



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

Utilidad de los biomarcadores en trauma craneoencefálico: una revisión narrativa

Utility of biomarkers in traumatic brain injury: a narrative review

Daniel A. Mendoza^a, Karen D. López^a, Raúl A. Echeverri^{a,b}, Laura Pastor^c, Steven Rueda^a, Laura L. Fernández^a, Daniela S. Mantilla^a, María F. Díaz^a, María C. Ramírez^a, Diana C. Barragán^a, Andrés M. Rubiano^{a,b}

^a Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Semillero Investigación Neurotrauma, Grupo de Investigación INUB-MEDITECH, Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

^b Neurociencias y Neurocirugía, Facultad de Medicina, Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque, Líder Grupo de Investigación INUB-MEDITECH, Universidad El Bosque, Fundación MEDITECH. Bogotá, Cali, Colombia

^c Residente de Neurocirugía, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España.

Palabras clave: Biomarcador, Trauma craneoencefálico, Lesión tisular, Pronóstico, Proteómica

Keywords: Biomarker, Traumatic brain injury, Tissue injury, Prognosis, Proteomics

Resumen

Introducción: Con la evolución de las técnicas diagnósticas en el trauma craneoencefálico, el estudio de la lesión neurológica ha progresado sobre los conceptos de lesión primaria y secundaria, para entrar así en la era de la proteómica y, con ella, entender los complejos eventos moleculares existentes en su proceso.

Objetivos: En esta revisión narrativa se pretende presentar el estado actual de los biomarcadores que más se usan en lesión cerebral traumática, su utilidad clínica y las implicaciones en protocolos de decisión terapéutica.

Materiales y métodos: Para dar respuesta al objetivo de este trabajo, se realizó una revisión de la literatura en las principales bases de datos.

Resultados: Se han estudiado varios biomarcadores como factor pronóstico en pacientes con trauma craneoencefálico. Conocer su sensibilidad y especificidad para la lesión neurológica, así como su evolución en el tiempo tras el traumatismo, ha sido el objetivo de diversos trabajos en los últimos años.

Conclusión: El avance en el estudio de los productos de degradación de las proteínas hace necesario ampliar el espectro y el conocimiento en el campo de los nuevos métodos diagnósticos en el trauma craneoencefálico. Se requieren más estudios para

Cómo citar este artículo: Mendoza DA, López KD, Echeverri RA, Pastor L, Rueda S, Fernández LL, Mantilla DS, Díaz MF, Ramírez MC, Barragán DC, Rubiano AM. Utility of biomarkers in traumatic brain injury: a narrative review. Colombian Journal of Anesthesiology. 2020;48:155-161.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co.

Copyright © 2020 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque. Carrera 9 calle 134. Bogotá, Colombia, Correo electrónico: Laura.fernandez.9802@gmail.com

Colombian Journal of Anesthesiology (2020) 48:3

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.000000000000165>

definir la función de los biomarcadores y proponer protocolos que integren valores específicos.

Abstract

Introduction: With the evolution of diagnostic techniques in traumatic brain injury, the study of neurological injury has made progress based on the concepts of primary and secondary injury, leading to the era of proteomics to understand the complex molecular events involved in the process.

Objectives: This narrative review is intended to discuss the state of the art of the most frequently used biomarkers in traumatic brain injury, their clinical utility and the implications for therapeutic decision-making protocols.

Materials and methods: In order to fulfill the objective of this paper, a literature review was conducted of the most important databases.

Results: Several biomarkers have been studied as prognostic factors in patients with traumatic brain injury. Learning about their sensitivity and specificity in neurological injury, and its post-trauma evolution over time, has been the goal of various papers in the past few years.

Conclusion: Breakthroughs in the study of protein degradation make it necessary to broaden the spectrum and knowledge of new diagnostic methods in traumatic brain injury. Further studies are needed to define the role of biomarkers and to promote protocols integrating specific values.

Introducción

El trauma craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública y su desenlace está asociado a la organización de los sistemas de atención en trauma y emergencias, incluyendo las posibilidades de un acceso al diagnóstico temprano y a la atención quirúrgica oportuna. Recientemente se realizó un mapeo global del problema y se identificó como la primera causa de requerimiento neuroquirúrgico en la mayoría de los países, especialmente en regiones de mediano y bajo ingreso. Los accidentes de tránsito son la principal causa del problema en la población económicamente más joven, y las caídas son la principal causa en la población de la tercera edad.¹ La tomografía computarizada (TC) para el estudio inicial del TCE ha permitido identificar tempranamente la lesión primaria (daño estructural del tejido cerebral) y facilita definir rápidamente qué pacientes se podrían beneficiar de una intervención quirúrgica temprana.² Sin embargo, el papel de la TC para identificar la lesión secundaria y evaluar la respuesta celular (muerte o recuperación) es limitado y poco específico. La evolución de la lesión secundaria (alteraciones de presión intracraneana, oxigenación cerebral, perfusión cerebral, etc.), generalmente se identifica con sistemas avanzados de neuromonitoreo.^{3,4}

Teniendo en cuenta que el daño tisular cerebral puede estar asociado a fallas en el proceso de atención que

pueden incrementar la lesión secundaria, sería importante conocer los sistemas de identificación de estas alteraciones moleculares, las cuales implican el desenlace de todos los otros procesos anteriores: sobrevivida (recuperación) o muerte celular programada (apoptosis). Un método diagnóstico de alto costo y técnicamente complejo como la microdiálisis cerebral ayuda a medir los metabolitos del microambiente del tejido cerebral lesionado, pero al ser costoso y técnicamente complejo, solo tienen acceso centros de investigación en países de muy alto ingreso.⁵

Recientemente se ha expandido a la búsqueda de biomarcadores que permitan el reconocimiento de la evolución de la lesión tisular y, que incluso, puedan prever la magnitud del daño cerebral antes de la identificación por imágenes de la lesión primaria. El objetivo de esta revisión es discutir las consideraciones asociadas a los biomarcadores más representativos en cuanto a la magnitud de la lesión en TCE y cómo pueden ser utilizados en protocolos de toma de decisiones terapéuticas.

Biomarcadores en lesión cerebral traumática

Dentro del gran número de biomarcadores estudiados, la proteína S-100 β , la ubiquitina C-terminal hidrolasa-L1 (UCH-L1) y la proteína ácida glial fibrilar (GFAP) han demostrado ser los más sensibles y de mayor utilidad en el estudio de pacientes con TCE.⁶⁻⁸

Tomar una muestra directa del parénquima cerebral lesionado o en riesgo permitiría estudiar la única fuente de biomarcadores con información directa sobre los cambios que ocurren tras un TCE, pero no es una conducta viable.

El líquido cefalorraquídeo (LCR), al encontrarse más próximo a la lesión, es también una excelente muestra para medir. Sin embargo, su obtención precisa maniobras agresivas, y está contraindicada en gran parte de pacientes con TCE grave.

Por esta razón, la mayoría de los biomarcadores se estudian en sangre periférica, ya que este método permite realizar determinaciones seriadas de forma simple y mínimamente invasiva (Figura 1).⁹

Proteína de unión al calcio S-100 β

La proteína de unión al calcio S-100 beta (S-100 β) producida en los astrocitos, está en mayor cantidad en el sistema nervioso central, donde interviene en la regulación de las vías de transducción de señales, la morfología celular y la proliferación astrocítica mediante la interacción con factores de transcripción. Tras una lesión, se libera la proteína al LCR y, a través de las vellosidades aracnoideas, pasa al torrente sanguíneo. La presencia en plasma de dicha proteína indica tanto daño neuronal como un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

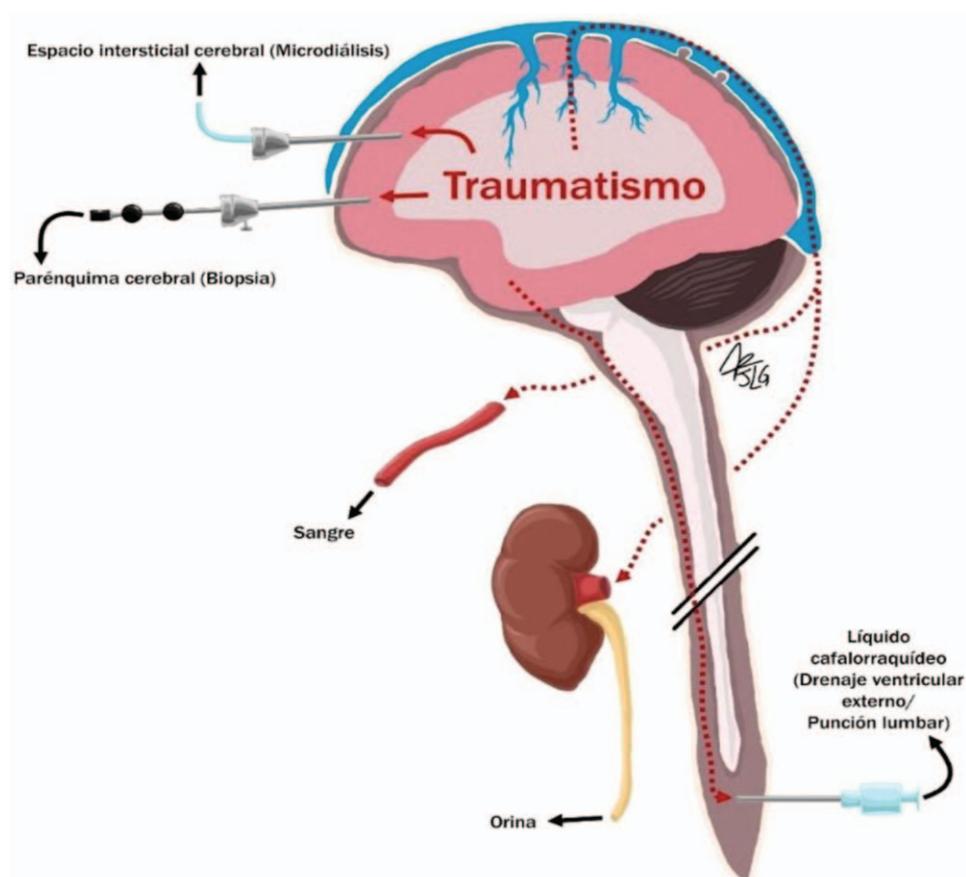


Figura 1. Fuentes potenciales de muestras para la medición de los biomarcadores. Se muestran las diferentes fuentes que tiene en el organismo para medir los biomarcadores. Aunque el LCR podría aportarnos mediciones más próximas al lugar del trauma, su obtención es mucho más cruenta que extraer sangre periférica.

Fuente: Autores.

Numerosos estudios se han centrado específicamente en la función pronóstica de la proteína S-100 β en el TCE, en la que las elevaciones en plasma se han correlacionado con un peor pronóstico.^{10,11} Existen, sin embargo, varias fuentes extracerebrales de S-100 β , como los condrocitos, adipocitos, tejido de músculo esquelético, médula ósea y células de melanoma, que pueden confundir la interpretación de las pruebas en pacientes con TCE y otros politraumatismos.^{12,13}

Ubiquitina C-terminal hidrolasa-L1

La UCH-L1 es una proteasa que se libera principalmente en el cerebro y cuya función es la degradación de otras proteínas a través del sistema ubiquitina-proteosoma, ya sea por aumento de la cantidad, o por presencia de proteínas dañadas o malformadas. Cuando, tras un TCE, se libera en sangre hacia los tejidos lesionados (con un pico a las 12 horas de la lesión cerebral), pueden predecirse con alta probabilidad hallazgos anormales en la TC. La UCH-L1 se ha identificado como altamente específica para el cerebro humano y los niveles aumentados se han correlacionado con gravedad y peor desenlace en el TCE.¹⁴

Proteína ácida glial fibrilar

La proteína ácida glial fibrilar (GFAP) participa en la producción de filamentos intermedios del citoesqueleto celular, en especial de la astrogliá. Tras un TCE, esta proteína se eleva para aumentar el soporte, movimiento, forma y función de la astrogliá. Debido a lo anterior, la GFAP es un marcador de daño astrocítico y, junto con la proteína cardiaca transportadora de ácidos grasos (H-FABP), se han correlacionado niveles elevados en plasma en pacientes con hallazgos positivos en la TC, por lo que se consideran biomarcadores útiles en el diagnóstico temprano de TCE de diferentes tipos de gravedad, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 45,9 %.^{7,8}

Otros biomarcadores cerebrales en TCE

La interleucina-1 (IL-1) es una citocina mediadora en la inflamación periférica y central. Se compone de una serie de agonistas como la IL-1 α y la IL-1 β , y esta última es la más relacionada con el TCE. Normalmente, la IL-1 β se encuentra en bajas concentraciones en el cerebro; sin embargo, en el TCE los niveles aumentan hasta ser tóxicos,

lo que agrava aún más la lesión traumática. Al aumentarse la IL-1 β se liberan otras citocinas y de esta forma activan la cascada de inflamación, producen la alteración de la barrera hematoencefálica y permiten así el paso de células inflamatorias desde la sangre al tejido cerebral.^{15,16}

La proteína MAPT (tau) se ubica en el compartimento de los axones neuronales. Al unirse a los microtúbulos axonales logra modular su estabilidad. Así mismo, la proteína tau también contribuye en las funciones de desarrollo y polaridad neuronal. Tras un TCE se producen una fosforilación y escisión de la proteína tau que elevan de forma rápida los niveles del fragmento C-terminal de tau (C-tau). Su concentración en plasma ha demostrado un poder predictivo en el pronóstico de los pacientes tras un TCE.¹⁷⁻¹⁹

La enolasa neuroespecífica (NSE) es una enzima glicolítica que permite el aumento del cloruro neuronal cuando esta inicia la actividad. Su isoforma γ - γ se encuentra en el citoplasma de las neuronas. La NSE es el único biomarcador que determina directamente el daño de la función neuronal. En las primeras 12 horas tras un TCE, se produce liberación pasiva por la destrucción celular. Existe un segundo pico el cual se relaciona con una mayor mortalidad. Sin embargo, la NSE también se eleva secundariamente a la hemólisis, lo que lleva a falsos positivos.²⁰

Las fosfodiesterasas (PDE) son un conjunto de enzimas que generan inactivación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC), implicado en mecanismos fisiológicos que incluyen la supervivencia celular, la inflamación y la plasticidad sináptica. Durante el TCE el daño celular aumenta las citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α), que terminan causando la lesión celular. Entre 1 y 3 días después de la lesión, los niveles de AMPC disminuyen y vuelven al nivel basal.²⁰

En cuanto al pronóstico de lesiones por TCE leve, se han estudiado múltiples biomarcadores asociados al daño axonal, por ejemplo, la "calpain-cleaved α II-spectrin N-terminal fragment (SNTF)". Niveles altos de esta proteína en plasma están fuertemente asociados al riesgo de daño en la sustancia blanca, lesiones que se pueden visualizar a través de las imágenes por tensor de difusión (DTI).²¹

Utilidad clínica de los biomarcadores

Relación imagenológica de los biomarcadores

Se considera que las neuro-imágenes son la prueba de elección para detectar lesiones intracraneales secundarias a un TCE, lo que implica un requerimiento exhaustivo de recursos en los centros médicos. Por esta razón, han surgido múltiples estudios enfocados en disminuir el número requerido de imágenes asociadas al trauma craneal. Se han abierto varias líneas de investigación en el campo de la neuroproteómica con el fin de establecer la relación de los niveles plasmáticos de ciertos biomarcadores

con los hallazgos imagenológicos. Un valor por debajo del nivel umbral podría disminuir el requerimiento de recursos.

En un reciente estudio multicéntrico (ALERT-TBI) se evaluó la utilidad de la GFAP y la UCH-L1 para predecir la lesión cerebral en TC craneal de pacientes que habían sufrido un TCE. En esta valoración se estudiaban ambas proteínas de forma combinada, con puntos de corte previamente establecidos, y se obtuvo una sensibilidad de 97 % y especificidad del 99 % para detección de lesión intracraneal en pacientes con TCE.⁶

Valor pronóstico de los biomarcadores

La mayor utilidad de los biomarcadores se ha estudiado en la fase aguda del trauma y en el desarrollo de la enfermedad a los 6 y 12 meses, y se ha encontrado, en la mayoría de los estudios, una relación que permite predecir el pronóstico en estos pacientes.²²

En el caso de la proteína S-100 β , valores sanguíneos $>0,7$ ng/mL han demostrado relación con la mortalidad y el desenlace funcional (según la escala de la Glasgow Outcome Scale [GOS]) a 6 meses del TCE.²³ La GFAP también se ha considerado viable como predictor de desenlace y de mortalidad a los 6 meses.^{24,25}

Evaluando la proteína UCH-L1 junto con la GFAP se puede pronosticar también la evolución de los pacientes al segundo día tras el trauma.^{24,25}

Correlación de los biomarcadores y el requerimiento quirúrgico

Se ha evaluado el comportamiento de los diferentes biomarcadores en pacientes con TCE, buscando correlacionar la gravedad del trauma con la necesidad o no de manejo quirúrgico en este tipo de pacientes.

El estudio de los niveles en sangre de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en conjunto con la TC ha permitido establecer qué pacientes son portadores de lesiones potencialmente quirúrgicas, con una sensibilidad del 100 %.⁶

Por otro lado, el uso de S-100 β para predecir a aquellos pacientes que requieran de una intervención quirúrgica no ha resultado tener una alta sensibilidad²⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los principales biomarcadores en TCE y el punto de corte en muestras sanguíneas.

Biomarcador	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Punto de corte (ng/mL)
S-100 β	100	47	0,1375
UCH-L1	100	39	0,04
GFAP	100	55	0,067

Fuente: Autores.

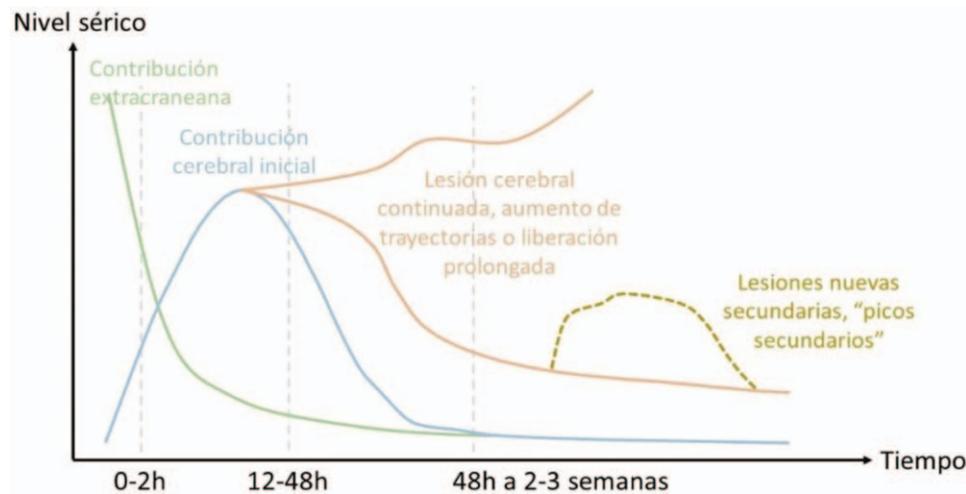


Figura 2. Expresión y comportamiento de los biomarcadores tras un TCE. Al inicio de un TCE, los niveles séricos de los biomarcadores empiezan a aumentar dentro de las primeras horas. Sin embargo, el hallazgo durante este primer periodo tiene un aporte predominantemente extracraneano (línea verde). Posteriormente, la concentración de biomarcadores se invierte y tienen una mayor importancia las proteínas cerebrales (línea azul). Desde los dos primeros días de la lesión cerebral, esta continua su curso natural (línea naranja), durante el cual se pueden desarrollar lesiones secundarias o terciarias que incrementen nuevamente los biomarcadores de contribución cerebral (línea punteada amarilla).

Fuente: Autores.

La Tabla 1 resume la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores S-100 β , UCH-L1 y GFAP en el TCE en relación con su punto de corte en muestras sanguíneas, según reportan diferentes estudios. Así mismo, un estudio sobre el biomarcador S-100 β obtuvo que en pacientes con TCE leve, este cuenta con una especificidad del 47,3 % y con una sensibilidad del 100 % con un punto de corte de 0,1375ng/mL.²⁶

Por su parte, los valores predictores del UCH-L1 han demostrado tener buena relación con TCE en las primeras 6 horas desde el inicio del trauma. Sin embargo, los estudios y metaanálisis sobre este biomarcador aún tienen sesgos para determinar la gravedad del trauma, cuyo valor de referencia varía entre los diferentes estudios.²⁷

En cuanto al biomarcador GFAP medido en sangre, con un punto de corte de 0,067 ng/mL, su especificidad es del 55 % y su sensibilidad del 100 % en la detección de lesiones en la TC en pacientes con fracturas de cráneo.²⁸

Protocolos Banyan

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2018 el uso del primer kit de biomarcadores para la evaluación de pacientes con TCE desarrollado por Banyan Biomarkers, INC., por medio del cual se obtienen medidas semicuantitativas de las concentraciones séricas de UCH-L1 y GFAP utilizando ensayos quimio-luminiscentes en análisis de sangre. Con su implementación se espera disminuir el uso de TC de cráneo en la valoración de un TCE. Esta prueba, con valores límite de UCH-L1 de 327 pg/mL y GFAP de 22 pg/mL, tiene una sensibilidad del 97,5 %, una especificidad del 36,5 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,6 %.^{29,30}

Curva de biomarcadores en el seguimiento del TCE

Los principales procesos fisiopatológicos reflejados por los biomarcadores gliales o neuronales son la disrupción de la barrera hematoencefálica y la lesión neuronal. Teniendo en cuenta esta base, Mondello y colaboradores proponen que sería ventajoso disponer de un panel de biomarcadores complementarios que muestren diferentes perfiles temporales y que reflejen distintas condiciones fisiopatológicas posteriores al TCE (Figura 2).³¹

Estudios proteómicos mediante electroforesis para identificar las concentraciones de los diferentes biomarcadores, nos permiten comprender qué vías cerebrales se ven más afectadas durante el TCE.³²

La proteína S-100 β , en modelos celulares, se libera 15 segundos después del trauma. En humanos, se ha podido detectar a los 30 minutos postrauma con una vida media de 97 minutos. El pico se presenta en el día 0 y las concentraciones descienden hacia el sexto día tanto en LCR como en suero.^{33,35}

La UCH-L1 en LCR aumenta durante un periodo de 7 días en pacientes con TCE grave. El aumento es mayor en pacientes con un puntaje bajo en el Glasgow Coma Score (GCS) a las 24 horas y en complicaciones postrauma. Por lo tanto, este marcador sirve para determinar la gravedad del TCE.³⁴

La GFAP se ha visto elevada en pacientes con TCE leve complicado y no complicado, a los 90 minutos y 6 horas después de la lesión, se normaliza a las 24 horas. Por lo tanto, GFAP podría representar mayor sensibilidad que S-100 β para la identificación de lesiones intracraneales.^{35,36}

Tabla 2. Estudios clínicos que valoran la curva de comportamiento en el tiempo de los diferentes biomarcadores en el TCE.

Título del estudio	n	Glasgow Coma Scale	Toma de primera muestra	Biomarcadores	Hallazgos en TAC
Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, and S100B Concentrations in patients with traumatic brain injury. ³⁵	167	9-15	<6 horas posesión	UCH-L1, GFAP y S-100 β	29 positivas, 126 negativas, 11 en discrepancia
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. ³⁶	584	9-15	<4 horas posesión	UCH-L1 y GFAP	No fueron tomados en cuenta
Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. ⁷	233	15	<6 horas posesión	H-FABP, IL-10, GFAP y S-100 β	38 positivos
Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study ⁶	1959	9-15	<12 horas posesión	UCH-L1 y GFAP	125 positivos

Fuente: Autores.

Tiempo desde el TCE a la toma de los biomarcadores

La evaluación oportuna de la cinética de los diferentes biomarcadores es prioritaria para desarrollar un posible algoritmo que facilite un diagnóstico precoz y, a su vez, evaluar la gravedad del TCE dentro del departamento de urgencias.

Varios estudios han demostrado que, tras un TCE, los niveles de UCH-L1 y S-100 β se elevan en las primeras horas y empiezan a declinar lentamente después de las 12 horas, mientras que los niveles de GFAP aumentan más tardíamente, pero se mantienen elevados durante días.³⁶

Para el desarrollo de un posible algoritmo destinado al uso de biomarcadores en neurotrauma se deben tener en cuenta más estudios, con el fin de disminuir el rango de toma de la primera muestra que, según los datos actuales, se posiciona en menos de 4-24 horas (Tabla 2).

Conclusión

El traumatismo craneoencefálico es una entidad clínica con gran repercusión socioeconómica y en salud pública en el mundo. Los medios de los cuales se dispone hoy en día para el diagnóstico certero de pacientes con TCE han llevado a un mejor desenlace de la enfermedad; sin embargo, aún no ha sido posible consolidar modelos predictivos suficientemente fiables que permitan estrategias terapéuticas efectivas y mejoren su pronóstico. Durante las últimas décadas se han estudiado diversos biomarcadores de lesión cerebral con el fin de establecer una nueva herramienta diagnóstica y pronóstica de la lesión traumática cerebral.

La evidencia científica ya ha demostrado la sensibilidad de algunos marcadores con lesiones potencialmente quirúrgicas. La implementación de estos biomarcadores en los protocolos de atención al paciente con TCE permitirá disminuir la exposición a radiaciones innecesarias, optimizar la atención en servicios de urgencia y, posteriormente, predecir el desenlace de los pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses. Aunque se mencione como utilidad clínica de los biomarcadores, no existe relación entre los autores y la empresa Banyan.

Referencias

- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Panchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2018;4:1-18. DOI: 10.3171/2017.10.
- Stenberg M, Koskinen LD, Jonasson P, Levi R, Stålnacke B. Computed tomography and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Injury* 2017;31(3):351-358. DOI: 10.1080/02699052.2016.1261303.
- Roh D, Park S. Brain multimodality monitoring: Updated perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(6):56DOI: 10.1007/s11910-016-0659-0.
- Smith M. Multimodality neuromonitoring in adult traumatic brain injury: A narrative review. *Anesthesiology* 2018;128:401-415. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001885.

5. Nordstrom CH. Cerebral microdialysis in TBI: Limitations and possibilities. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(12):2275–2277. DOI: 10.1007/s00701-017-3339-1.
6. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch R, 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* 2018; DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30231-X.
7. Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, Rodríguez-Rodríguez A, El Rahal A, Quintana-Díaz M, et al. Combining H-FABP and GFAP increases the capacity to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PLOS ONE* 2018;13(7): DOI: 10.1371/journal.pone.0200394.
8. Papa L, Zonfrillo M, Ramírez J, Silvestri S, Giordano P, Braga CF, et al. Performance of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in children and youth with mild head trauma. *Acad Emerg Med* 2015;22(11):1274–1282. DOI: 10.1111/acem.12795.
9. Vos PE. Biomarkers of focal and diffuse traumatic brain injury. *Crit Care* 2011;15:183DOI: 10.1186/cc10290.
10. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels. *Acta Neurochir* 2016;159:209–225. DOI: 10.1007/s00701-016-3046-3.
11. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics. *Front Neurol* 2017;8:3000DOI: 10.3389/fneur.2017.00300.
12. Uden J, Ingebrigtsen T, Romner B, Scandinavian Neurotrauma C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med* 2013;11:50DOI: 10.1186/1741-7015-11-50.
13. Olivecrona Z, Koskinen L-OD. The release of S-100B and NSE in severe traumatic head injury is associated with APOE ε4. *Acta Neurochirurgica* 2012;154(4):675–680. DOI: 10.1007/s00701-012-1292-6.
14. Gordillo-Escobar E, Egea-Guerrero JJ, Rodríguez-Rodríguez A, Murrillo-Cabezas F. Utilidad de los biomarcadores en el pronóstico del traumatismo craneoencefálico grave. *Med Intensiva* 2016;40(2):105–112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.11.008>.
15. Muneer PMA, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol Neurobiol* 2015;51(3): DOI: 10.1007/s12035-014-8752-3.
16. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology* 2013;14–18. DOI: 10.3389/fneur.2013.00018.
17. Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, et al. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the impact outcome calculator. *J Neurotrauma* 2012;29(9):1770–1778. DOI: 10.1089/neu.2011.2127.
18. Takala RSK, Posti JP, Runtti H, et al. Glial fibrillary acidic protein and ubiquitin c-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurgery* 2016;87:8–20. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.066.
19. Olczak M, Niderla-Bielińska J, Kwiatkowska M, Samojłowicz D, Tarka S, Wierzba-Bobrowicz T. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic Science International* 2017;280:1–7. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.09.008.
20. Manivannan S, Makwana M, Ahmed AI, Zaben M. Profiling biomarkers of traumatic axonal injury: From mouse to man. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2018;171:6–20. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.05.017.
21. McCracken E, Hunter AJ, Patel S, Graham DI, Dewar D. Calpain activation and cytoskeletal protein breakdown in the corpus callosum of head-injured patients. *J Neurotrauma* 1999;16:749–6110. DOI: 10.1089/neu.1999.16.749.
22. Wang KK, Yang Z, Zhu T, Shi Y, Rubenstein R, Tyndall JA, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Molecular Diagn* 2018;18(2):165–180. DOI: 10.1080/14737159.2018.1428089.
23. Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, Buchfelder M, Brandner S. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;145:79–83. DOI: 10.1016/j.clin-neuro.2016.04.005.
24. Díaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin c-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *Abstract J Neurotrauma* 2014;31(1):19–25. DOI: 10.1089/neu.2013.3040.
25. Papa L, Robertson CS, Wang KKW, et al. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014;22(1):52–64. DOI: 10.1007/s12028-014-0028-2.
26. Espiga R, Vicente J, Poncela M, Malla E, Rubio M. Utilidad de la determinación de la proteína S-100β en el manejo del traumatismo craneoencefálico leve en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2011;23:15–21.
27. Ramezani F, Bahrami-Amiri A, Babahajian A, Shahsavari Nia K, Yousefifard M. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCHL1) in prediction of computed tomography findings in traumatic brain injury; a meta-analysis. *Emergency* 2018;6(1):e62.
28. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga C, et al. GFAP Out-Performs S100β in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma* 2014;31(22):1815–1822. DOI:10.1089/neu.2013.3245.
29. Business Wire a Berkshire Hathaway Company. FDA grants marketing authorization to banyan biomarkers for the first diagnostic blood test for traumatic brain injury [internet]. 2018 [citado 2020 Feb 19]. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20180214006251/en/FDA-Grants-Marketing-Authorization-Banyan-Biomarkers-Diagnostic>.
30. Banyan BTI. Brain Trauma Indicator for in vitro diagnostic use only. Banyan Biomarkers Inc. 2018 [1-39].
31. Mondello S, Muller U, Jeromin A, Streeter J, Hayes RL, Wang KK. Diagnóstico basado en sangre de lesiones cerebrales traumáticas. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2011;11(1):65–78. DOI: 10.1586/erm.10.104.
32. Rodríguez Sanjuán A, Cervera E, Valencia Villa G, Villalba Amarís PJ. Revisión de tema: Biomarcadores neuronales y gliales como estrategia de clasificación cuantitativa de la severidad del trauma craneoencefálico. *Salud Uninorte* 2016;32(2):302–318. DOI: 10.14482/sun.32.2.8835.
33. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 2008;12:198–204.
34. Lewis LM, Schloemann DT, Papa L, Fucetola RP. Utility of serum biomarkers in the diagnosis and stratification of mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med* 2017;24(6):710–720. DOI: 10.1111/acem.13174.
35. Welch REM, Lewis L, Ayaz S, Papa L, Millis S. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, and S100B Concentrations in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2017;34DOI: 10.1089/neu.2016.4772.
36. Hill-Pryor CWK, Papa L, López M, Méndez D, Lewis L. 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. *Am Med Assoc* 2016;73:551–560.