

# EVALUACIÓN DE UN NUEVO BIOMARCADOR DE DAÑO CEREBRAL TRAS TCE LEVE

Miriam Menacho Román, Inés  
Pecharromán de las Heras, Agustina  
Vicente Bartulos, Audrey Morales  
Rodríguez, José Roberto Penedo Alonso,  
Ignacio Arribas Gómez  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Madrid

# 1. OBJETIVO DOCENTE:

Evaluación de la implantación del biomarcador TBI (Traumatic Brain Injury), con la determinación conjunta de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa L1 (UCHL1), en la práctica clínica asistencial en el Servicio de Urgencias.

## 2. REVISIÓN DEL TEMA

Definición de traumatismo cráneoencefálico (TCE) o  
lesión cerebral traumática

“El TCE se define como una alteración en la función cerebral, u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa”

FULL TEXT ARTICLE

Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury 



David K. Menon MD, PhD, Karen Schwab PhD, David W. Wright MD and Andrew I. Maas MD, PhD

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2010-11-01, Volume 91, Issue 11, Pages 1637-1640, Copyright © 2010 American Congress of Rehabilitation Medicine

Archives of  
Physical Medicine and  
Rehabilitation

In This Issue

Healthcare Delivery Collaborative on Psychological Health  
and Trauma Care (HCPH) and American Academy on Physical and  
Occupational Therapy (AAPOT)

## [A] La alteración en la función cerebral se define como uno de los siguientes signos críticos:

- Cualquier período de pérdida o disminución de la conciencia.
- Cualquier pérdida de memoria por eventos inmediatamente antes (amnesia retrógrada) o después de la lesión (PTA - amnesia postraumática)
- Déficits neurológicos (debilidad, pérdida de equilibrio, cambios en la visión, dispraxia, paresia / plegia [parálisis], pérdida sensorial, afasia, etc.)
- Cualquier alteración en el estado mental en el momento de la lesión (confusión, desorientación, pensamiento lento, etc.)

---

## [B] u otra evidencia de patología cerebral:

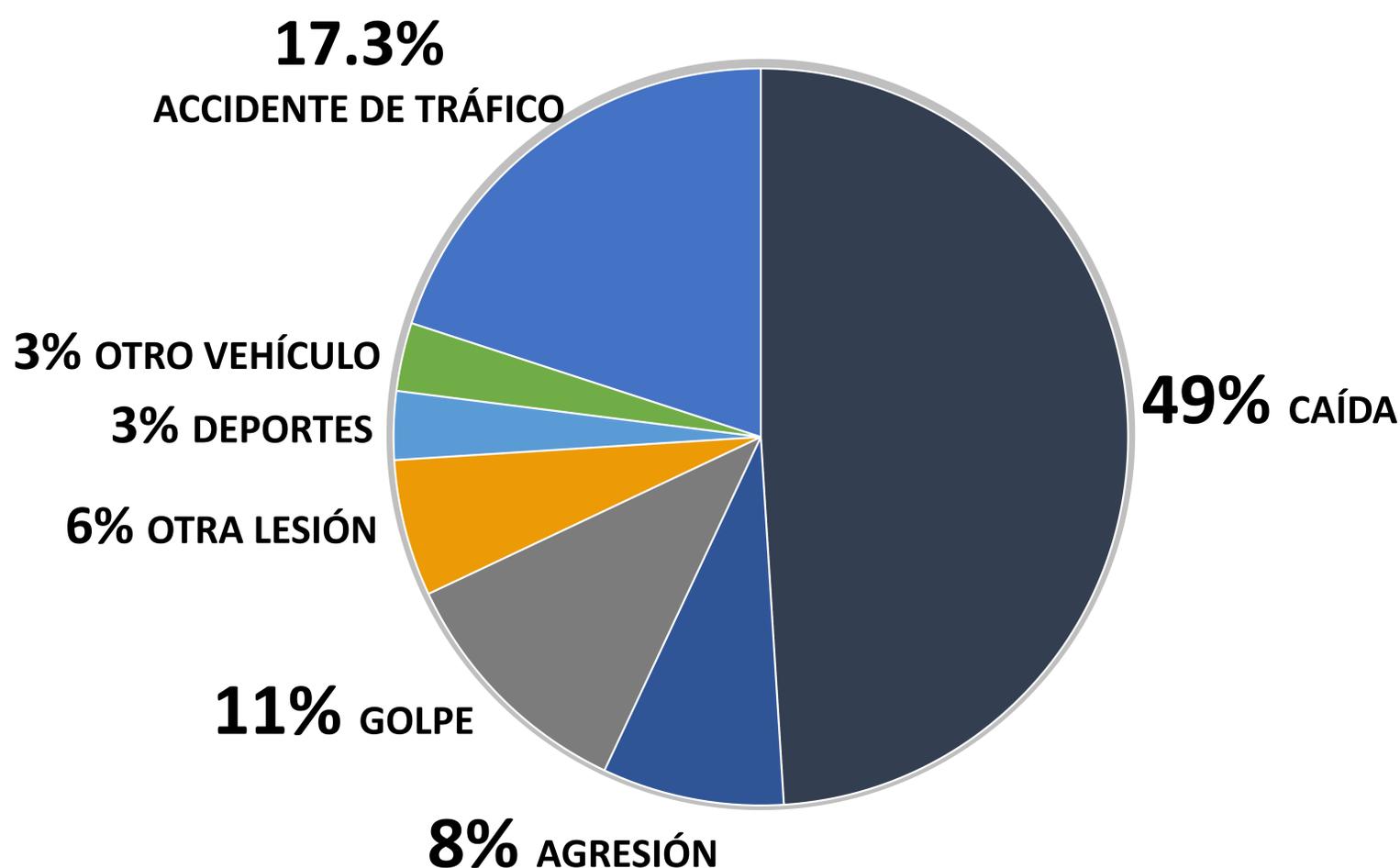
Dicha evidencia puede incluir la confirmación visual, neurorradiológica o de laboratorio del daño cerebral.

Las **CAUSAS PREDOMINANTES** de TCE son:

- Caídas accidentales
- Accidentes de tráfico
- Golpes en la cabeza por un objeto
- Violencia física (agresión)

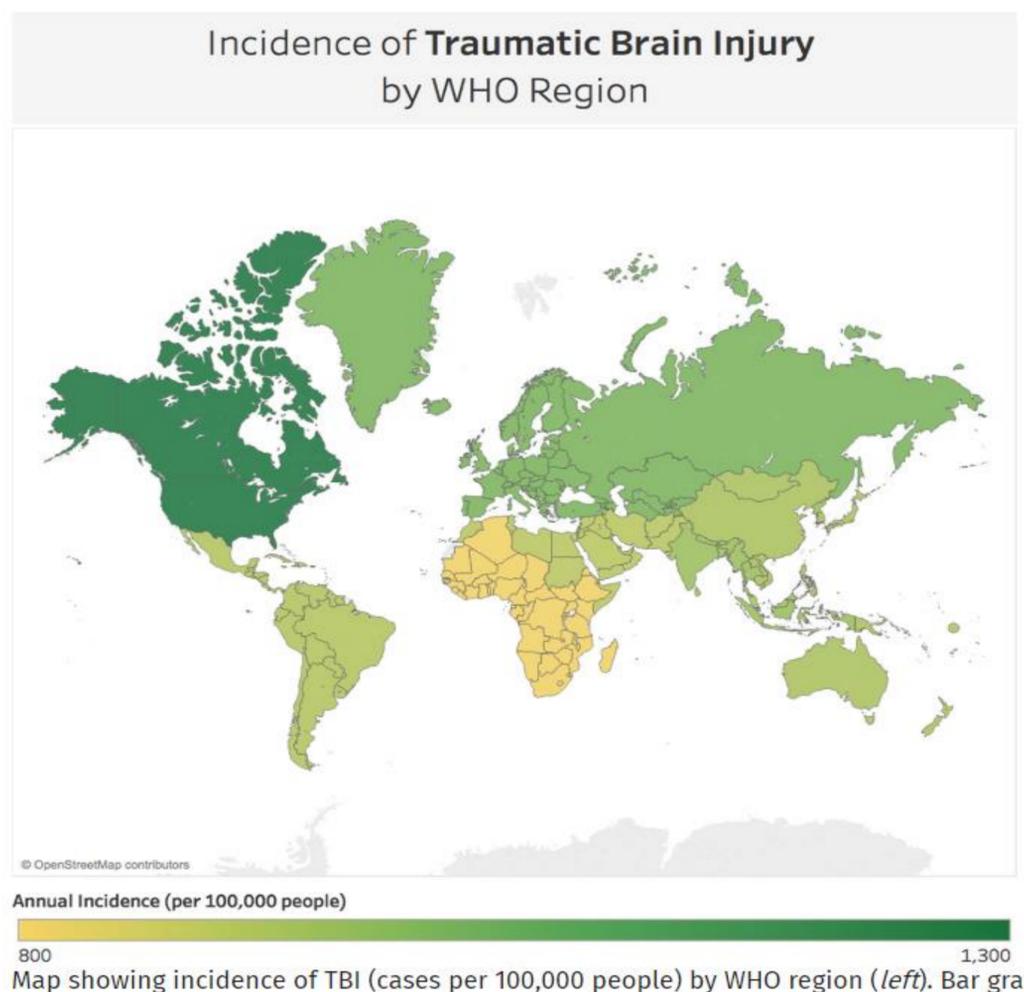
Las causas principales de TCE pueden diferir según el grupo de edad y la región geográfica.

### CAUSAS DE LESIONES EN VISITAS AL SERVICIO DE URGENCIAS DURANTE LAS CUALES SE EVALUÓ LA SOSPECHA DE LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA



## Impacto de una "epidemia silenciosa"

- 69 millones de personas en todo el mundo sufren TCE cada año.
- El número de casos está aumentando en todos los grupos de edad en países de ingresos altos, medios y bajos.
  - Unión Europea – 2,5 millones de casos de TCE al año (estimado)
  - EE.UU. – 3,5 millones de casos de TCE al año (estimado)
- Los ratios más elevados de incidencia de TCE se dan en:
  - Personas mayores ( $\geq 75$  años)
  - Niños (0 a 4 años)
  - Adultos jóvenes (15 a 24 años)



## Impacto del TCE

- **Es la mayor causa de muerte y discapacidad a nivel mundial entre todas las lesiones relacionadas con el trauma**
  - La discapacidad a largo plazo supone un deterioro cognitivo hasta en el 50% de los pacientes con TCE, en los 13 años posteriores a la lesión.
  - La tasa de mortalidad en los 13 años posteriores al TCE fue 6 veces mayor que en los grupos control.
  - El TCE puede aumentar el riesgo de desarrollar demencia neurodegenerativa similar al Alzheimer.
- **Tiene un enorme coste para los pacientes y la sociedad**
  - Se incluyen los costes médicos directos (tratamiento, rehabilitación y cuidados), y los costes indirectos, como los años perdidos por discapacidad de los pacientes en edad laboral y de sus cuidadores.
  - En 2009 – 2010 los costes totales estimados fueron de:
    - Unión Europea – 33 billones de euros al año.
    - EE. UU. – 221 billones de dólares al año.



## Definición del TCE leve

En una revisión de 2004, el grupo de trabajo de la OMS identificó más de 20 definiciones diferentes de TCE leve utilizadas en la literatura y recomendó un criterio unificado

J Rehabil Med 2004; Suppl. 43: 113–125

Taylor & Francis  
healthsciences

METHODOLOGICAL ISSUES AND RESEARCH RECOMMENDATIONS FOR MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY: THE WHO COLLABORATING CENTRE TASK FORCE ON MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

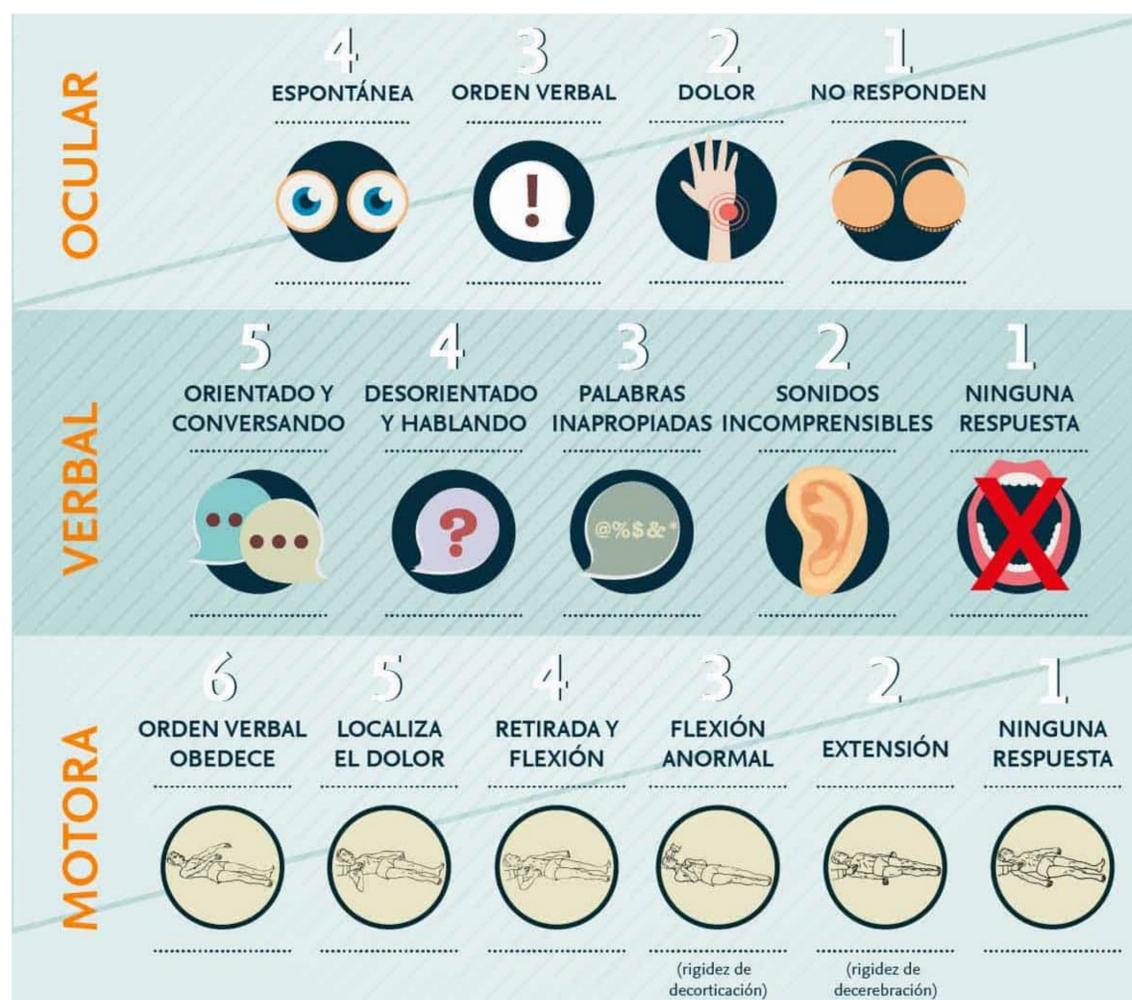
Linda J Carroll,<sup>1</sup> J. David Cassidy,<sup>1,2,3</sup> Lena Holm,<sup>3</sup> Jess Kraus<sup>4</sup> and Victor G. Coronado<sup>5</sup>

	TCE leve	TCE moderado	TCE severo
Imagen estructural del cerebro	Normal	Normal o anormal	Normal o anormal
Pérdida de conciencia (duración)	0 – 30 minutos	30 minutos a 24 horas	> 24 horas
Estado mental alterado (duración)	≤ 24 horas	> 24 horas	> 24 horas
Amnesia post-traumática (duración)	≤ 1 día	1-7 días	> 7 días
Puntuación de la escala del coma de Glasgow	13-15*	9-12*	<9*

Classification presented by the U.S. Department of Veterans Affairs and the U.S. Department of Defense concussion or mild TBI

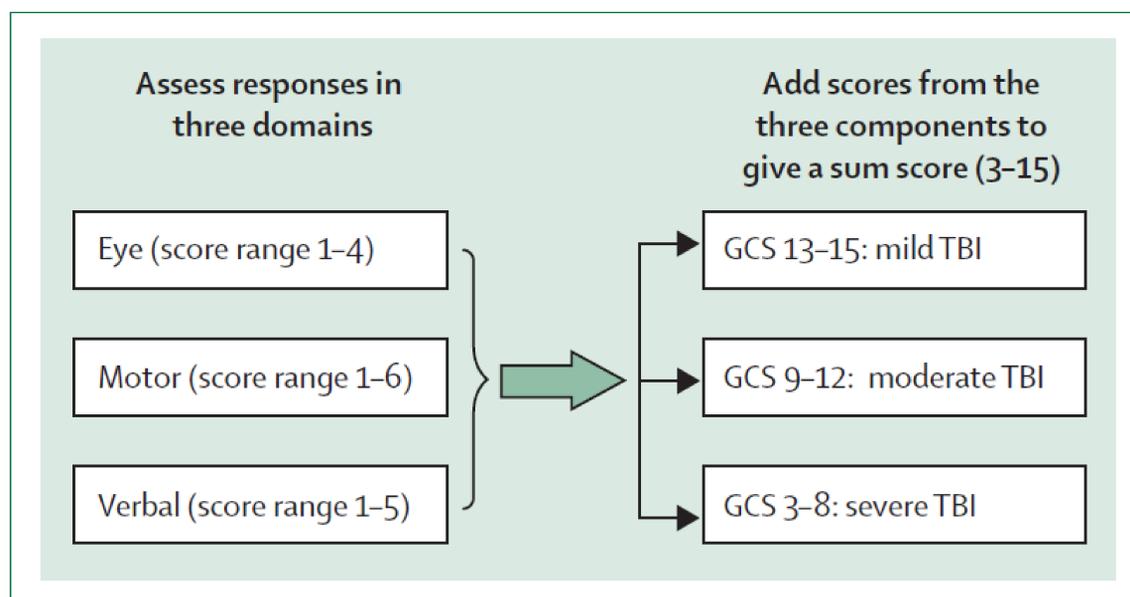
## Clasificación clínica de la severidad del TCE

La Escala de Coma de Glasgow permite medir el nivel de conciencia de una persona, con una puntuación de 3 a 15. Utiliza 3 parámetros: la respuesta ocular, la verbal y la motora.

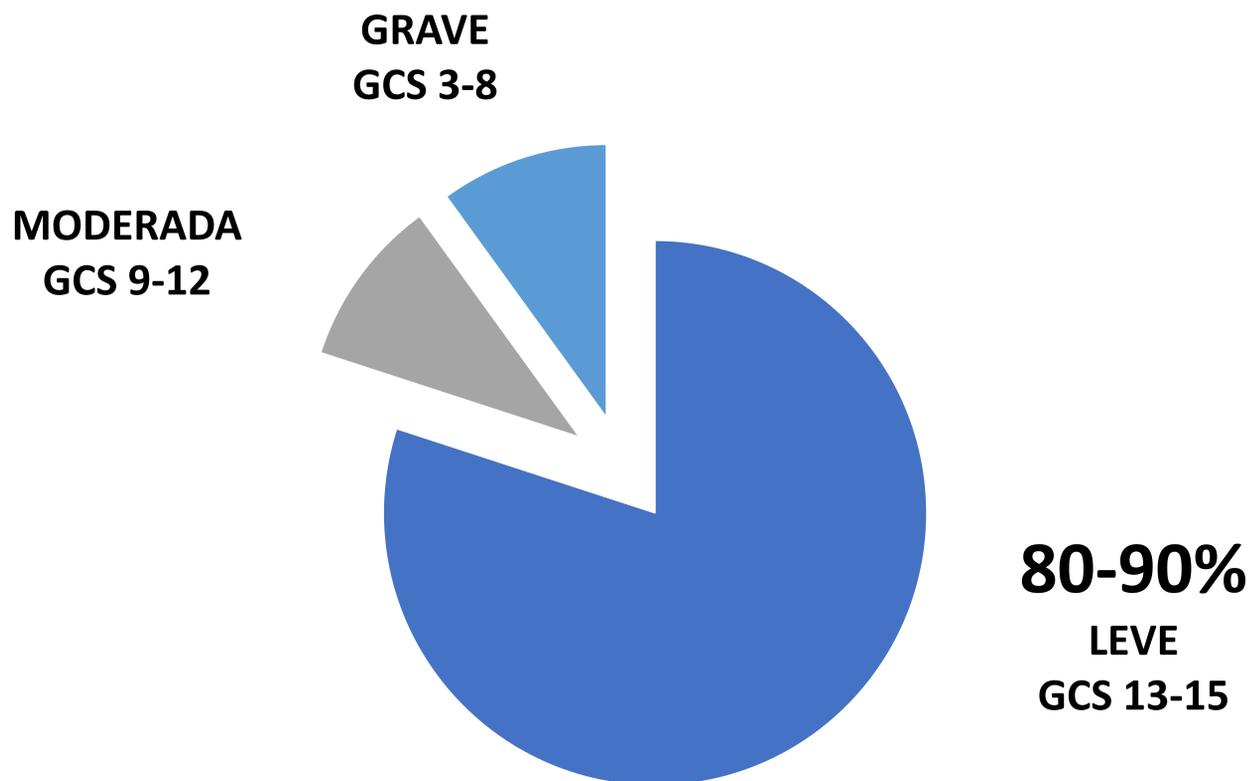


**ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS**  
**A Practical Scale**  
**GRAHAM TEASDALE**      **BRYAN JENNETT**  
*University Department of Neurosurgery,  
Institute of Neurological Sciences,  
Glasgow G51 4TF*

**Summary** A clinical scale has been evolved for assessing the depth and duration of impaired consciousness and coma. Three aspects of



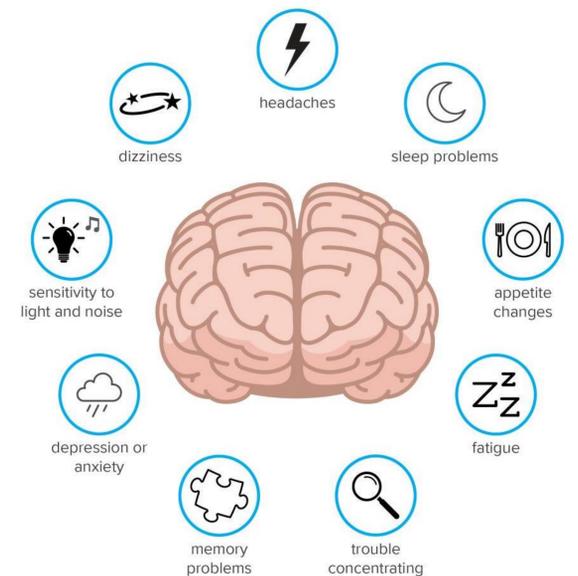
## TCE leve: prevalencia e impacto según la severidad



### El TCE leve puede derivar en:

1. TCE leve recurrente
  - Frecuente en atletas
2. Síndrome postconmocional cerebral (en ~15%)
  - Síntomas asociados al cerebro que persisten más allá del tiempo de recuperación esperado (10 días a 3 meses)
3. Síndrome de encefalopatía traumática
  - Trastorno neurodegenerativo similar a la demencia que puede desarrollarse con el tiempo como consecuencia de un TCE en su mayoría recurrente

## Síndrome postconmocional cerebral



- Ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes con TCE leve.
- Mayor riesgo en mujeres y pacientes con afecciones psiquiátricas o neurológicas previas.
- Caracterizada por síntomas persistentes no específicos como:
  - ✓ Dolor de cabeza
  - ✓ Mareo
  - ✓ Insomnio
  - ✓ Depresión
  - ✓ Fatiga
  - ✓ Irritabilidad
  - ✓ Falta de concentración
- Difícil de diagnosticar de manera objetiva
- Puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente.

## TCE en los servicios de urgencias

**El uso generalizado de la TC en pacientes con traumatismo craneoencefálico conduce a:**

Exposición a radiación

Saturación de Urgencias

Problemas en la disponibilidad de la TC

Coste de TC y personal de radiología

Una TC craneal equivale a 2 miliSivert

20 RX de tórax

7 meses de radiación ambiental

# Adecuación de TC craneal en TCE

Es la prueba idónea para explorar radiológicamente un paciente con TCE en urgencias por su alto valor predictivo negativo (VPN) y su alta sensibilidad.

El Colegio Americano de Radiología (**ACR**) recomienda con un nivel máximo (9) su realización en TCE moderado y severo, y en casos de TCE leve, siempre y cuando esté indicado según las guías de recomendación y práctica clínica.

Se considera la prueba más rápida, accesible y coste-eficiente para evaluar a estos pacientes. No está contraindicada su realización si se sospecha cuerpo extraño corporal, y permite no solo realizar una evaluación inicial sino monitorizar evolutivamente.

Existen guías de práctica clínica y recomendación clínica que permiten identificar pacientes que han sufrido un TCE leve (GCS 13-15) a los que está indicado realizar una TC craneal urgente.

En la tabla se muestran las más significativas, y que ya han sido validadas por distintos grupos de trabajo.

Guía	Sensibilidad	Especificidad	VPN
<b>CCHR</b>	93,3%	34,4%	98,1%
<b>ACEP</b>	100%	27,9%	100%
<b>NICE</b>	80%	59,7%	96,8%
<b>NOC</b>	100%	33,1%	100%

**NICE** National Institute for Health and Clinical Excellence

**NOC** New Orleans Criteria

**ACEP** American College of Emergency Physician

**CCHR** Canadian Computed Tomography Head Rules

En las guías previas se consideran entre otros los siguientes **factores moduladores**:

- edad
- mecanismo causal
- amnesia del episodio
- pérdida de consciencia postraumática
- vómitos postraumáticos
- coagulopatía
- intoxicación por drogas o alcohol
- alteraciones del comportamiento
- signos clínicos de lesión de base craneal o hematoma visible

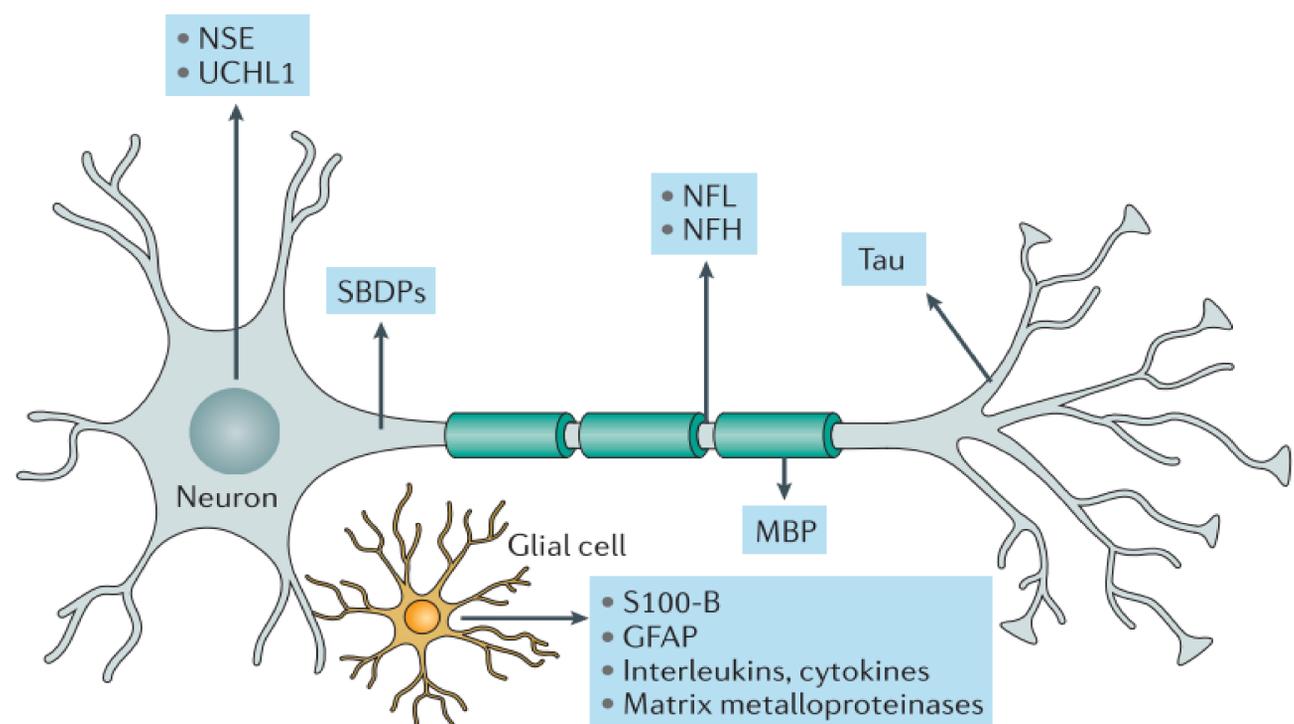
En guías de recomendación de práctica clínica más recientes se introducen los **biomarcadores sanguíneos** de daño neuronal como un factor modular más para mejorar la indicación de TC.

Es el caso de la **guía escandinava de TCE (2015)** y la **guía francesa para el manejo del TCE (2022)**. En esta última se establecen 13 recomendaciones, elaboradas según el sistema GRADE, para realizar TC craneal en casos de TCE leve (GCS 13-15), entre las que se tiene en cuenta los niveles séricos de biomarcadores de daño neuronal.

## BIOMARCADORES

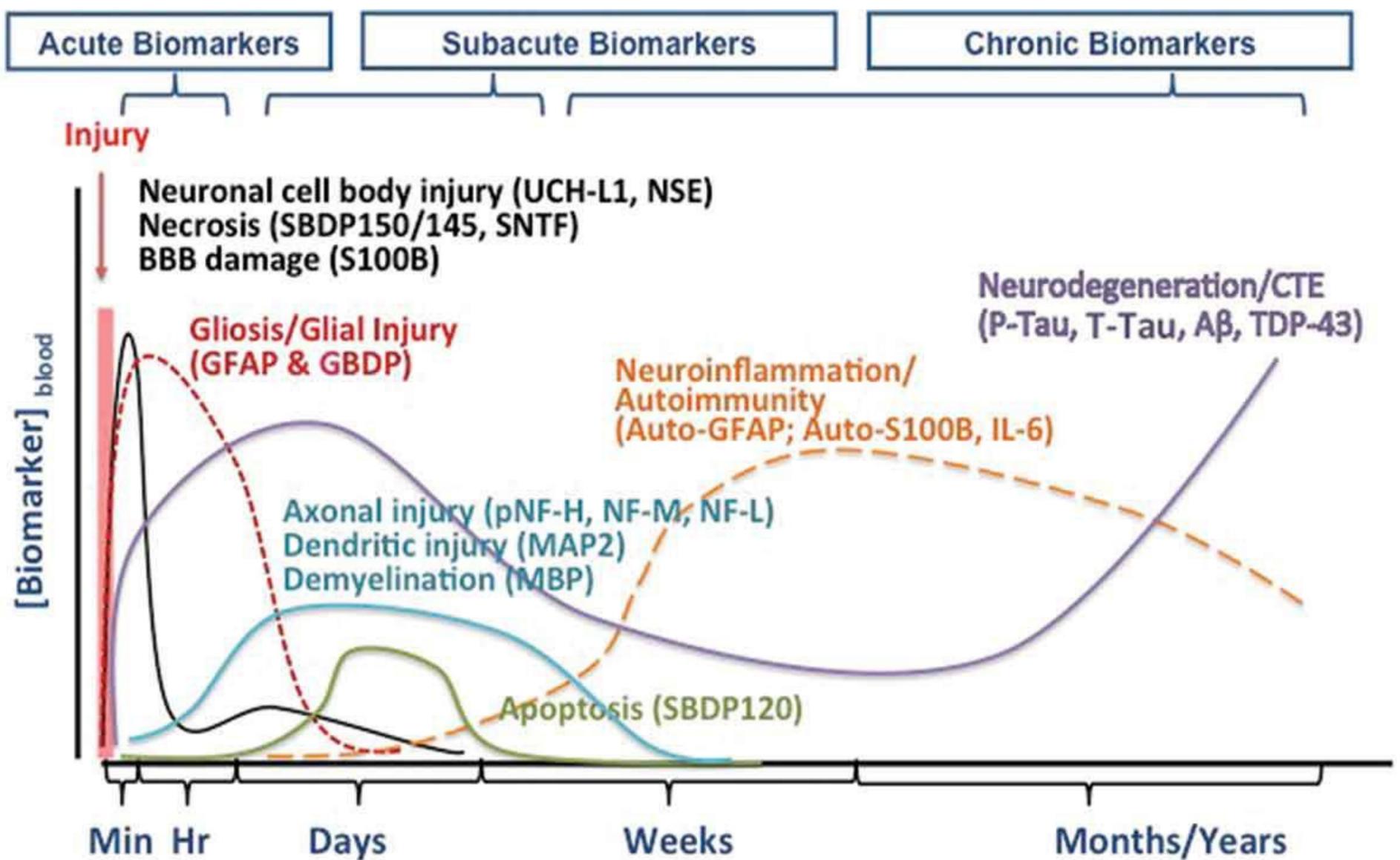
En las últimas décadas ha habido importantes avances en el estudio de los biomarcadores en sangre que permiten mejorar el diagnóstico y la caracterización clínica de los pacientes con posible daño cerebral.

Según su origen:

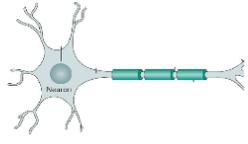
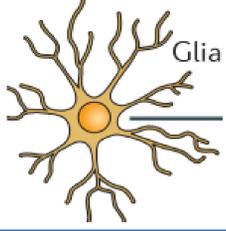
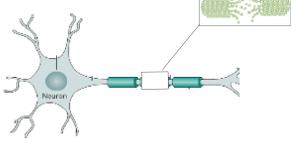


- NSE - Enolasa específica de neuronas
- **UCH-L1 - Ubiquitina C-terminal Hidrolasa L1**
- L1SBDP - productos de degradación de espectrina
- NFL - Cadena ligera de neurofilamento
- NFH - Neurofilamento pesado
- MBP - Proteína básica de mielina
- **GFAP - Proteína ácida fibrilar glial**

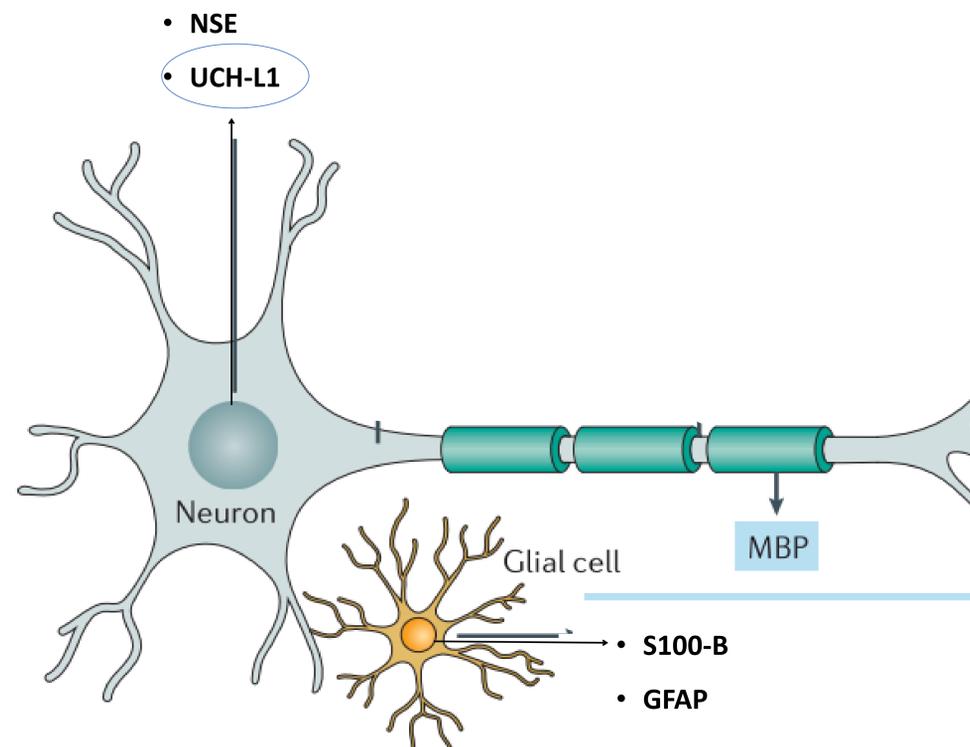
En función del tiempo de respuesta a la lesión cerebral y la liberación de biomarcadores:



## Resumen de los biomarcadores

	Neuronal 		Glial 		Lesión axonal 	
	NSE	UCH-L1	GFAP	S100b	NFL	Tau
Momento de liberación	Agudo: minutos a horas	Agudo: minutos a horas	Agudo y subagudo: horas a días	Agudo: minutos a horas	Subaguda y crónica: horas a meses	Subaguda a crónica: horas a meses
Contribución extracraneal significativa	Glóbulos rojos	Alguna expresión en gónadas, suprarrenales	Muy específico para el cerebro	Adiposo, Músculo, Piel	Axonal	Hígado, Riñón, Testículos, Nervios Periféricos
Característica que le define	Los niveles de muestra dependen de la hemólisis	Hiperagudo - Agudo	Muy específico para el cerebro	Elevado en lesiones extracraneales	Puede permanecer elevado durante meses	Biomarcador de resultados a largo plazo (demencia)

## UCH-L1 – Ubiquitina C-terminal hidrolasa L1



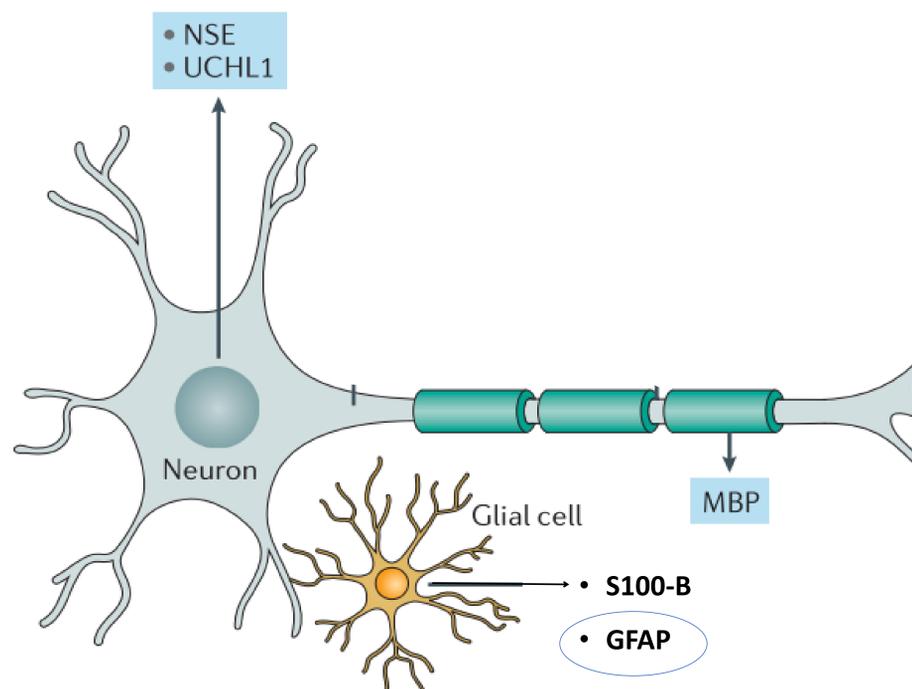
Parte de la cascada de señalización involucrada en la degradación de proteínas desnaturalizadas tras fenómenos oxidativos.

Expresado principalmente en neuronas (también gónadas, glándulas suprarrenales, algunos cánceres)

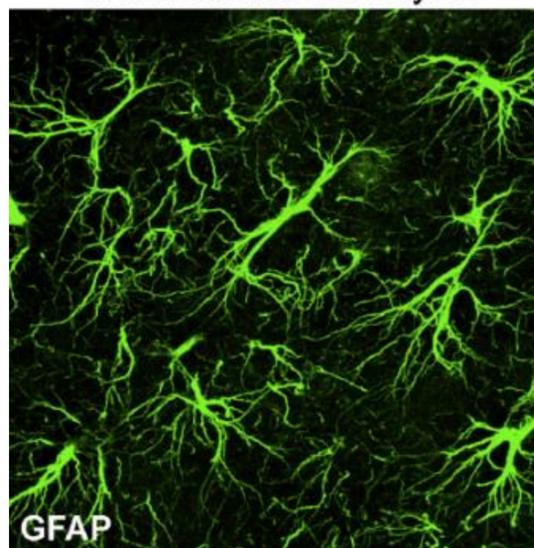
5% de proteína neuronal.

## GFAP – Proteína ácida fibrilar glial

- Forma el citoesqueleto de los astrocitos.
- Expresada principalmente en células gliales: astrocitos.
- La proteína cerebral más abundante y muy específica del cerebro.



Non-reactive astrocytes



## La cinética de UCH-L1 y GFAP es complementaria

**Papa et al., 2016**

325 pacientes con TBI

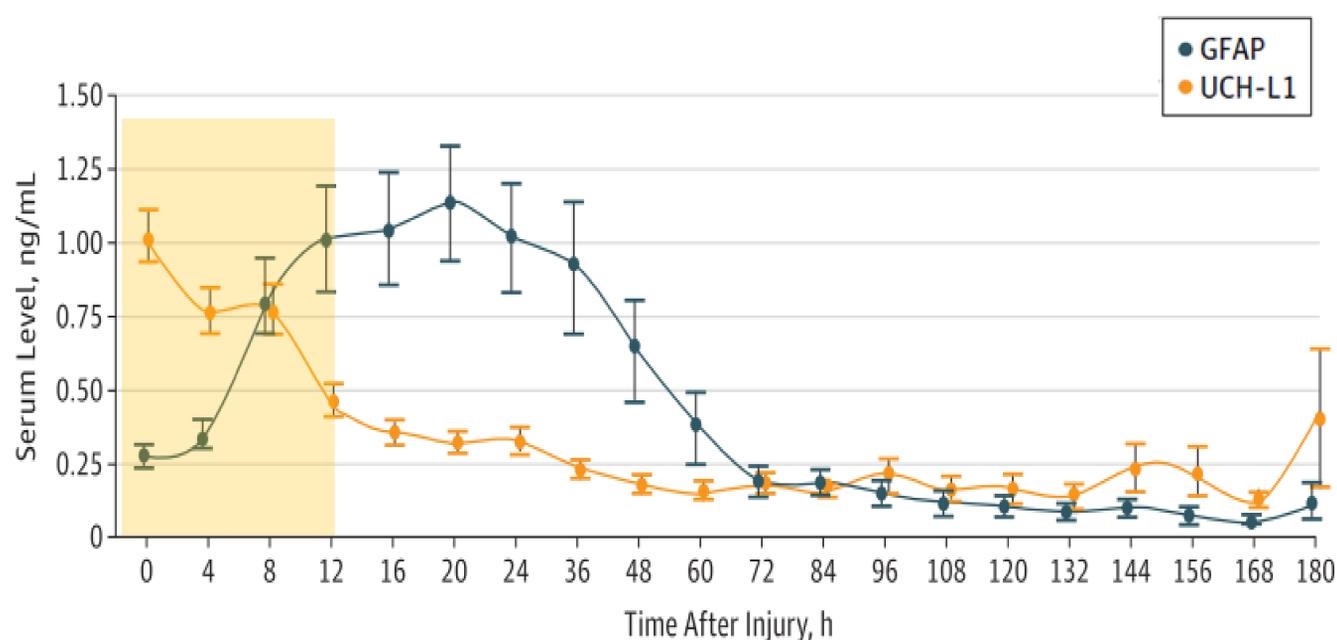
GCS 9 – 15

Primera liberación en las primeras cuatro horas, después liberaciones seriadas durante 7 días

Banyan Biomarkers

RUO assay

### EL PERIODO VENTANA PARA LA INDICACIÓN DE USO ACTUAL ES 12 HORAS



## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio retrospectivo de Marzo a Agosto de 2023 de pacientes mayores 18 años que acuden al Servicio de Urgencias en las 12 horas siguientes a un TCE leve (GCS 13-15) y con solicitud de TBI.
- Se considera un resultado negativo cuando las dos proteínas (GFAP y UCHL1) se encuentran por debajo de su punto de corte establecido.

### Interpretación del test Alinity i TBI

Resultado de GFAP (punto de corte 35 pg/mL)	Resultado de UCH-L1 (punto de corte 400 pg/mL)	RESULTADO DEL TEST TBI
Positivo	Positivo	+
Negativo	Positivo	+
Positivo	Negativo	+
Negativo	Negativo	-

Positivo significa por encima o igual que el punto de corte, y negativo por debajo.

## 4. RESULTADOS

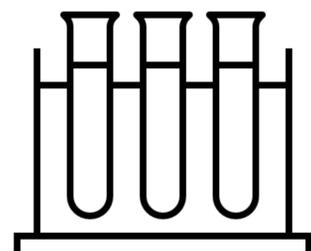
- Se estudiaron 756 pacientes con medición de TBI, 317 hombres (41,9%) con edad media 70,4 años (p25-p75: 70,4–89,5).
- En 48 (6,3% del total de los TBI solicitados) el TBI fue positivo y TC craneal con hallazgos de patología aguda intracraneal y en 117 (15,5%) fueron TBI negativo, en la tabla se detallan los hallazgos del TC craneal.

	TC POSITIVO	TC NEGATIVO	NO TC
TBI POSITIVO	48 (7,5 %)	573 (89,7 %)	18 (2,8 %)
TBI NEGATIVO	2 (1,7 %)	90 (76,9 %)	25 (21,4 %)

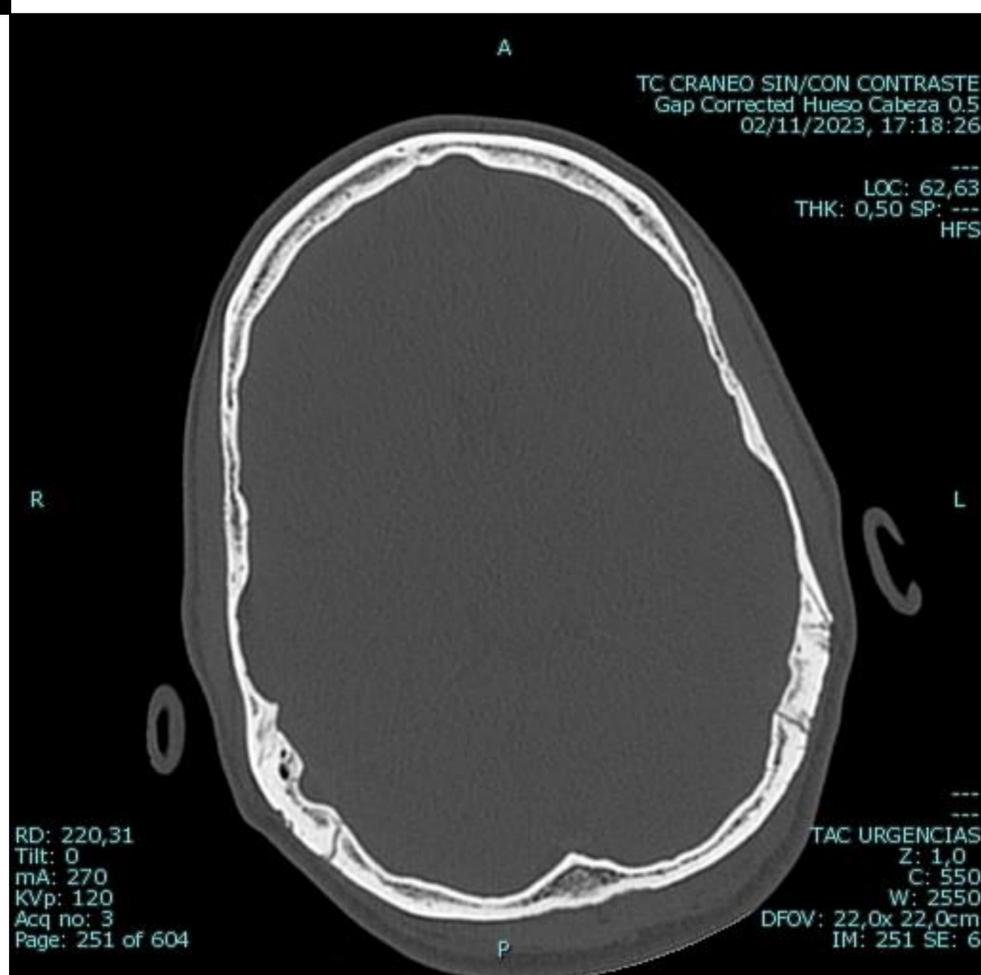
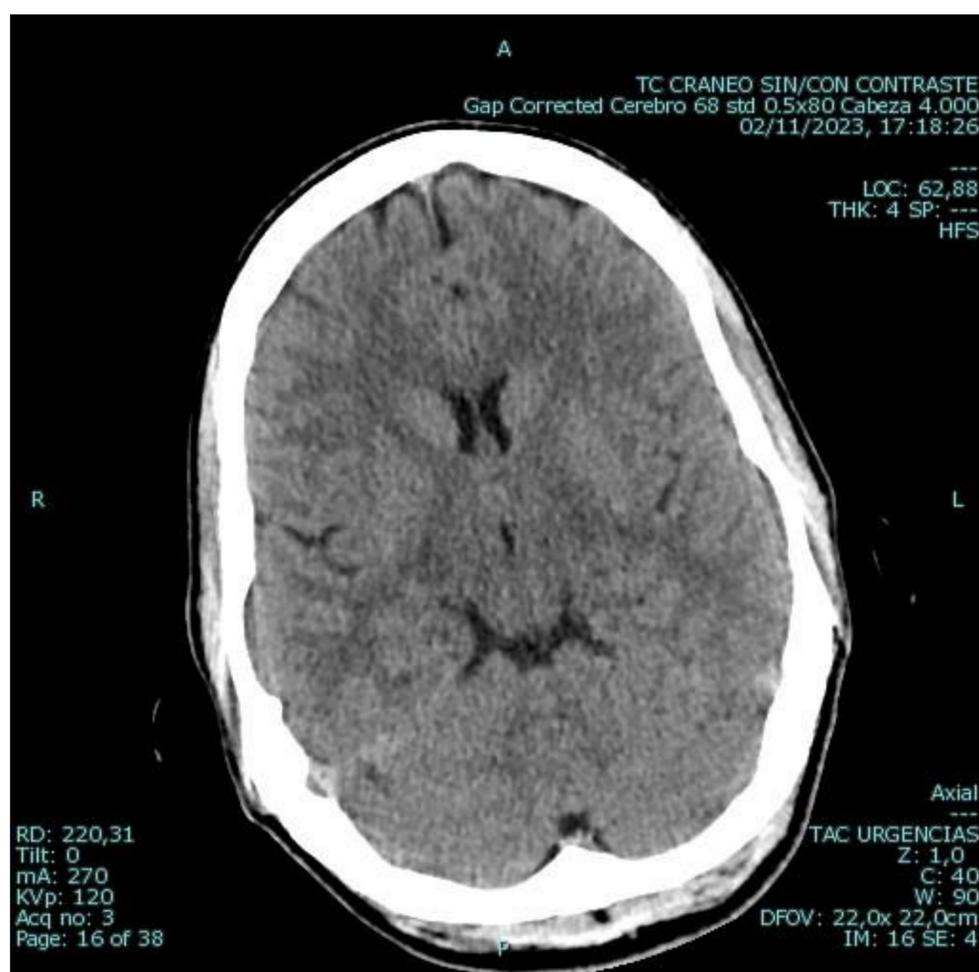
% respecto al subgrupo

## 4. EJEMPLOS CASOS

A continuación, se muestran casos reales de correlación del nuevo marcador con los hallazgos radiológicos, con casos de verdadero positivo, verdadero negativo, falso positivo y falso negativo de TBI.

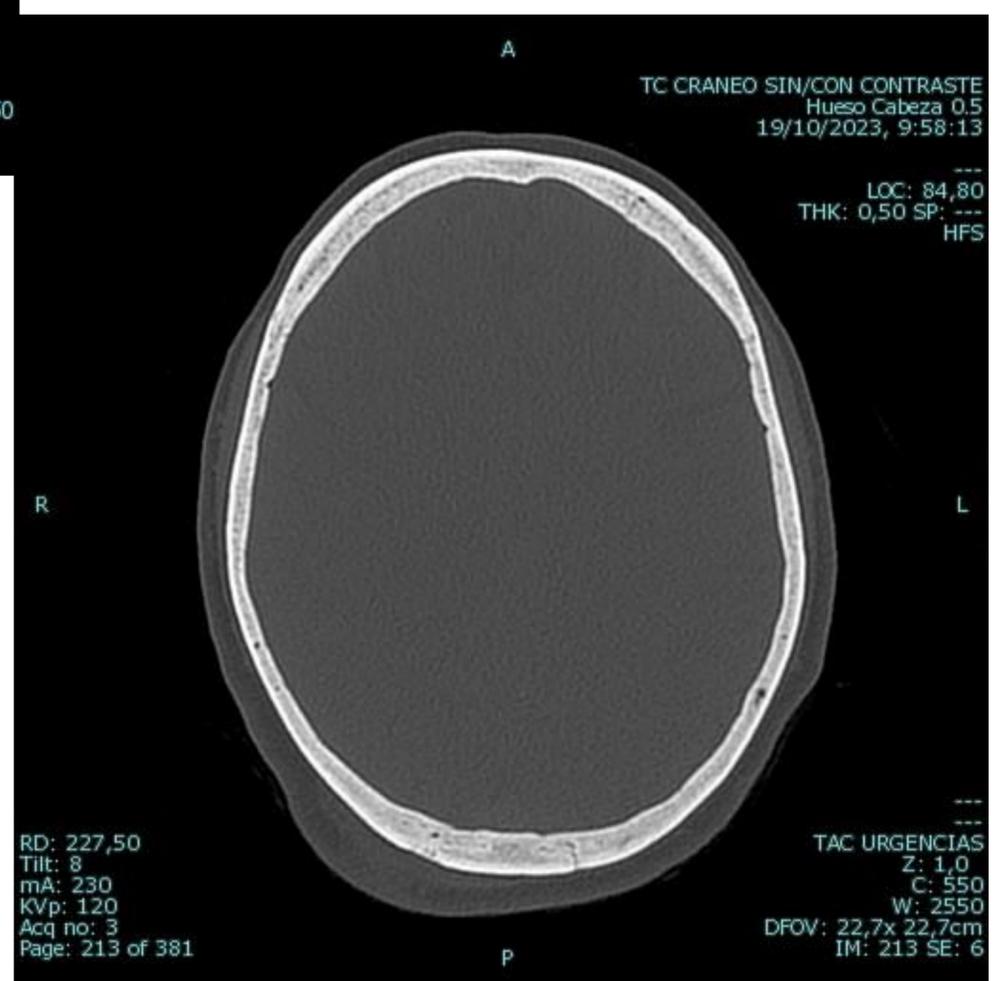


Biomarcador negativo.  
TC sin hallazgos patológicos.



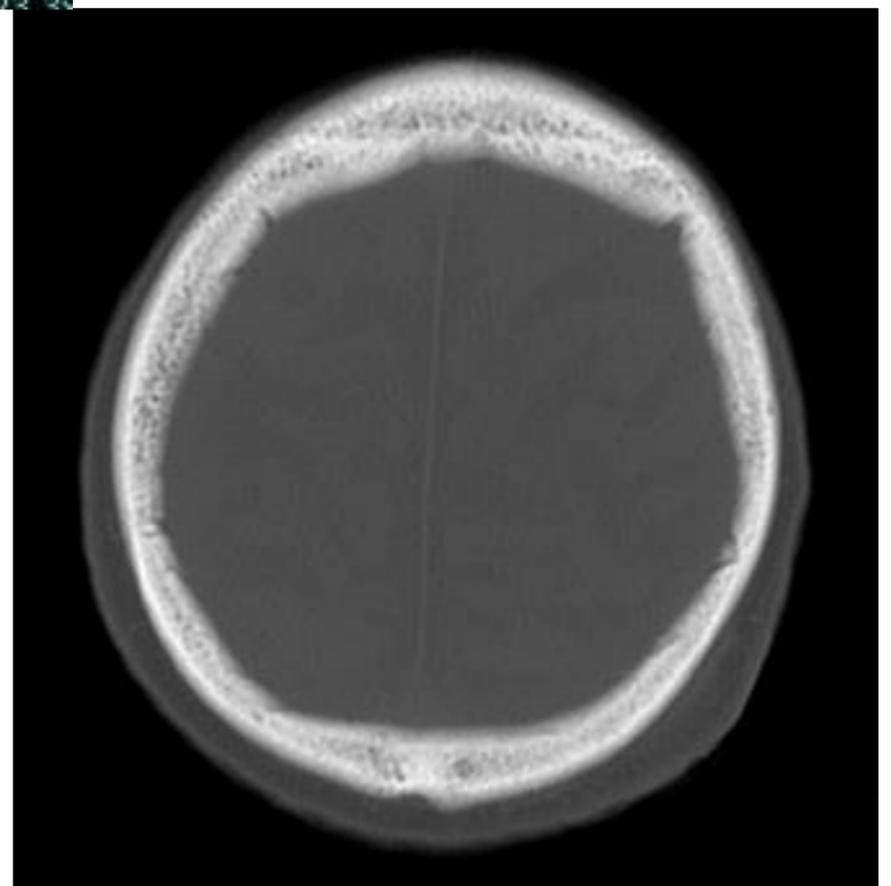
Biomarcador positivo.

TC: hemorragia subaracnoidea izquierda y hematoma subgaleal laminar derecho. Sin fracturas.

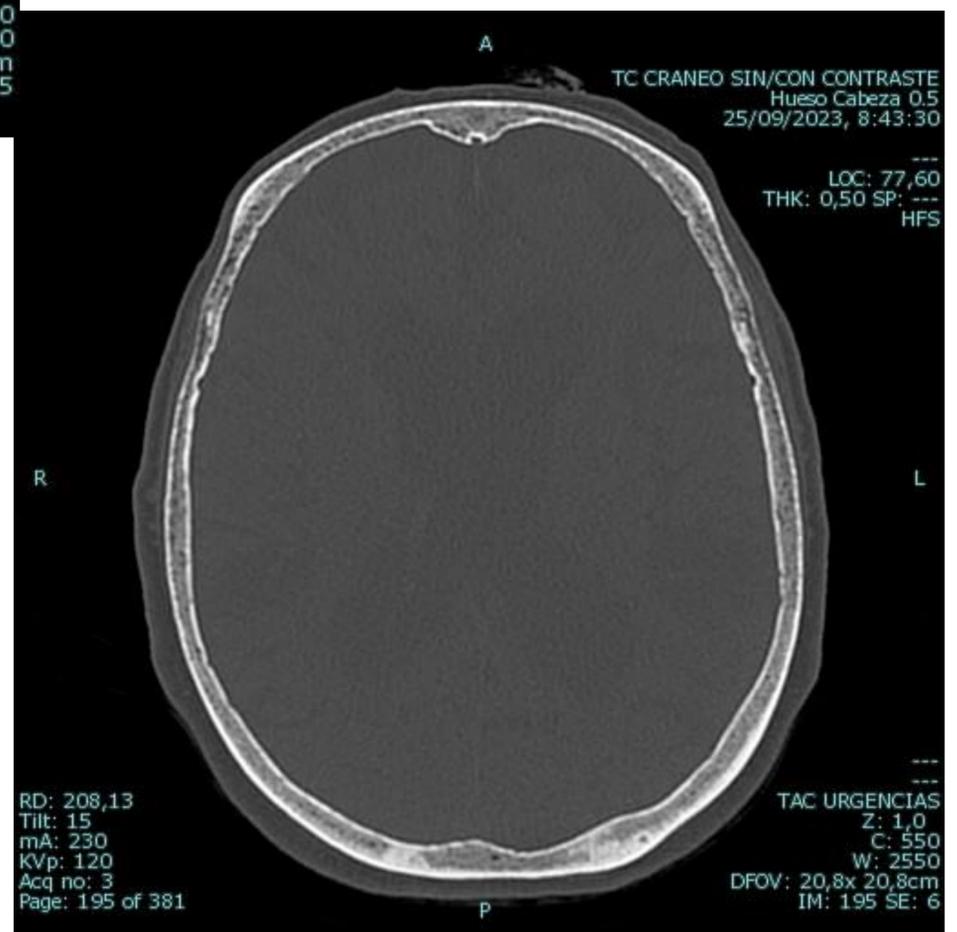


Biomarcador positivo.

TC: hematoma subdural agudo laminar izquierdo. Sin fracturas.

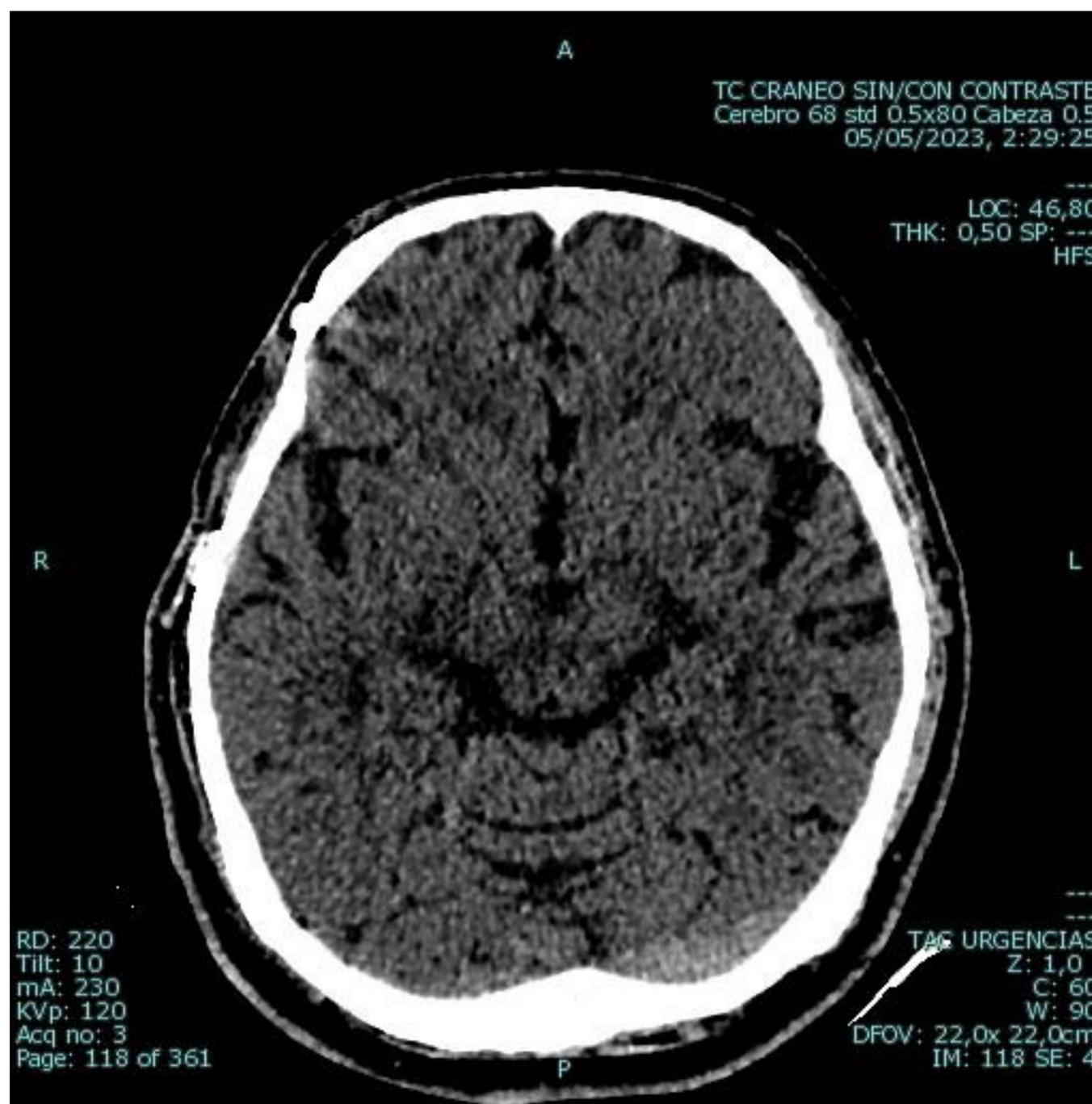


Biomarcador positivo (falso positivo).  
TC sin hallazgos patológicos.



Biomarcador negativo (falso negativo).

TC: foco de hemorragia subaracnoidea aguda frontal derecho. Sin fractura aguda. Osteosíntesis por TCE antiguo.



## 5. CONCLUSIONES

- Los biomarcadores séricos de lesión cerebral permiten seleccionar los pacientes que no requieren TC craneal.
- Después de 6 meses desde su implantación el TBI demuestra ser prometedor, aunque se requieren estudios a mayor alcance.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

- Korley F. et al., (2016). Emergency Department Evaluation of Traumatic Brain Injury in the United States, 2009-2010, *J Head Trauma Rehabil*, 2016;31:379-387.
- Dewan, M. C. et al., (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury, *Journal of Neurosurgery JNS*, 130(4), 1080-1097.
- Maas, A. I. R., et al. (2017). "Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research." *The Lancet Neurology* 16(12): 987-1048.
- Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1-16.
- Blennow et al., Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16085 (2016).
- Zetterberg, H. and K. Blennow (2016). "Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions." *Nat Rev Neurol* 12(10): 563-574.
- Kevin K. Wang, Zhihui Yang, Tian Zhu, Yuan Shi, Richard Rubenstein, J. Adrian Tyndall & Geoff T. Manley (2018) An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury, *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18:2, 165-180
- Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):551-560.