en el momento de ser atendidos en el SUH. 53 (9,7%) pacientes sufrieron un traumatismo en el contexto de una intoxicación alcohólica o por otras sustancias, mientras que 74 (13,58%) sufrieron un mecanismo peligroso o de alta energía. Entre los factores clínicos de riesgo de LIC (*Tabla 4*), los más prevalentes fueron la edad, la presencia de lesión externa y las alteraciones de la coagulación.

La estancia media en el servicio de urgencias fue de 4,75 (mediana: 3,2; RIC: 2-5,6) horas. 78 (14,3%) pacientes permanecieron en observación, solo 1 superó las 24 horas. Del total, 70 (12,8%) pacientes requirieron interconsulta por motivo del TCE, 4 (0,7%) requirieron ingreso en UCI y en 3 (0,55%) se practicó intervencionismo neuroquirúrgico. De los 45 (8,3%) que fueron ingresados, 35 tuvieron como destino el servicio de neurocirugía.

De los pacientes dados de alta en urgencias, 30 (5,5%) volvieron a acudir al SUH en el plazo de 30 días, con síntomas tales como cefalea o deterioro cognitivo. Fallecieron 7 (1,28%) pacientes, de los cuales 5 (0,9%) por causas directamente relacionadas con el TCE.

2. Indicación de TC cerebral en urgencias y adherencia a las guías

Se realizaron 377 (69,2%) TC, en 1 (0,2%) paciente se realizó TC de control en urgencias. El tiempo-mediana hasta la realización del informe del TC fue de 2,1 (RIC: 1,6-2,8) horas. Se encontraron 56 (10,3%) lesiones intracraneales (*Tabla 2*), solo en 2 (0,4%) casos no se descubrió en la primera atención, siendo uno de ellos hallado en un paciente dado de alta sin TC realizado en ese momento.

Tabla 2. Relación de lesiones intracraneales (LIC) diagnosticadas por TC cerebral.

LIC (% sobre TC patológicos)	
Hematoma subdural	26 (48,1%)
Hemorragia subaracnoidea	17 (31,5%)
Hematoma intraparenquimatoso	12 (22,2%)
Fractura orbitaria	7 (13%)
Fractura de huesos faciales	6 (11,1%)
Fractura craneal	5 (9,3%)
Neumoencéfalo	2 (3,78%)

El estudio de adherencia a las guías de práctica clínica se muestra en la *Tabla 3*. El número de TC realizados es notablemente inferior al que prescribirían todos los protocolos, excepto el de *NICE*. La decisión clínica de indicación se sitúa en rangos relativamente altos de concordancia que oscilan entre el 69,17% y el 71,19% de los pacientes. Sin embargo, cuando se discierne el acuerdo no debido al azar, se obtienen kappa de Cohen pequeñas, lo que se interpreta como un nivel de acuerdo entre observadores bajo o insignificante. El mayor grado de acuerdo se manifiesta con las escalas de *NICE* y *MAPAC*, con kappa de 0,39 (IC95% de 0,32-0,47) y 0,37 (IC95% de 0,29-0,45) respectivamente.

Tabla 3. Resultados del estudio de adherencia y acuerdo con las guías clínicas.

Guía clínica	Número de TC indicados	% concordancia de indicación	kappa de Cohen	IC95%	Interpretación del grado de acuerdo
SEMES	510	71,19	0,13	0,08-0,19	Insignificante
New Orleans	495	71,74	0,18	0,11-0,24	Insignificante
MAPAC	437	75,78	0,37	0,29-0,45	Bajo
Canadian	405	72,11	0,31	0,23-0,40	Bajo
NICE	259	69,17	0,39	0,32-0,47	Bajo

3. Factores de riesgo para encontrar lesión intracraneal

Se muestra en la *Tabla 4* la relación de factores clínicos que aumentan la posibilidad de LIC según las diferentes guías y su frecuencia de aparición para nuestra muestra. El estudio de asociación por comparación con el grupo sin ese factor de riesgo manifiesta significación estadística solo para algunos de ellos, siendo la más fuerte (p-valor <0,001) en el caso de la pérdida de conciencia (14 LIC para 60 casos), el déficit neurológico focal (5 LIC para 11 casos) y la GCS<15 tras 2 horas del traumatismo (7 LIC para 9 casos). No resulta significativa la presencia de fractura abierta del cráneo, signos de fractura de base de cráneo ni convulsiones por la existencia de pocos casos.

Tabla 4. Relación de factores clínicos y estudio de su asociación con LIC.

Factores clínicos de riesgo en TCE leve	N (%)	LIC en el grupo de riesgo (% sobre el grupo)	p-valor
≥65 años	344 (63,12%)	45 (13,1%)	0,005
Lesión externa de cabeza y cuello	279 (51,19%)	30 (10,8%)	ns
Alteración de la coagulación	190 (34,86%)	21 (11,1%)	ns
Mecanismo peligroso	74 (13,58%)	13 (17,6%)	0,026
Cefalea	61 (11,19%)	11 (18%)	0,034
Pérdida de conciencia	60 (11,01%)	14 (23,3%)	<0,001
Intoxicación	53 (9,72%)	6 (11,3%)	ns
Amnesia	42 (7,71%)	10 (23,8%)	0,003
Vómitos	18 (3,3%)	6 (33,3%)	0,001
Lesión cerebral previa	16 (2,94%)	1 (6,3%)	ns
Déficit neurológico focal	11 (2,02%)	5 (45,5%)	<0,001
GCS<15 tras 2 horas	9 (1,65%)	7 (77,8%)	<0,001
Fractura de base cráneo	4 (0,7%)	1 (25%)	ns
Crisis epiléptica postraumática	2 (0,37%)	0 (0%)	ns
Fractura abierta	1 (0,2%)	1 (100%)	ns

Por su parte, entre las variables cuantitativas analizadas tan solo se halló asociación significativa para LIC para la edad, tensión arterial sistólica (TAS) y GCS. Por tanto, la escala de comorbilidad de Charlson no se manifestó como una variable de riesgo de asociación con LIC.

Tabla 5. Características de datos clínicos cuantitativos relevantes y asociación a LIC.

Variable cuantitativa	mediana (RIC) grupo sin LIC	mediana (RIC) grupo con LIC	p-valor
Edad	75 (54-86)	80 (71-86)	0,004
TAS	137 (122-156)	149 (127-169)	0,039
GCS	15 (15)	15 (15)	<0,001
Charlson	0 (0-2)	0 (0-2)	ns

4. Características de las escalas diagnósticas

El estudio de las propiedades de las diferentes guías, y también del criterio clínico observado*, en la muestra de nuestro estudio para la detección de LIC por indicación de TC (gold-estándar de diagnóstico) se resume en la *Tabla 6*. Se confirman altos valores predictivos negativos (VPN) para todas, oscilando entre el 94,4% de la *NICE* y el 100% de la *New Orleans*. En este sentido, el comportamiento de la guía *NICE* con sensibilidades más moderadas (71,4%) pero especificidades notablemente mayores (55,2%) se aleja del encontrado en el resto de guías y en la propia práctica clínica donde se observan sensibilidades entre 96,4-100% y especificidades entre 7-28%.

Tabla 6. Características de la prueba para las guías clínicas para la muestra.

	NICE	SEMES	MAPAC	NEW ORLEANS	CANADIAN	HCUV*
Sensibilidad	71,4	98,2	96,4	100	94,6	98,2
Especificidad	55,2	7,0	21,7	10,2	28,0	34,2
VPP	15,4	10,8	12,4	11,3	13,1	14,6
VPN	94,4	97,1	98,1	100	97,9	99,4
ABC	0,634	0,526	0,591	0,551	0,613	0,662
p	0,000	ns	0,010	ns	0,001	0,000

* Resultados obtenidos para la práctica clínica observada del SUH

Sin embargo, la construcción de la curva ROC (*Figura 3*) señala la superioridad de la práctica clínica real con un área bajo la curva (ABC) de 0,662, seguida de la *NICE* (0,634). Las escalas con resultados peores se tratarían de la *SEMES* (0,526) y la *New Orleans* (0,551), siendo estas dos aquellas con mayor sensibilidad pero menor valor predictivo positivo (VPP), y también las únicas que no muestran significación estadística para el hallazgo de LIC.

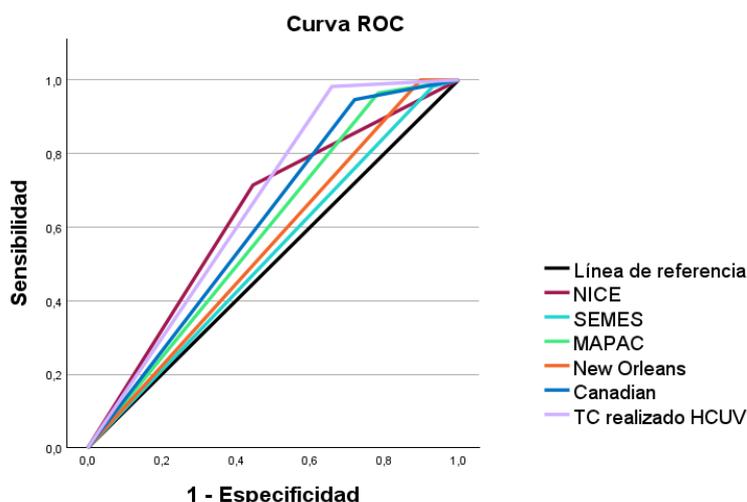


Figura 3. Curva ROC para las guías clínicas según los resultados en la muestra.

5. Uso de biomarcadores de daño cerebral en el protocolo SEMES

Con estos resultados, el protocolo propuesto por SEMES indicaría, en ausencia de BLC, 510 TC para nuestra muestra cifra superior al resto de guías. Por este motivo, cobran relevancia factores de riesgo aislados que indican por sí solos gran número de TC (*Tabla 7*), como la lesión externa de cabeza o cuello (61; 12% de los TC según SEMES) o la edad ≥ 65 años (51; 10% de los TC según SEMES).

Tabla 7. Relación completa de TC indicados por un factor de riesgo aislado.

Causas aisladas de indicación de TC según SEMES (% sobre TC indicados por SEMES)	
Lesión externa de cabeza y cuello	61 (11,96%)
≥ 65 años	51 (10%)
Mecanismo peligroso	10 (1,96%)
Pérdida de conciencia	7 (1,37%)
Cefalea	4 (0,78%)
Alteración de la coagulación	4 (0,78%)
Amnesia	3 (0,59%)
Déficit neurológico focal	1 (0,2%)
Vómitos	1 (0,2%)
Fractura de base del cráneo	1 (0,2%)
GCS<15	1 (0,2%)

Sin embargo, con la disponibilidad de BLC, el protocolo SEMES habría dirigido 470 (86,2%) casos hacia los biomarcadores como primera opción de cribado diagnóstico. Para una tasa de negatividad estimada del 34% según el estudio de *Bazarian et al* (16), resulta un ahorro aproximado de 160 TC (31,4% de los TC indicados por SEMES en ausencia de biomarcadores).

En términos económicos, siguiendo los precios públicos (Decreto 83/2013, de 26 de diciembre, publicado en el BOCYL) de 95,14€ para el TC cerebral sin contraste frente al precio de 30€ de la determinación de los biomarcadores UCH-L1 y GFAP, el resultado del ahorro de 160 TC gracias a la realización de 470 BLC supondría un ahorro total de 1.122,4€ para el periodo de 6 meses de nuestro estudio.

DISCUSIÓN

La patología traumática determina una gran heterogeneidad de los pacientes que no parece mostrar patrones concretos de comportamiento en cuanto a la temporalidad. Las múltiples causas de TCE y la rapidez con la que se acude al SUH provocan la distribución de los pacientes a lo largo de la jornada, sin la gran predominancia de la consulta matutina que se observa en otras causas de atención hospitalaria y recogiendo aproximadamente un tercio de los casos para cada turno de trabajo. En este sentido, se llega a observar la inversión de los patrones habituales de consulta en jóvenes y en el sexo masculino, donde la consulta nocturna es la más habitual. Esto se encuentra en muy posible relación con la influencia de las intoxicaciones y el contexto del ocio nocturno y puede propiciar, junto a las caídas de ancianos desde la cama, que las consultas no sean coincidentes en muchos casos con los horarios típicos de saturación de los SUH, y los tiempos hasta la redacción de los informes radiológicos disminuyan.

Por otro lado, se sigue demostrando la gran variabilidad del manejo recomendado por las diferentes guías, como manifiestan estudios como *Lagares et al* (9) donde se observa asimismo la gran disparidad de opinión en el criterio clínico de los profesionales sanitarios en cuanto a este tema. Muestra de esto es el tan variable número de TC cerebral indicados que sugerirían los protocolos estudiados y el pequeño nivel de acuerdo entre observadores obtenido, si bien se ha puesto de nuevo en evidencia la elevada sensibilidad y VPN de todas las escalas.

Si comparamos el manejo de los profesionales del SUH del HCUV respecto a los recomendados por las guías, nuestros resultados han señalado que el criterio clínico individualizado a cada paciente obtiene valores predictivos de LIC similares a los propios de las guías pese a un número menor de TC realizados que los que indicaban la mayoría de aquellas. Esto se resume con la superioridad en cuanto al ABC de la curva ROC de la actuación clínica, y pone en valor la experiencia de los profesionales a la hora de detectar una patología en la que se prioriza la sensibilidad por las consecuencias pronósticas de no alcanzar el diagnóstico (1).

Hemos observado que la clínica tras el episodio representa el factor más relevante de asociación con LIC, pero existen factores de riesgo recogidos en las guías con un peso menor y sin significación estadística. Este hecho junto a la ausencia de unanimidad entre profesionales acerca de los signos y síntomas clínicos considerados de riesgo de LIC (9) propician que la experiencia del clínico pondere de forma individualizada la presencia de esos síntomas a la hora de indicar el TC. En protocolos

que sugieren el uso generalizado de TC cerebral como el de SEMES (en ausencia de BLC), cobran gran importancia criterios de indicación muy prevalentes y cuya correlación con una LIC es baja. Cabe destacar en este apartado la lesión externa de cabeza o cuello, observada en 279 (51,19%) de los pacientes por su alta repercusión como motivo aislado (*Tabla 7*) de prescripción de TC según el algoritmo de SEMES. Esta supone casi el 12% de las indicaciones mientras que se trata de un factor clínico sin significación estadística para la asociación con LIC y, por tanto, la experiencia del clínico permite su manejo en muchas ocasiones sin necesidad de TC.

Si pasamos a valorar la repercusión de la disponibilidad de BLC en el SUH, tan sólo 45 (8,3%) pacientes acudieron al SUH pasadas las 12 horas tras el traumatismo, único criterio de exclusión de indicación de estos como primera prueba complementaria en TCE leve para los pacientes con factores de riesgo según el algoritmo propuesto por SEMES. Se trata de un dato relativamente muy bajo, por lo que el uso de estas determinaciones sanguíneas se recomendaría de forma extensa.

Al poner en relación nuestros resultados respecto al algoritmo propuesto por *Temboury et al* (14) con los resultados del trabajo de *Bazarian et al* (16), se estimaría el ahorro de 160 TC. Con todo esto, pasaríamos a indicar 350 en el periodo del estudio, cifra cercana al número de TC realizados en el estudio y permitiendo el alta de urgencias a 160 (29,3%) pacientes del total directamente con BLC negativos, para los cuáles se considera un VPN del 99,3% (16).

Como contrapunto, siguiendo los criterios de SEMES, hasta un 66% de los casos en que potencialmente indicásemos BLC estaría indicado un TC posterior lo que retrasaría la prueba de imagen, prolongaría la estancia media afectando a la eficiencia y la calidad percibida por los pacientes. Entendemos, sin embargo, que la indicación protocolizada de BLC aporta una reducción de solicitudes de TC innecesarios (aunque el ahorro económico estimado ha resultado pobre), pero sobre todo añade certidumbre y objetividad para manejar este tipo de pacientes (antes inconsistente), contribuyendo a la homogenización las decisiones clínicas. Otro beneficio de estos sería la disminución de la radioexposición, evitando una dosis de radiación estimada en 2,3 mSV/TC cerebral en ese 29,3% de pacientes.

Se debería determinar cómo afectaría la implementación en la práctica clínica de los BLC para estudiar si predomina la reducción de la estancia en urgencias por acelerar el alta o, por el contrario, si su baja especificidad (40,4%) provocaría que el gran número de TC cerebrales realizados tras la positividad de las determinaciones serológicas aumentarían el tiempo en urgencias del grueso de pacientes con BLC positivos y TC sin

lesiones significativas. El estudio farmacoeconómico de los BLC deberá incluir todos estos factores para evaluar si el ahorro en los costes de los TC evitados es superior al de los gastos directos e indirectos de la implementación del nuevo protocolo y, ante todo, evaluar la eficiencia de la medida. Se precisan más estudios para alcanzar estas conclusiones.

CONCLUSIONES

- Existe gran discordancia entre guías clínicas para la indicación de TC cerebral. El número de pacientes con TCE leve en los que se acaban objetivando lesiones intracraneales es bajo.

- Los factores con significación estadística de asociación con LIC son principalmente los signos y síntomas clínicos posteriores al traumatismo. Entre ellos, aquellos que mostraron mayor riesgo de presencia de lesiones cerebrales fueron la pérdida de conciencia, el déficit neurológico focal, la GCS<15 tras 2 horas del traumatismo, los vómitos, la amnesia y una edad mayor o igual a 65 años.

- En cuanto a la adherencia a las guías clínicas, el grado de acuerdo entre observadores no debido al azar para la indicación de TC cerebral en el TCE leve es bajo. Sin embargo, la práctica clínica del SUH del HCUV ha mostrado mejores valores predictivos con un ABC para la curva ROC superior al de las guías en nuestra muestra.

- Los biomarcadores de daño cerebral podrían suponer un recurso interesante con alto valor predictivo negativo si se encontraran disponibles en el laboratorio del hospital. Usados de manera protocolizada, permitirían el manejo sin TC de un alto número de pacientes, ahorrando alrededor de un tercio de los escáneres sin detrimento de la seguridad del paciente, pero con beneficios esperables en términos de radioexposición, saturación de servicios y costes sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Head injury: assessment and early management NICE guideline. 2023 [citado 30 de diciembre de 2023]; Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng232
2. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet*. 13 de julio de 1974;304(7872):81-4.
3. Freire-Aragón MD, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ. Actualización en el traumatismo craneoencefálico leve. *Med Clin (Barc)*. 10 de agosto de 2017;149(3):122-7.
4. Borg J, Holm L, Cassidy JD, Peloso P, Carroll L, von Holst H, et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med*. 1 de febrero de 2004;36(43 Suppl):61-75.
5. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 15 de mayo de 2021;38(10):1411-40.
6. Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien M Ben, Campbell M, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev*. 1 de abril de 2022;45(2):1171-93.
7. Rogan A, Sik A, Dickinson E, Patel V, Peckler B, McQuade D, et al. Diagnostic performance of S100B as a rule-out test for intracranial pathology in head-injured patients presenting to the emergency department who meet NICE Head Injury Guideline criteria for CT-head scan. *Emergency Medicine Journal*. 1 de marzo de 2023;40(3):159-66.
8. Huibregtse ME, Bazarian JJ, Shultz SR, Kawata K. The biological significance and clinical utility of emerging blood biomarkers for traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 de noviembre de 2021;130:433-47.
9. Lagares A, Castaño-Leon AM, Richard M, Tsitsopoulos PP, Morales J, Mihai P, et al. Variability in the indication of brain CT scan after mild traumatic brain injury. A transnational survey. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 18 de junio de 2023;49(3):1189-98.
10. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PMC. Indications for Computed Tomography in Patients with Minor Head Injury. *New England Journal of Medicine*. 13 de julio de 2000;343(2):100-5.
11. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *The Lancet*. 5 de mayo de 2001;357(9266):1391-6.
12. Linares Beltrán AM, Alonso DG, Simón Merlo MJ, Díez Tascón A, Jaen Cañadas M, Martí de Gracia M. Algoritmo de imagen ante TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE EN EL ADULTO en urgencias – SERAU. *Sociedad Española de Radiología de Urgencias*

[Internet]. 2018 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en:
<https://serau.org/2018/11/algoritmo-de-imagen-ante-traumatismo-craneocefalico-leve-en-el-adulto-en-urgencias/>

13. Ropper AH, Gorson KC. Concussion. *New England Journal of Medicine*. 11 de enero de 2007;356(2):166-72.
14. Temboury Ruiz F, Moya Torrecilla F, Ángel Arráez Sánchez M, Arribas Gómez I, Bártulos AV, José F, et al. Traumatismo craneoencefálico leve y biomarcadores de lesión cerebral aguda. *Revista Española de Urgencias y Emergencias*, ISSN-e 2951-6552, ISSN 2951-6544, Vol 3, N° 1, 2024, págs 31-36 [Internet]. 2024 [citado 19 de enero de 2024];3(1):31-6. Disponible en: <https://www.reue.org/articulo/traumatismo-craneoencefalico-leve-y-biomarcadores-de-lesion-cerebral-aguda/>
15. Korley FK, Jain S, Sun X, Puccio AM, Yue JK, Gardner RC, et al. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 1 de septiembre de 2022;21(9):803-13.
16. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 1 de septiembre de 2018;17(9):782-9.

ANEXO 1. Escala de coma de Glasgow, obtenido de www.glasgowcomascale.org

ESCALA DE COMA DE GLASGOW : hazlo así

Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde

COMPRUEBA

Factores que interfieran en la comunicación, capacidad de respuesta y otras lesiones

OBSERVA

La apertura de los ojos, el contenido del discurso y los movimientos del lado derecho e izquierdo

ESTIMULA

Verbal: diciendo o gritando una orden
Física: presión en la punta del dedo, el trapecio o el arco supraorbitario

VALORA

Asignar de acuerdo a la mejor respuesta observada

Apertura de Ojos

Criterio	Observado	Clasificación	Puntuación
Abre antes del estímulo	✓	Espontánea	4
Tras decir o gritar la orden	✓	Al sonido	3
Tras estímulo en la punta del dedo	✓	A la presión	2
No abre los ojos, no hay factor que interfiera	✓	Ninguna	1
Cerrados por un factor a nivel local	✓	No valorable	NV

Respuesta Verbal

Criterio	Observado	Clasificación	Puntuación
Da correctamente el nombre, lugar y fecha	✓	Orientado	5
No está orientado pero se comunica coherentemente	✓	Confuso	4
Palabras sueltas inteligibles	✓	Palabras	3
Solo gemidos, quejidos	✓	Sonidos	2
No se oye respuesta, no hay factor que interfiera	✓	Ninguna	1
Existe factor que interfiere en la comunicación	✓	No valorable	NV

Mejor respuesta motora

Criterio	Observado	Clasificación	Puntuación
Obedece la orden con ambos lados	✓	Obedece comandos	6
Lleva la mano por encima de la clavícula al estimularse el cuello	✓	Localiza	5
Dobla brazo sobre codo rápidamente, pero las características no son anormales	✓	Flexión normal	4
Dobla el brazo sobre el codo, características predominantemente anormales	✓	Flexión anormal	3
Extiende el brazo	✓	Extensión	2
No hay movimiento en brazos ni piernas. No hay factor que interfiera	✓	Ninguna	1
Parálisis u otro factor limitante	✓	No valorable	NV

Lugares Para Estimulación Física

Presión en la punta del dedo Pelizco en trapecio Arco supraorbitario



Características de las Respuestas Flexoras

Modificado con el permiso de Van Der Naalt 2004
Ned Tijdschr Geneesk

Flexión anormal
Estereotipo lento
Brazo sobre el pecho
Antebrazo rotado
Pulgar apretado
Pierna extendida



Flexión Normal
Rápida
Variable
Brazo lejos del cuerpo

Para información adicional y demostración en vídeo visite www.glasgowcomascale.org

Graph design by Glasgow. Rebased on layout and illustrations from Medical Illustration 11 (1989)

ANEXO 2. Protocolo de indicación de TC cerebral en TCE leve según la *New Orleans Criteria* (10).

Computed tomography is required for patients with minor head injury with any 1 of the following findings. The criteria apply only to patients who also have a Glasgow Coma Scale score of 15.

1. Headache
2. Vomiting
3. Older than 60 years
4. Drug or alcohol intoxication
5. Persistent anterograde amnesia (deficits in short-term memory)
6. Visible trauma above the clavicle
7. Seizure

ANEXO 3. Protocolo de indicación de TC cerebral en TCE leve según la *Canadian CT Head Rule* (11).

The infographic is titled "Canadian CT Head Rule" in red. Below the title, it states "CT head is only required for minor head injury patients with any one of these findings:". The findings are categorized into three risk levels: High Risk (for Neurological Intervention), Medium Risk (for Brain Injury on CT), and Rule Not Applicable If. High Risk includes GCS score < 15 at 2 hrs after injury, suspected open or depressed skull fracture, any sign of basal skull fracture*, vomiting ≥ 2 episodes, and age ≥ 65 years. Medium Risk includes amnesia before impact ≥ 30 min and dangerous mechanism ** (pedestrian, occupant ejected, fall from elevation). The Rule Not Applicable If section lists non-trauma cases, GCS ≥ 13, age < 18 years, Coumadin or bleeding disorder, and obvious open skull fracture. Two boxes provide details for basal skull fracture signs and dangerous mechanisms.

Canadian CT Head Rule

CT head is only required for minor head injury patients with any one of these findings:

High Risk (for Neurological Intervention)

1. GCS score < 15 at 2 hrs after injury
2. Suspected open or depressed skull fracture
3. Any sign of basal skull fracture*
4. Vomiting ≥ 2 episodes
5. Age ≥ 65 years

Medium Risk (for Brain Injury on CT)

6. Amnesia before impact ≥ 30 min
7. Dangerous mechanism ** (pedestrian, occupant ejected, fall from elevation)

***Signs of Basal Skull Fracture**

- hemotympanum, 'raccoon' eyes, CSF otorrhea/rhinorrhea, Battle's sign

**** Dangerous Mechanism**

- pedestrian struck by vehicle
- occupant ejected from motor vehicle
- fall from elevation ≥ 3 feet or 5 stairs

Rule Not Applicable If:

- Non-trauma cases
- GCS ≥ 13
- Age < 18 years
- Coumadin or bleeding disorder
- Obvious open skull fracture

Stiell IG, et al. The Canadian CT Head Rule for Patients with Minor Head Injury. Lancet 2001;357:1391-96.

ANEXO 4. Protocolo de indicación de TC cerebral en TCE leve propuesto por la guía NICE (1).

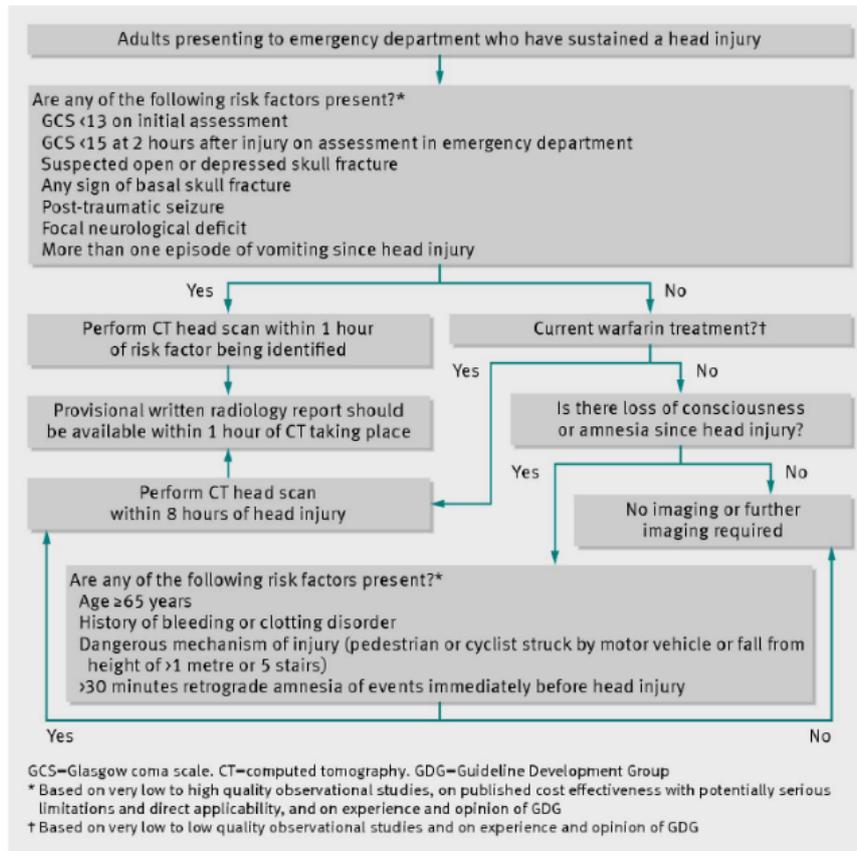
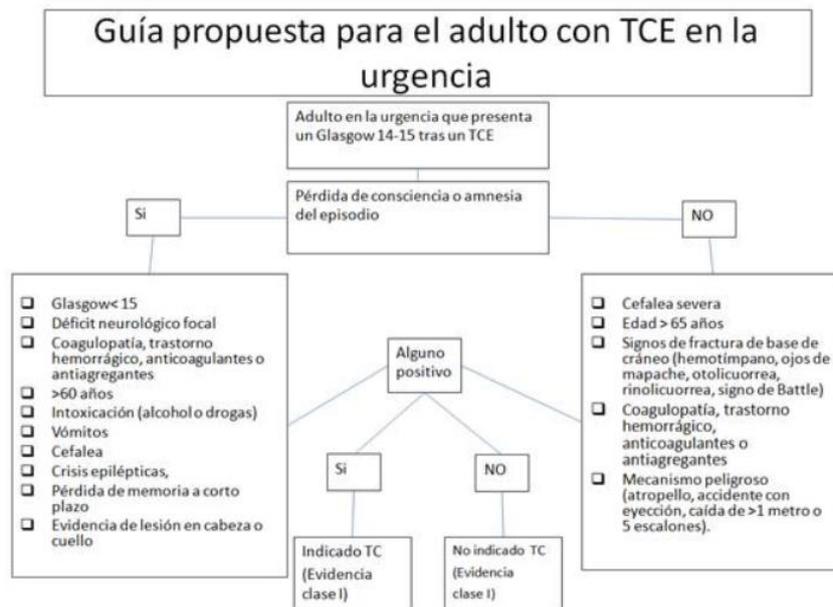


Fig 1 Algorithm 1: selection of adults for CT head scan

ANEXO 5. Protocolo de indicación de TC cerebral en TCE leve propuesto por la guía MAPAC de la SERAU (12).



ANEXO 6. Algoritmo de manejo hospitalario del TCE leve propuesto por el consenso SEMES, obtenido de Temboury et al. (14)

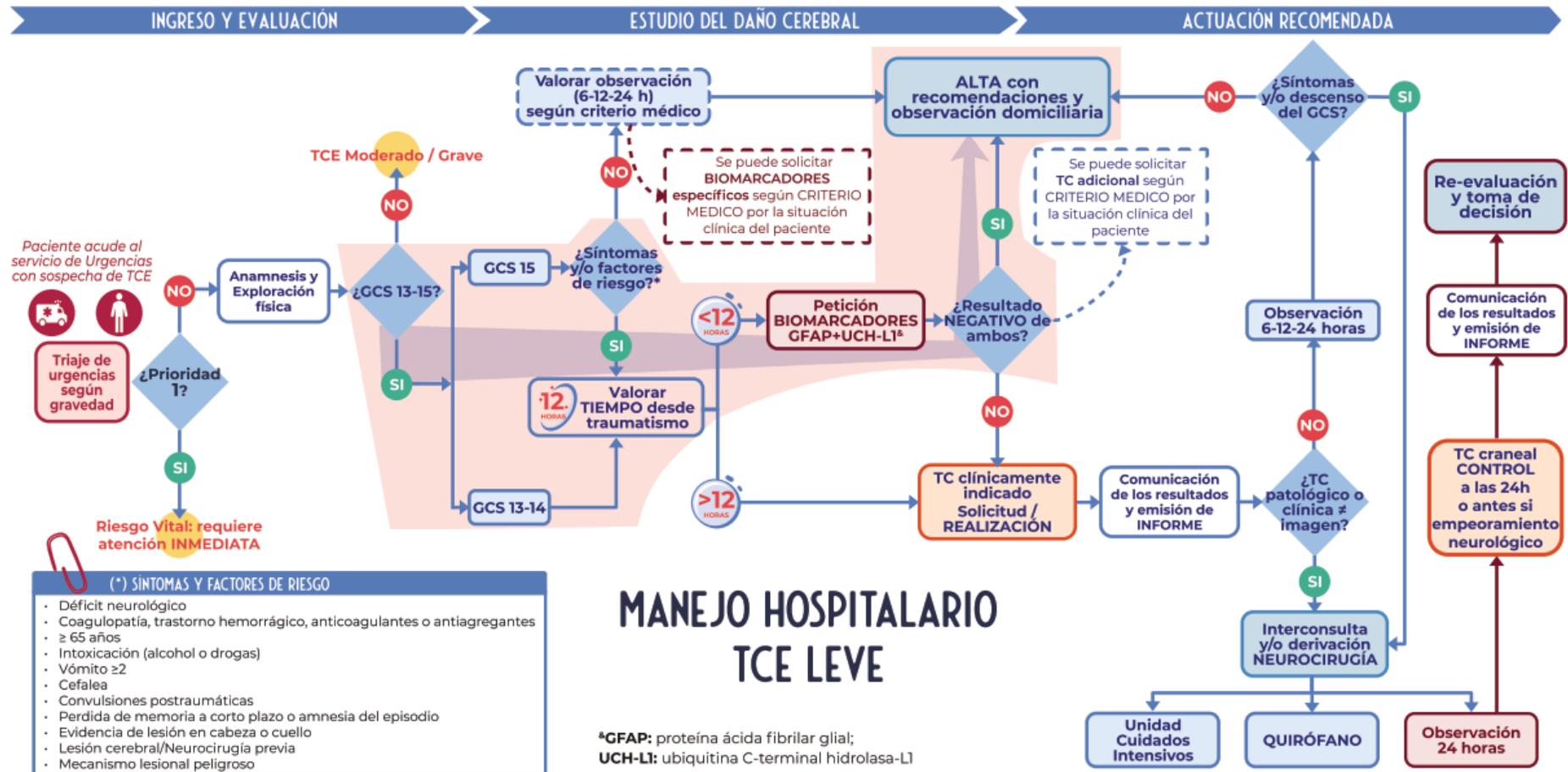


Figura 2. Manejo hospitalario del traumatismo craneoencefálico leve.



USO DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS. ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO DEL EMPLEO DE NUEVOS BIOMARCADORES DE DAÑO CEREBRAL.



Universidad de Valladolid

Autor David de Santos Sánchez

Trabajo Fin de Grado 2023/2024

Tutores: Dr. Carlos del Pozo Vegas y Dr. Pedro Ángel de Santos Castro
Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción

Los criterios de indicación de TC cerebral en el TCE leve no quedan claramente establecidos por la heterogeneidad sintomática y el desacuerdo entre las guías clínicas actuales. La gravedad de las lesiones intracraneales (LIC) y la disponibilidad de TC urgente en nuestro medio permite realizar un alto número de estos. Sin embargo, las recientes propuestas para aplicar biomarcadores de daño cerebral como UCH-L1 y GFAP con VPN del 99,3% supondrían una revolución en el manejo del TCE leve y podrían evitar hasta un tercio de los TC según los estudios.

Objetivos

- Valorar el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica para el TCE leve en el SUH del HCUV
- Estimar la repercusión de la implementación de biomarcadores de daño cerebral en los protocolos de manejo.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo donde se han recogido 545 casos de TCE leves en pacientes mayores de 16 años atendidos en nuestro servicio. Tras el análisis descriptivo de la muestra, se analizó el nivel de concordancia para la indicación de TC cerebral con 5 guías clínicas. Además, se emplearon test de contraste de hipótesis para estudiar la asociación de los diferentes factores clínicos a la presencia de LIC.

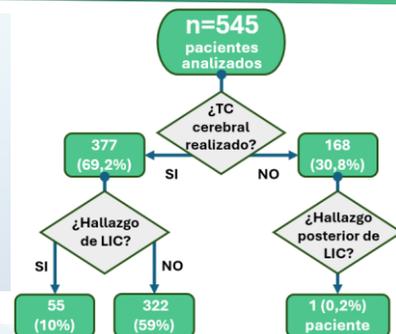


Fig. 1. Diagrama de flujo

Resultados

Factores clínicos de riesgo en TCE leve	N (%)	LIC en el grupo de riesgo (% sobre el grupo)	p-valor
≥65 años	344 (63,12%)	45 (13,1%)	0,005
Lesión externa de cabeza y cuello	279 (51,19%)	30 (10,8%)	ns
Alteración de la coagulación	190 (34,86%)	21 (11,1%)	ns
Mecanismo peligroso	74 (13,58%)	13 (17,6%)	0,026
Cefalea	61 (11,19%)	11 (18%)	0,034
Pérdida de conciencia	60 (11,01%)	14 (23,3%)	<0,001
Intoxicación	53 (9,72%)	6 (11,3%)	ns
Amnesia	42 (7,71%)	10 (23,8%)	0,003
Vómitos	18 (3,3%)	6 (33,3%)	0,001
Lesión cerebral previa	16 (2,94%)	1 (6,3%)	ns
Déficit neurológico focal	11 (2,02%)	5 (45,5%)	<0,001
GCS<15 tras 2 horas	9 (1,65%)	7 (77,8%)	<0,001
Fractura de base cráneo	4 (0,7%)	1 (25%)	ns
Crisis epiléptica posttraumática	2 (0,37%)	0 (0%)	ns
Fractura abierta	1 (0,2%)	1 (100%)	ns

Tabla 1: Factores de riesgo para LIC en TCE leve

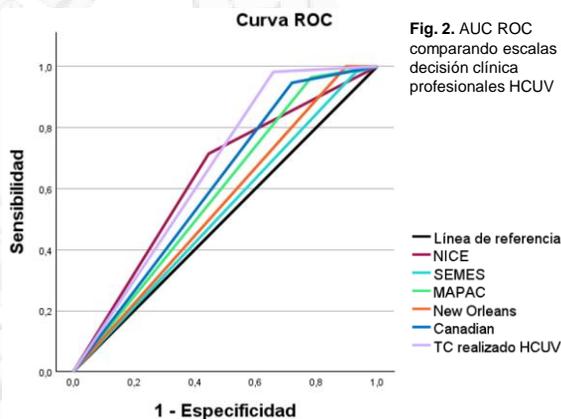


Fig. 2. AUC ROC comparando escalas y decisión clínica profesionales HCUV

	NICE	SEMES	MAPAC	NEW ORLEANS	CANADIAN	HCUV*
Sensibilidad	71,4	98,2	96,4	100	94,6	98,2
Especificidad	55,2	7,0	21,7	10,2	28,0	34,2
VPP	15,4	10,8	12,4	11,3	13,1	14,6
VPN	94,4	97,1	98,1	100	97,9	99,4
ABC	0,634	0,526	0,591	0,551	0,613	0,662
p	0,000	ns	0,010	ns	0,001	0,000

* Resultados obtenidos para la práctica clínica observada del SUH

Tabla 2: Capacidad predictiva de LIC en las diferentes escalas

Guía clínica	Número de TC indicados	% concordancia de indicación	kappa de Cohen	IC95%	Interpretación del grado de acuerdo
SEMES	510	71,19	0,13	0,08-0,19	Insignificante
New Orleans	495	71,74	0,18	0,11-0,24	Insignificante
MAPAC	437	75,78	0,37	0,29-0,45	Bajo
Canadian	405	72,11	0,31	0,23-0,40	Bajo
NICE	259	69,17	0,39	0,32-0,47	Bajo

Tabla 3: Concordancia en la solicitud de TC con las guías

Conclusiones

- Se ha demostrado gran discordancia para la indicación de TC entre las distintas guías clínicas.
- La práctica clínica del SUH del HCUV ha mostrado un grado de acuerdo no debido al azar bajo o insignificante con las guías. Sin embargo, el resultado para la muestra supone un ABC para la curva ROC superior con VPN del 99,4% para hallazgo de LIC.
- El empleo de biomarcadores de daño cerebral puede ayudar en el manejo del TCE leve sin detrimento en el diagnóstico. Se estima un ahorro para nuestra muestra de 160 TC según los resultados de *Bazarian et al.*, lo que supone un 31,4% de los indicados en el protocolo SEMES en ausencia de biomarcadores.

Bibliografía

- Bazarian JJ et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):782-9.
- Temboury Ruiz F et al. Traumatismo craneoencefálico leve y biomarcadores de lesión cerebral aguda. *REUE, ISSN-e 2951-6552, ISSN 2951-6544, Vol 3, N° 1, 2024, págs 31-36*
- Borg J et al. Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *J Rehabil Med.* 2004;36(43 Suppl):61-75.
- Lagares A et al. Variability in the indication of brain CT scan after mild traumatic brain injury. A transnational survey. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2023;49(3):1189-98.