

# Implantación de biomarcadores para adecuación del manejo diagnóstico del traumatismo craneoencefálico leve en urgencias hospitalarias

Pilar María González Romero<sup>1</sup>, María Cecilia Martín Fernández de Basoa<sup>2</sup>, María Teresa Concepción Masip<sup>2</sup>

**INTRODUCCIÓN.** El uso de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 pueden mejorar la asistencia en urgencias hospitalarias del paciente con un traumatismo craneoencefálico (TCE) leve, reduciendo la realización de tomografías computarizadas de cráneo (TCc) y de los tiempos de asistencia.

**MATERIAL Y MÉTODO.** Estudio observacional retrospectivo sobre una muestra de conveniencia de pacientes mayores de 18 años atendidos en un servicio de urgencias hospitalarias, en las primeras 12 horas tras un TCE leve, entre diciembre del 2022 y febrero de 2024, y a los que se les solicitó los biomarcadores GFAP y UCH-L1 (marcadores de TBI). Como grupo control se utilizaron los pacientes atendidos en el mismo servicio y con el mismo diagnóstico, entre octubre 2021 y octubre 2022, periodo sin determinación de biomarcadores.

**RESULTADOS.** Se solicitaron 321 test de TBI, con resultado positivo en 214 pacientes. Se solicitó TCc a 199 de ellos, de los que el 86,43% resultaron normales. Se dejaron de realizar 92 TCc (28,67% de la serie). La sensibilidad y el valor predictivo negativo de los TBI fue del 100%. Los pacientes con TBI y TCc negativos, tras el informe de radiología, presentaron una estancia en urgencias inferior ( $3:27 \pm 03:32$  vs  $4:53 \pm 10:18$ ).

**CONCLUSIÓN.** Los TBI GFAP y UCH-L1 son en combinación un excelente biomarcador para descartar lesiones intracraneales en pacientes con TCE leve en las primeras 12 horas post-TCE. La implantación protocolizada de los TBI, mejora la eficiencia de la atención, evitando la exposición a dosis de radiación y optimizando recursos.

**Palabras clave:** Traumatismo craneoencefálico. Urgencias. Biomarcadores.

## Implementation of a protocol for emergency department use of biomarkers when managing the diagnosis of mild traumatic brain injury

**BACKGROUND.** Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) can be useful biomarkers during emergency department (ED) evaluation of patients with traumatic brain injury (TBI), helping to reduce the use of cranial computed tomography (cCT) while also shortening ED stays.

**MATERIAL AND METHODS.** Retrospective observational study of a convenience sample of patients over the age of 18 years attended in a hospital ED within 12 hours of a mild TBI between December 2022 and February 2024. We studied cases in which GFAP and UCH-L1 analyses had been ordered. Patients with TBI who were attended in the same hospital between October 2021 and October 2022, a period when we did not test for the biomarkers, served as a comparison group.

**RESULTS.** Of 321 tests performed in patients diagnosed with TBI during the study period, 214 were positive for the biomarkers. Of 199 cCT scans ordered, 86.43% were normal. Scans were not ordered for 92 patients (28.67%) with TBI. The sensitivity and negative predictive value of the biomarker results were both 100%. Among patients with negative cCT findings, the mean (SD) stay in the ED was shorter for patients with negative biomarker results (3 h and 27 min [3 h and 32 min]) than for those with positive results (4 h 53 min [10h 18 min]).

**CONCLUSIONS.** The TBI biomarkers GFAP and UCH-L1 used in combination are excellent for ruling out brain lesions in patients with mild injuries evaluated within 24 hours. A protocol for using these biomarkers improved the efficiency of ED care and reduced radiation exposure, while optimizing resource use.

**Keywords:** Traumatic brain injury. Emergency department. Biological markers.

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>Servicio de análisis Clínico, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

**Correspondencia:** Pilar María González Romero. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Ctra. Gral. del Rosario, 145, 38010 Tenerife, España.

**E-mail:** piluki1980@hotmail.com

**Información del artículo:** Recibido: 29-2-2024. Aceptado: 7-7-2024. Online: 26-7-2024.

**Editor responsable:** Guillermo Burillo-Putze.

## Introducción

El diagnóstico de lesión cerebral en el traumatismo craneoencefálico (TCE) leve (puntuación en la Escala de Coma de Glasgow –GCS– de 13 a 15, a los 30 minutos tras la lesión) es un desafío para el médico de urgencias, por la necesidad de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesiones intracraneales, que requieran actuaciones médicas y neuroquirúrgicas<sup>1-3</sup>.

Para ello, hasta el momento, la tomografía computarizada de cráneo (TCc) es la prueba estándar en la práctica clínica. Sin embargo, la TCc tiene un rendimiento diagnóstico limitado en el TCE leve, exponiendo a los pacientes a dosis de radiación innecesarias<sup>4</sup>, aumentando los tiempos de estancia en urgencias, la sobrecarga de trabajo para los servicios de radiología, lo que contribuye a la saturación de urgencias, y a la incertidumbre de los pacientes y sus familiares<sup>5</sup>.

Existen una serie de factores de riesgo en función de los antecedentes personales, circunstancias del traumatismo y exploración física, que obligan a descartar patología intracraneal tras el TCE leve<sup>6</sup>. Son factores de riesgo para lesión intracraneal tras sufrir un TCE leve: historia de coagulopatías o toma de anticoagulantes orales, epilepsia, antecedentes neuroquirúrgicos, etilismo crónico, edad mayor de 65 años y toma de antiagregantes. Las circunstancias del TCE incluyen a aquellos traumatismos producidos por mecanismos de alta energía. Finalmente, los síntomas que orientan a una posible lesión intracraneal son: amnesia del episodio, cefalea persistente que no cede con analgésicos, más de dos vómitos, crisis convulsivas, intoxicación alcohólica o por drogas, y disminución del GCS < 15 en las dos horas siguientes al TCE. Todo lo anterior sería criterio para solicitud de TCc urgente<sup>7,8</sup>.

Hasta el momento, a los pacientes con factores de riesgo, se les debe realizar un TCc de forma sistemática y en caso de que el TCc sea normal, deben permanecer en urgencias para observación neurológica entre 6 y 24 horas<sup>9</sup>. Aquellos pacientes con TCE leve que no cumplan criterios de TCc urgente, porque no presentan factores de riesgo, pero presenten alguna alteración clínica secundaria al traumatismo, deben permanecer en observación en urgencias al menos 6-12 horas<sup>9</sup>.

En la actualidad existen dos biomarcadores, la Proteína Ácida Fibrilal Glial (GFAP) y la Ubiquitina Carboxiterminal Hidrolasa L1 (UCH-L1), altamente sensibles y específicos para la detección de lesión cerebral<sup>10</sup>, que ayudan en la toma de decisiones en el TCE leve. El *Test de Traumatic Brain Injury* (TBI) es una interpretación semicuantitativa del resultado de 2 biomarcadores: GFAP y UCH-L1 y se considera positivo si GFAP  $\geq$  35 pg/ml y/o la Ubiquitina UCH-L1  $\geq$  400 pg/ml.

Utilizando las cinéticas complementarias de estas dos proteínas, se puede descartar la lesión cerebral en estos pacientes con una sensibilidad del 95,8% y un valor predictivo negativo del 99,3%<sup>11</sup>, reduciendo el número de TC. Además, este uso conjunto presenta una alta capacidad de discriminación entre los pacientes que pueden tener daño cerebral de los que no, con un área bajo la curva 0,94 (0,92-0,96)<sup>12</sup>. La determinación de estos biomarcadores de

daño cerebral se debe solicitar en las primeras 12 horas tras el traumatismo en pacientes mayores de 18 años con GCS 15 que presenten síntomas y/o factores de riesgo y en pacientes con GCS de 13 o 14. Un resultado negativo descarta lesión intracraneal, pudiendo ser dado el alta, si la situación clínica lo permite<sup>11</sup>.

El objetivo de este trabajo es evaluar la implantación en un servicio de urgencias de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 como estrategia de clasificación de la gravedad del TCE<sup>13</sup>, con el fin de conocer si su implantación mejora la atención en urgencias del paciente con TCE leve, en términos de reducción de tiempos asistenciales y reducción de TCc.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo sobre una muestra de conveniencia de pacientes mayores de 18 años que acudieron a urgencias de un hospital universitario, dentro de las primeras 12 horas tras haber sufrido un TCE leve (pérdida de conocimiento inferior 30 minutos, con GCS de 13 a 15), entre diciembre del 2022 y febrero de 2024, a los que se les solicitó los marcadores de TBI.

Se creó un protocolo de manejo del paciente con TCE leve, en el que según criterio médico, se solicitaba el test TBI en los pacientes que cumplían los criterios de inclusión anteriores, sin factores de riesgo para daño intracraneal secundario al TCE. Si el resultado del Test de TBI era positivo se solicitaba TCc y, en caso negativo, si la situación del paciente lo permitía podía ser dado de alta<sup>13</sup>.

Se determinaron las concentraciones de GFAP y UCH-L1 en el laboratorio de urgencias, mediante el analizador Alinity i, disponible las 24 horas del día. Se consideró un Test de TBI positivo, si GFAP  $\geq$  35 pg/mL y/o la Ubiquitina UCH-L1  $\geq$  400 pg/mL. Además de ofrecer el resultado positivo o negativo del test, el laboratorio informaba de los niveles de concentración de cada proteína siendo el intervalo analítico para la GFAP de 3,2 a 42.000 pg/mL y para la UCH-L1 de 18,3 a 25.000 pg/mL<sup>12</sup>.

Como grupo control se utilizaron los pacientes atendidos en urgencias del mismo hospital, con diagnóstico de TCE leve, entre Octubre 2021 y Octubre 2022.

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), hora de ingreso, causa del TCE, hora a la que se solicitó el test, hora en la que se obtuvo el resultado, resultados de test de TBI (positivo o negativo), concentraciones de las proteínas, resultado del TCc, hora de solicitud y hora del informe del TCc, y hora de alta. En el grupo control se analizaron datos demográficos y tiempo de estancia en urgencias.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, y la comparación entre grupos se realizó mediante la t de Student. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes, y la comparación entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba ji al cuadrado (o el test exacto de Fisher según procediera). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  o si el IC 95% de la OR excluía el valor 1. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS v21 (IBM, Rochester, Minnesota).

**Tabla 1.** Datos demográficos y estancia en urgencias

Grupo estudio	Casos n (%)	Realización de TCc n (%)	Edad Media (DE)	Sexo masculino N (%)	Tiempo de estancia Media (DE)	p (tiempos de estancia)
Total	321	214 (66,67)	57,74 ± 21,2	176 (54,82)	09:51 ± 14:41	p < 0,01
TBI+	214 (66,7)	199 (93)	64,26 ± 20,38	116 (54,2)	12:10 ± 17:22	p < 0,01
TBI-	107 (33,3)	15 (14)	44,71 ± 16,28	60 (56,07)	05:09 ± 03:46	p < 0,01
Grupo control	1.618	1.614 (99,75)	51,63 ± 30,81	866 (53,52)	08:42 ± 16:25	p < 0,01

TBI: Test de Traumatic Brain Injury; TCc: tomografía computerizada de cráneo; DE: desviación estándar.

**Tabla 2.** Sensibilidad y especificidad de los biomarcadores de TBI

Resultados TCc	Casos n (%)	Edad Media (DE)	Resultado TBI n (%)	Edad Media (DE)	Horas desde informe TC hasta alta Media (DE)	p (tiempos hasta el alta desde el informe TCc)
Total	214 (100)	64,26 ± 20,06	321 (100)	64,26 ± 20,06	06:55 ± 17:12	p < 0,01
TCc+	27(12,6)	61,88 ± 24,49	+ 27(100)	61,88 ± 24,49	21:26 ± 38:04	p < 0,01
TCc-	187(87,38)	64,68 ± 19,23	+ 172 (91,98) - 15 (8,02)	65,75 ± 19,17 52,8 ± 16,05	04:53 ± 10:18 03:27 ± 03:32	p < 0,01 p < 0,01

TCc: Tomografía computerizada de cráneo.

### Resultados

Se solicitaron 321 test de TBI (54,83% hombres con una edad media de 57,74 ± 21,2 años) (Tabla 1). La causa más frecuente de consulta por TCE leve fue la caída casual (52,02%), seguido del síncope (14,64%). Resultaron positivos a biomarcadores de TBI el 66.7%. Los pacientes con concentraciones de TBI más elevadas, precisaron intervención quirúrgica, si bien no se halló significación estadística entre los niveles de concentraciones y el riesgo de patología o complicación.

De los 107 pacientes con resultado negativo para TBI se realizó TCc por criterio facultativo a 15 pacientes (14%), con resultado de ausencia de lesión intracraneal. Sólo un paciente con de TBI negativos regresó a urgencias por cefalea, y tras realizarle TCc, no se objetivó lesión aguda.

De los 214 pacientes con resultado de TBI positivos, no se solicitó TCc a 15 (7%), por no considerarlo necesario el médico responsable. De los solicitados (199), 172 (86,43%) fueron TCc normales, 27 (13,56%) tenían TCc patológico, con lesión hemorrágica. De ellos, 3 (11,11%) correspondieron a pacientes que ni la historia clínica ni la exploración física eran indicativas de lesión intracraneal, siendo pacientes más jóvenes (29,6 ± 7,2 años) respecto a la media de la serie.

Se dejaron de realizar 92 TCc, un 28,67% de la serie en la práctica real, con una edad media de 43,39 ± 16,02 años, lo que supuso un ahorro económico de 12.328 euros (precio unitario del TCc 134 euros).

La estancia media hospitalaria en el grupo control fue de 8 horas, 42 minutos (SD 16:25), mientras que en el grupo de estudio fue de 9 horas, 51 minutos (SD 14:41), p < 0,01. La estancia media de los pacientes con TBI negativos fue de 5 horas y 9 minutos (SD 14:41), p < 0,01, siendo en el caso de los pacientes con TBI positivos de 12 horas, 10 minutos, p < 0,01. No hubo diferencias en la edad entre los grupos de estudio y control, si bien la edad media del grupo TBI positivo con respecto al de TBI nega-

tivos fue superior (64,26 ± 20,38 vs 44,71 ± 16,28; p < 0,01) (Tabla 1).

La sensibilidad y el valor predictivo negativo de los TBI fue del 100% (Tabla 2).

La edad media de los pacientes con TBI positivo y TC normal fue superior a los pacientes con TBI positivo y TC patológico (65,75 ± 19,17 vs 61,88 ± 24,49; p < 0,01). Los pacientes a los que se les realizó TBI y presentaron TCc negativo, una vez se informado éste, tuvieron una estancia en urgencias inferior (TC- y TB+ 4:53 ± 10:18; TC- y TBI- 3:27 ± 03:32) (Tabla 3).

### Discusión

La implantación de los marcadores de TBI GFAP y UCH-L1 ha mejorado la eficiencia de la atención a pacientes con TCE leve en nuestro hospital, disminuyendo el número de TCc respecto a la práctica clínica anterior en un 33,3% de forma global, y en un 86% en el caso de los pacientes con TBI negativos. Además del impacto económico, con el uso de TBI se consigue racionalizar el uso de la radiología, permitiendo una mayor eficiencia y disponibilidad de esta prueba de imagen en el servicio de urgencias.

El uso de los TBI también redujo la estancia en urgencias en 3 horas y 33 minutos, si bien observamos respecto al periodo anterior (grupo control) un incremento en la es-

**Tabla 3.** Características demográficas y de estancia en urgencias de los pacientes a los que se les realizó un TCc

Lesión presente en el TCc	SÍ	No	Total
<b>Biomarcadores de TBI</b>			
TBI+	27	172	199
TBI-	0	15	15
Total	27	187	204
S	E	VPP	VPN
100%	8,02%	13,57%	100%

E: especificidad; S: sensibilidad; TBI: Test de Traumatic Brain Injury; TCc: Tomografía craneal computerizada; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; DE: desviación estándar.

tenía global de la serie. Aunque no era el objetivo de este estudio, probablemente los factores que han incrementado las visitas a urgencias y la consiguiente saturación de estos servicios (incremento del número de visitas, mayor edad, fragilidad y pluripatología de los pacientes) no han sido ajenos a este trabajo<sup>14</sup>.

De los pacientes con TBI negativo ninguno presentó datos posteriores de daño intracraneal secundario al trauma, demostrando al igual que en estudios previos<sup>11,13,15</sup> la capacidad del test para descartar lesión cerebral. Sin embargo, se siguen realizando TCc en pacientes con TBI negativos, que finalmente no muestran daño intracraneal. Si bien el test presenta una elevada sensibilidad, cabe destacar aquí que siempre debe prevalecer la decisión del clínico que atiende al paciente sobre criterios analíticos. De hecho, se realizaron 15 TCc por criterio clínico, en contra de la teórica ausencia de indicación en base al resultado analítico.

Aunque el valor predictivo positivo del TBI es bajo, en nuestro estudio se observa la capacidad del TBI positivo de diagnosticar patología intracraneal, en los pacientes con TCE leve sin clínica, ni exploración neurológica que alertase de posible daño intracraneal (13,56%). Se evitó con ello que se fueran de alta sin realizarles un TCc. No obstante, el bajo número de casos TCc patológico impide hacer mayores análisis en este sentido.

La principal limitación de este trabajo ha sido la selec-

ción de casos, ya que se trata de una muestra de conveniencia y médico-dependiente, lo que implica un sesgo de selección. Tampoco el grupo control se ajustó por factores sociodemográficos, mecanismo lesional, etc.

Creemos necesario realizar estudios sobre el valor pronóstico según los niveles de los biomarcadores, ya que observamos que a mayor concentración del nivel de proteínas TBI GFAP y UCH-L1, en aquellos pacientes con TBI positivo, existía cierta tendencia a una mayor presencia de lesiones intracraneales y de complicaciones secundarias. Hasta el momento no están definidos los puntos de corte para menores de 18 años, que pudieran ser más bajos. Parece de interés en este rango etario, su uso como marcador para descartar lesión intracraneal y así evitar radiación innecesaria. Se precisan pues estudios para valorar su posible implementación en el paciente pediátrico y en el adolescente 15 a 18 años<sup>13</sup>.

Nuestro estudio demuestra que el uso de los biomarcadores disminuye el tiempo de observación posterior a su asistencia inicial en el servicio de urgencia, en pacientes con TBI negativos, con el consecuente ahorro de recursos, disminuyendo la ocupación de espacios, facilitando el confort del paciente y reduciendo su incertidumbre y la de sus familiares<sup>5</sup>. Esta disminución del tiempo de estancia en urgencias, nos permite por tanto optimizar el proceso asistencial urgente a nivel hospitalario.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## BIBLIOGRAFÍA

- McInnes K, Friesen CL, MacKenzie DE, Westwood DA, Boe SG. Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review. *PLoS One*. 2017;12:e0174847.
- Eme R. Neurobehavioral Outcomes of Mild Traumatic Brain Injury: A Mini Review. *Brain Sci*. 2017;7:46.
- Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queral A, Shah SB, et al. Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cell Mol Neurobiol*. 2017; 37: 571-85.
- Melnick ER, Szlezak CM, Bentley SK, Dziura JD, Kotlyar S, Post LA. CT overuse for mild traumatic brain injury. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2012;38:483-9.
- Brito-Brito PR, García-Tesouro E, Fernández-Gutiérrez DA, García-Hernández AM, Fernández-Gutiérrez R, Burillo-Putze G. Validación de la Escala de Incertidumbre ante la Enfermedad en pacientes y acompañantes que acuden a un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2018;30:105-14.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). Head injury: assessment and early management. (Consultado 15 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng232>.
- Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2015;314:2672-81.
- Sharif-Alhoseini M, Khodadadi H, Chardoli M, Rahimi-Movaghar V. Indications for brain computed tomography scan after minor head injury. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:472-6.
- Alted E, Díez, R, Domínguez JM, García R. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico leve en adultos. *Neurocirugía*. 2006;17:9-13.
- 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 Mol Diagn*. 2018;18:165-80.
- 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*. 2018 ;17:782-9.
- Díaz-Arrostia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, et al. Acute Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Relationship between Plasma Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein. *J Neurotrauma*. 2014;31:19-25.
- Temboury Ruiz F, Moya Torrecilla F, Arráez Sánchez MA, Arribas Gómez I, Vicente Bártulos A, Gallego España FJ, et al. Traumatismo craneoencefálico leve y biomarcadores de lesión cerebral aguda. *Rev Esp Urg Emerg*. 2024;3:32-6.
- Miró O, Jacob J, García-Lamberechts EJ, Piñera Salmerón P, Llorens P, Jiménez S, et al. Características sociodemográficas, funcionales y consumo de recursos de la población mayor atendida en los servicios de urgencias españoles: una aproximación desde la cohorte EDEN. *Emergencias*. 2022;34:418-27.
- Bazarian JJ, Welch RD, Caudle K, Jeffrey CA, Chen JY, Chandran R, et al. Accuracy of a rapid glial fibrillary acidic protein/ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 test for the prediction of intracranial injuries on head computed tomography after mild traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*. 2021;28:1308-17.