

Traumatismo craneoencefálico: valor pronóstico de los marcadores de hipercoagulabilidad y fibrinólisis

C.M. SÁNCHEZ-POLO^a, M.A. SUÁREZ-PINILLA^b, I. GUTIÉRREZ-CÍA^a, B. VIRGOS-SEÑOR^c, J. ESCOS-ORTA^b, B. VILLANUEVA ANADON^b, J. LARRAGA-SABATÉ^b y R. CORNUDELLA LACASA^d

^aUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Obispo Polanco. Teruel. España.

^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^dServicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Objetivo. Estudiar la activación hemostática en los enfermos con traumatismo craneoencefálico (TCE) y su relación con la gravedad y el pronóstico.

Diseño. Estudio de cohortes prospectivo con un período de inclusión de 28 meses y seguimiento evolutivo a los 6 meses.

Ámbito. Un Servicio de Medicina Intensiva de un Hospital Universitario.

Pacientes y método. Pacientes con TCE único, con menos de 6 horas de evolución al ingreso y que no presentaran situaciones que interfirieran con la coagulación.

Intervenciones. Realizamos dos extracciones sanguíneas de vena periférica (al ingreso y a las 24 horas). Determinamos fragmentos de trombina 1+2 (F1+2), complejo trombina-antitrombina (TAT) y D-dímeros. La gravedad del TCE fue medida mediante *Glasgow Coma Score* (GCS) y dividimos a los pacientes en dos grupos, TCE grave y moderado-leve. La evolución fue medida mediante *Glasgow Outcome Score* (GOS), obteniendo dos grupos, buena y mala evolución. Realizamos un análisis estadístico de los resultados mediante ANOVA de dos vías.

Resultados. Se incluyeron 45 enfermos. Edad media 46,1; 31 varones. GCS 10,1; SAPS II 32,5. Veintiséis enfermos presentaron TCE leve-moderado y 19 TCE grave. Veintisiete tuvieron mala evolución y 18 buena evolución. Los marcadores

fueron más elevados de forma significativa en el grupo de TCE severo frente al grupo TCE leve-moderado y el grupo de peor evolución frente al grupo de buena evolución.

Conclusiones. F1+2, TAT y D-dímeros están más elevados en pacientes con TCE más grave y peores resultados evolutivos a los 6 meses.

PALABRAS CLAVE: complejo trombina-antitrombina, D-dímeros, fragmentos de la trombina F1+2, traumatismo craneoencefálico, valor pronóstico.

HEAD TRAUMA: PROGNOSTIC VALUE OF HYPERCOAGULABILITY AND FIBRINOLYSIS MARKERS

Objective. To study hemostasis activation in patients with head trauma (HT) and its relation to severity and prognosis.

Design. Prospective cohort study. Inclusion period of 28 months, 6 months follow-up.

Area. An Intensive Medicine Service in an University Hospital.

Patients and Method. Patients with only HT, with less than 6 hours from the accident, and who did not show conditions that interfered with the coagulation.

Interventions. We carried out two blood extraction in a peripheral vein (baseline and 24 hours after). We determined: fragments 1+2 of thrombin (F1+2), thrombin-antithrombin complex (TAT) and D-dimers. The severity of HT was measured through Glasgow Coma Score (GCS) and we classified the patients in two groups, severe and moderate-mild HT. The evolution was measured through Glasgow Outcome Score (GOS) and again we classified the patients in two groups, patients with good and poor outcome. We ca-

Correspondencia: Dr. C.M. Sánchez Polo.
C/ Juan Salvador, 3, 4.º D.
44002 Teruel. España.
Correo electrónico: cmsp@wanadoo.es

Manuscrito aceptado el 28-IV-2004.

ried out a statistical analysis of the results through two-way ANOVA.

Results. 45 patients were included. Median age 46.1; 31 men. GCS 10.1; SAPS II 32.5. Twenty-six patients showed mild-moderate HT and 19 severe HT. Twenty-seven showed poor outcome and 18 good outcome. The markers were significantly higher in the group of severe HT versus the mild-moderate HT group, and in the group of worse outcome versus the group of good outcome.

Conclusion. At the end of 6-month follow-up, F1+2, TAT and D-dimers were higher in patients with severe HT and worse outcome.

KEY WORDS: *thrombin-antithrombin complex, D-dimers, F1+2 fragments of thrombin, head trauma, prognostic value.*

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central tiene un alto contenido en sustancias procoagulantes, siendo la principal el factor tisular¹⁻⁶. Cuando se produce un daño encefálico se induce una rápida respuesta hemostática. Diversos trabajos han descrito la aparición de coagulopatía tras producirse una lesión aguda encefálica⁶⁻¹⁴.

En diversos estudios se ha analizado la relación existente entre los parámetros de la coagulación y el pronóstico de los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE), difiriendo en cuanto al valor predictivo de los parámetros hemostáticos. Parece existir acuerdo sobre la correlación entre el aumento de los productos de degradación de la fibrina (PDF) en suero con la extensión de tejido encefálico destruido^{9,15-18}. En este sentido, un estudio reciente de Takanashi et al¹⁹ corrobora esta relación, encontrando que en los pacientes con TCE los niveles más altos de PDF se asociaban con la presencia de múltiples lesiones hemorrágicas y con un peor pronóstico.

Cuando se analizan otros parámetros de la coagulación los resultados son más divergentes. Así Kumura et al¹⁷ encontraron que el parámetro tiempo de tromboplastina parcial activado se correlacionaba con la supervivencia. Sin embargo, Stein et al²⁰ encontraron que el tiempo de protrombina y el recuento plaquetario eran los mejores predictores pronósticos. Olson et al⁹ evaluaron en 269 pacientes con TCE la relación de diversos parámetros de la coagulación con la supervivencia, encontrando que valores más elevados se asociaban a mayor mortalidad. Selladurai et al¹⁰ apoyan estos hallazgos en su serie de enfermos con TCE.

Estudios con nuevos marcadores de hipercoagulabilidad y fibrinólisis como el de Sorensen et al¹¹, realizado en 14 pacientes con TCE, no encontraron relación entre los niveles del complejo trombina-antitrombina (TAT) y los fragmentos de la trombina F1+2 (F1+2) y el *Glasgow Coma Score* (GCS)²¹, mientras que sí encontraron correlación entre los niveles de TAT, F1+2 y el *Injury Severity Score*²². Bredbacka et al²³ realizaron un estudio en 20 pacien-

tes con TCE, y encontraron que los niveles de fibrina soluble y D-dímeros extraídos precozmente se correlacionaban con el GCS y la fibrina soluble con el *Glasgow Outcome Score* (GOS)²⁴. Nuestro grupo²⁵ realizó un estudio en pacientes con TCE, y encontramos que los que fallecían de forma precoz presentaban más frecuentemente D-dímeros elevados.

Las conclusiones son diferentes debido a la variabilidad en el diseño de los estudios; así los pacientes incluidos en los estudios tenían diferente gravedad, las técnicas empleadas para la determinación de los marcadores hemostáticos han sido diferentes y no se han empleado las mismas escalas para valorar los resultados. Nuestro objetivo es estimar en pacientes con TCE los valores de determinados marcadores de la coagulación y su relación con la gravedad del TCE y su pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Durante un período continuado de 28 meses realizamos un estudio prospectivo de los pacientes ingresados por presentar un TCE aislado con menos de 6 horas de evolución en el momento del ingreso. Los criterios de exclusión se muestran en la tabla 1.

Previamente a la inclusión en el estudio se obtuvo el consentimiento por parte de los familiares.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica y exploración física a su ingreso y se les sometió a similares medidas terapéuticas, de acuerdo con el protocolo de asistencia a esta patología usado en nuestro Servicio. La valoración clínica de la gravedad la realizamos mediante el GCS al ingreso en la Unidad, y la escala de gravedad de pacientes críticos SAPS II²⁶.

Clasificamos la gravedad de los TCE según Kalsbeck et al²⁷ en: TCE grave (puntuación GCS < 9 puntos); TCE moderado-leve (puntuación GCS ≥ 9 puntos).

Se realizó tomografía computarizada (TC) con el equipo Siemens Somaton 4, que fue informada por un neurorradiólogo.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó dos extracciones sanguíneas de vena periférica del antebrazo. La primera en las primeras 6 horas de evolución y la segunda a las 24 horas. En dichas muestras realizamos la determinación de los marcadores de hipercoagulabilidad (fragmentos de

TABLA 1. Criterios de no inclusión en el estudio

Presencia de lesiones traumáticas asociadas al traumatismo craneoencefálico
Necesidad de transfusión de hemoderivados
Patologías conocidas previamente que pudieran afectar al sistema de la coagulación
Encontrarse en tratamiento con fármacos que actúen sobre el sistema de la coagulación
Haber transcurrido más de 6 horas de evolución
Fallecer en las primeras 24 horas de evolución
Embarazo
Mujeres posmenopáusicas en tratamiento sustitutivo estrogénico

la trombina 1+2 [F1+2] y TAT) y de la fibrinólisis (D-dímeros). La extracción fue de 4,5 cc de sangre y se depositó en un tubo con citrato trisódico al 3,8%, procediendo a su centrifugación a 3.600 ciclos/minuto a 4 °C durante 10 minutos para la obtención de plasma. El plasma así obtenido se almacenó en bales de plástico de 0,3 cc en congelador a -30 °C hasta el momento de su procesamiento. Previo al procesamiento se procedió a su descongelación.

Para las determinaciones hemos usado las siguientes pruebas:

1. TAT: ELISA 104 Enzygnost TAT micro de Behringwerke AG® Marburg-Alemania en el Sistema ELISA Processor II de Behring® (valores de referencia 1-4,1 µg/l).

2. F1+2: ELISA 144 Enzygnost F1+2 micro de Behringwerke AG® Marburg-Alemania en el Sistema ELISA Processor II de Behring® (valores de referencia 0,4-1,1 nmol/l).

3. D-dímeros: ELISA Vidas D-Dimer de BioMérieux®, Marcy-L'Etoile, Francia (valores de referencia entre 68 y 494 ng/ml).

Para la valoración de resultados clínicos hemos empleado el GOS (tabla 2). Dicha valoración se ha realizado a los 6 meses de producirse la lesión encefálica, mediante encuesta telefónica con el paciente o con un familiar directo. Se consideró mala evolución (puntuaciones 1, 2, 3) las respuestas correspondientes a muerte, estado vegetativo persistente e incapacidad severa, y buena evolución (puntuaciones 4,5) las correspondientes a incapacidad moderada y recuperación total.

Los valores de las diferentes variables se expresan como media y desviación estándar (DE) o media e intervalo de confianza para el 95%. Se ha utilizado la prueba de ANOVA de dos vías para comparar las diferencias entre los valores de los marcadores hemostáticos según la gravedad del traumatismo y el momento de la extracción (ingreso y 24 horas), y según la evolución y el momento de la extracción. Para el análisis estadístico hemos empleado el paquete informático StatView SAS Institute Inc. Versión 5.0.1®.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 45 enfermos con TCE aislado. La edad de los enfermos fue de 46 años (DE 21,4), GCS 10 (4,4), SAPSII 32,5 (19,8). El 63% de los pacientes fueron varones. Los hallazgos más frecuentes en la TC fueron contusión (68,7%) y fractura craneal (44,8%).

En la tabla 3 se expresan los resultados de las pruebas hemostáticas en las dos determinaciones realizadas. Estos resultados muestran que en la determinación a las 6 horas todos los parámetros estudiados tuvieron unos niveles más altos que los alcanzados en la determinación realizada a las 24 horas.

Según los valores del GCS 26 pacientes presentaron TCE moderado-leve y 19 TCE grave. Según los

TABLA 2. *Glasgow Outcome Score*

1. Muerte
2. Estado vegetativo persistente
3. Incapacidad grave: necesidad de apoyo continuo. Habitualmente se encuentran ingresados en instituciones por presentar déficit psíquico o físico grave
4. Incapacidad moderada: posibilidad de desplazarse con ayuda, trabajar en condiciones de apoyo, aunque los enfermos pueden presentar diversas secuelas neurológicas como disfasia, hemiparesia, ataxia, cambios en la personalidad y defectos en la memoria
5. Buena recuperación: déficit neurológico y/o psicológico leve que no impide su reinserción en el trabajo ni en la sociedad

TABLA 3. **Marcadores de activación de la coagulación y fibrinólisis**

Marcador	Media (DE)
F1+2: Fragmentos F1+2 (nmol/l)	
Ingreso	5,3 (3,3)
24 horas	3,1 (2,5)
Complejo trombina-antitrombina (µg/l)	
Ingreso	37,5 (20,4)
24 horas	25,7 (17,0)
D-dímeros (ng/ml)	
Ingreso	1.668 (1.103)
24 horas	1.432 (984)

DE: desviación estándar.

valores del GOS 18 pacientes tuvieron mala evolución a los 6 meses y 27 buena evolución.

Los niveles de los marcadores de hipercoagulabilidad (F1+2 y TAT) fueron más altos en el subgrupo de pacientes con TCE grave, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Esta diferencia también se observa entre la extracción al ingreso y a las 24 horas. Los valores del marcador de fibrinólisis D-dímeros también fueron más altos en los pacientes con TCE grave frente a los pacientes con TCE moderado-leve ($p = 0,02$) (tabla 4).

Los niveles de F1+2 y de TAT estaban más elevados de forma significativa ($p = 0,001$) en los pacientes con mala evolución frente a los que tuvieron buena evolución. La diferencia se observó al ingreso y a las 24 horas. Los niveles de D-dímeros fueron más altos de forma significativa en los enfermos que tuvieron peor evolución (tabla 5).

DISCUSIÓN

Limitaciones del estudio

Del tiempo de extracción

En nuestro estudio la determinación denominada "al ingreso" se ha realizado en el intervalo de las primeras 6 horas tras producirse la lesión encefálica aguda. Así pues, no todas las determinaciones han sido realizadas en el mismo tiempo. Esto ha sido debido a que por diversas circunstancias los pacientes no ingresan en el hospital en el mismo período de tiempo. La variabilidad del intervalo de tiempo transcurrido entre la lesión y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) depende de la logística

TABLA 4. Niveles de marcadores hemostáticos y Glasgow Coma Score. Media (IC 95%)

	GCS < 9 (n = 19)	GCS ≥ 9 (n = 26)	p
Fragmentos F1+2 (nmol/l)			
Ingreso	7,54 (7,25-7,83)	3,59 (3,40-3,78)	< 0,0001
24 horas	4,40 (4,11-4,69)	2,08 (1,99-2,17)	< 0,0001
Complejo trombina-antitrombina (µg/l)			
Ingreso	49,83 (48,17-51,49)	28,49 (27,1-29,88)	< 0,001
24 horas	35,74 (34,2-37,28)	18,30 (17,23-19,37)	< 0,001
D-dímeros (ng/ml)			
Ingreso	1,993 (1,899-2,087)	1,388 (1,326-1,450)	0,01
24 horas	1,543 (1,471-1,615)	1,335 (1,268-1,402)	0,02

IC: intervalo de confianza 95%.

TABLA 5. Niveles de marcadores hemostáticos y Glasgow Outcome Score. Media (IC 95%)

	GOS ≤ 3 (n = 18)	GOS > 3 (n = 27)	p
Fragmentos F1+2 (nmol/l)			
Ingreso	7,53 (7,23-7,83)	3,75 (3,55-3,95)	< 0,0001
24 horas	4,49 (4,17-4,81)	2,11 (2,02-2,20)	< 0,0002
Complejo trombina-antitrombina (µg/l)			
Ingreso	54,29 (53,14-55,44)	20,31 (19,04-21,58)	< 0,001
24 horas	38,81 (37,04-40,22)	16,90 (15,04-17,86)	< 0,001
D-dímeros (ng/ml)			
Ingreso	2,176 (2,072-2,280)	1,280 (1,665-1,835)	0,002
24 horas	1,750 (1,665-1,835)	1,188 (1,133-1,243)	0,03

IC: intervalo de confianza 95%.

de asistencia en los casos de accidentes de tráfico (lugar del accidente), en los casos de caídas casuales, accidentes de trabajo y agresiones puede haber otros factores que influyan en la rapidez de la asistencia al herido. Ante la gran variabilidad de situaciones que pueden influir en el intervalo de tiempo hasta el ingreso en la UCI, decidimos realizar la primera extracción sanguínea en el intervalo de las primeras 6 horas de evolución, de acuerdo con otros estudios previos^{10,11,23,28}.

De los parámetros y marcadores realizados

Debido a las pruebas empleadas en la determinación de los marcadores de activación de la coagulación, el nivel máximo determinado en el fragmento F1+2 ha sido de 10 mmol/l y en el complejo TAT ha sido de 60 µg/l.

Relación de los marcadores de hipercoagulabilidad con Glasgow Coma Score y Glasgow Outcome Score

El hallazgo de niveles más altos en los pacientes con puntuaciones más bajas de GCS al ingreso implicaría que un mayor estado de activación del sistema de la coagulación se asociara con un mayor deterioro neurológico inicial, hecho que podría deberse a que las lesiones encefálicas fueran en estos pacientes más intensas. De igual modo, la asociación de valores más elevados de los marcadores de hipercoagulabilidad en los pacientes que presentan una mala evolución posterior indicaría que los pacientes que tienen un estado de hipercoagulabilidad más intenso evolucionan de forma desfavorable.

No existe unanimidad en la estimación de la relación entre los marcadores de hipercoagulabilidad y la gravedad del TCE o su pronóstico^{11,12}. Los estudios sobre el tema son escasos en la literatura y, además, los diversos trabajos difieren en sus conclusiones. Probablemente esta diversidad de resultados pueda ser debida a que los estudios tienen un diseño distinto, con pocos pacientes, y a que las extracciones para la determinación de los marcadores se han realizado en diversos intervalos de tiempo tras la lesión encefálica aguda y de diferentes localizaciones. Nuestros resultados son concordantes con los comunicados por Sorensen et al¹¹ quienes, en pacientes con TCE, encontraron que los niveles de F1+2 y TAT se correlacionaban con la gravedad de los pacientes, valorada mediante la escala de gravedad *Injury Severity Score*²². Por el contrario nuestros resultados difieren de los del grupo de Scherer¹², cuyo estudio tiene un diseño muy diferente al nuestro, lo que hace difícil realizar una comparación de resultados. En el estudio de Scherer las determinaciones se realizaron de forma muy precoz en las primeras tres horas, y la extracción de sangre se realizó de vena cava superior y yugular. Además, solamente se incluyeron TCE graves con GCS < 8 y el número de casos estudiados fue bajo (n = 24).

Relación de los marcadores de fibrinólisis con Glasgow Coma Score y Glasgow Outcome Score

En este estudio la puesta en marcha de la fibrinólisis y su intensidad también guardan relación con la evolución de los pacientes tras sufrir una lesión encefálica aguda. En la literatura parece existir acuerdo en cuanto al valor pronóstico de los niveles de

PDF en suero. En varios estudios se ha encontrado una correlación entre los niveles de PDF y la magnitud del tejido encefálico destruido^{7,9,15,17-19}. Los estudios más recientes se han realizado con los niveles de D-dímeros, ya que este marcador es un indicador más directo que los PDF de la generación de fibrina y su disolución por la plasmina. Así, el estudio de Takanashi et al¹⁹ corrobora la relación entre niveles de D-dímeros y los resultados clínicos. Nuestros resultados coinciden con estos autores, ya que una mayor activación de la fibrinólisis valorada mediante la elevación de D-dímeros se correlaciona con unos peores resultados evolutivos; similares conclusiones han sido comunicadas por Bredbacka et al²³.

Nuestros resultados apoyan la tesis sobre que estas alteraciones de la coagulación se asocian a una mayor gravedad de los pacientes. Interpretamos que los altos niveles de marcadores de hipercoagulabilidad y fibrinólisis se asocian a estados fisiopatológicos más alterados, debidos a lesiones traumáticas más graves a nivel encefálico.

De acuerdo con el consenso previo, si se decide realizar determinación de marcadores de hemostasia recomendaríamos la determinación de D-dímeros, aunque la elevación importante de cualquiera de los marcadores estudiados graves se asocia a TCE de mayor gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark JA, Finelli RE, Netsky MG. Disseminated intravascular coagulation following cranial trauma. Case Report. *J Neurosurg* 1980;52:266-9.
2. Muller-Berghaus G. Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:58-87.
3. Lee KR, Betz AL, Kim S, Keep RF, Hoff JT. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:396-400.
4. Bach R, Nemerson Y, Konigsberg W. Purification and characterization of bovine tissue factor. *J Biol Chem* 1981;256:8324-31.
5. Nemerson Y. Tissue factor: then and now. *Thromb Haemost* 1995;74:180-4.
6. Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: a serious complication of head injury. *N Engl J Med* 1974;290:1043-7.
7. McGehee WG, Rapaport SI. Systemic hemostatic failure in the severely injured patient. *Surg Clin North Am* 1968;48:1247-56.
8. Veitch CH, Smit TH, Minderhoud JM. Disseminated intravascular coagulation and head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:567-71.

9. Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O'Gorman TW, Hoots K, Wagner K, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989;24:825-32.
10. Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M. Coagulopathy in acute head injury - a study of its role as a prognostic indicator. *B J Neurosurg* 1997;11:398-404.
11. Sorensen JV, Jensen HP, Rahr HB, Borris LC, Lassen MR, Fedders O, et al. Haemostatic activation in patients with head injury with an without simultaneous multiple trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:659-65.
12. Scherer RU, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med* 1998;26:149-56.
13. Wersch CL, Buscher MJ, Van Wersch JW. Haemostasis and Fibrinolysis after recent stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:365-8.
14. Van Wersch, Franke CL. On the degree of platelet, coagulation and fibrinolysis activation after cerebral infarction and cerebral haemorrhage and the clinical outcome. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:575-8.
15. Van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML. Head injury and coagulations disorders. *J Neurosurg* 1978;49:357-65.
16. Van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Vielvoye GJ. Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 1981;55:718-24.
17. Kumura E, Sato M, Fukuda A, Takemoto Y, Tanaka S, Kohama A. Coagulation disorders following acute head injury. *Acta Neurochir* 1987;85:23-8.
18. Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, Sekino T, Kuwabara T. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:58-60.
19. Takanashi Y, Shinonaga M, Koh E, Naitoh M, Yamamoto I. Coagulation disorders as early predictor of brain injury. *No To Shinkei* 1996;48:1009-11.
20. Stein SC, Young GS, Talucci RC, Greenbaum BH, Ross SE. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 1980;1992;30:160-5.
21. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
22. Civil ID, Schwab CW. The abbreviated injury scale, 1985 revision; a condensed chart for clinical use. *J Trauma* 1988;28:87-90.
23. Bredbacka S, Edner G. Soluble fibrin and D-dimer as detectors of hipercoagulability in patients with isolated brain trauma. *J Neurosurg Anesthes* 1994;6:75-82.
24. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
25. Sánchez Polo C, León C, Fernández N, Nebra A, Suárez M, Cornudella R. Valoración de mortalidad precoz en pacientes con lesión encefálica aguda. *Med. Intensiva* 1997;21(Supl 1):66.
26. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;24:2957-63.
27. Kalsbeek WD, McLaurin RL, Harris BS 3rd, Miller JD. The National Head and Spinal Cord Injury Survey: major findings. *J Neurosurg* 1980;53(Suppl):19-31.
28. Kearney TJ, Bentt L, Grode M, Lee S, Hiatt JR, Shabot MM. Coagulopathy and catecholamines in severe head injury. *J Trauma* 1992;32:608-12.