



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**"IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN
AMINOACÍDICO EN PACIENTES CON TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO (TCE): NIVELES PLASMÁTICOS DE
TAURINA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON TCE LEVE"**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. DANIELA MICHELL AGUIRRE GONZÁLEZ

TUTORES:
DR. EDUARDO CÁZARES RAMÍREZ
DRA. LILIANA CARMONA APARICIO

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. LUIS ANTONIO TRISTÁN LÓPEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO
EN PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE):
NIVELES PLASMÁTICOS DE TAURINA EN POBLACIÓN CON TCE
LEVE"**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



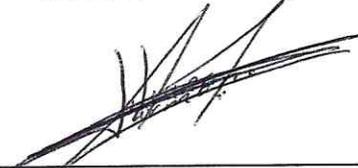
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



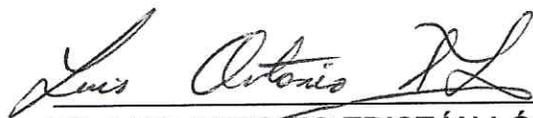
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. EDUARDO CÁZARES RAMÍREZ
TUTOR DE TESIS**



**DRA. LILIANA CARMONA APARICIO
CO-TUTOR DE TESIS**



**DR. LUIS ANTONIO TRISTÁN LÓPEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser extraordinarios en todo momento, por su amor, enseñanza y apoyo incondicional, por ser mi ejemplo de vida y fortaleza.

A Fred por compartir la vida conmigo por todo su amor y alegría.

A Sebastián, Valentina y Dany por complementar mi vida con la suya, porque me inspiran a dar lo mejor de mí todos los días.

A Pao, Katy y Peter por su amor y apoyo incondicional.

Al Dr. Eduardo Cázares por su enseñanza, apoyo y verdadera amistad cuando más lo he necesitado.

A la Dra. Lili Carmona por todo su apoyo, paciencia y enseñanza que dejan una huella en mi vida profesional y personal.

A mis pacientes por ser mis mejores maestros, por ellos estoy en este camino.

Se agradece el apoyo de los proyectos:

PROYECTO INP 030/2015 (PROGRAMA E022)
CONACyt No. 261721

I. ÍNDICE GENERAL	
RESUMEN	7
1. MARCO TEÓRICO	
1.1. Generalidades del Traumatismo Craneoencefálico (TCE)	9
1.1.1 Definición	9
1.1.2 Epidemiología	9
1.1.3 Etiología	10
1.1.4 Clasificación	11
1.1.5 Fisiopatología	13
1.1.6 Diagnóstico	14
1.1.7 Tratamiento	17
1.2 Generalidades de los sistemas de neurotransmisión aminoacídica en TCE	18
1.3 Generalidades de Taurina	19
1.3.1 Historia	19
1.3.2 Características Químicas	19
1.3.3 Síntesis	19
1.3.4 Propiedades Biológicas de la Taurina	20
1.3.5 Papel de la Taurina en procesos fisiopatológicos a nivel central y periférico	20
2. JUSTIFICACIÓN	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4. OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo General	23
4.2 Objetivos Específicos	23
5. DISEÑO DE ESTUDIO	23
6. MATERIAL Y MÉTODOS	23
6.1 Población en estudio	23
6.2 Criterios de selección	24
6.3 Procedimiento general	24
6.4 Variables	24
6.5 Procesamiento de las muestras biológicas	26
6.6 Cuantificación de aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAP)	26
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	27
8. RESULTADOS	27
8.1 Características clínico-terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE leve, en el periodo de estudio	27
8.2 Niveles plasmáticos de taurina en pacientes pediátricos con TCE leve, a diferentes tiempos de ocurrido el evento	30
9. DISCUSIÓN	31
10. CONCLUSIONES	36
11. REFERENCIAS	37
II. CUADROS	
Cuadro 1. Escala de Coma de Glasgow	11
Cuadro 2. Escala de Coma de Glasgow, adaptada a la edad pediátrica	12
Cuadro 3. Clasificación de TCE en base a los hallazgos tomográficos	12
Cuadro 4. Síntomas y signos asociados a TCE	15
Cuadro 5. Síntomas y signos asociados a TCE <2 años y > 2 años	15

Cuadro 6. Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE	17
Cuadro 7. Recomendaciones para observación domiciliaria después de un TCE	18
Cuadro 8. Características generales de las variables usadas en este estudio	25
Cuadro 9. Principales hallazgos en el estudio de taurina en el TCE	35
III. FIGURAS	
Figura 1. Algoritmo para decisión sobre TAC craneal en ≤ 2 años con Glasgow 14-15 después de TCE	16
Figura 2. Algoritmo para decisión de TAC craneal en > 2 años con Glasgow 14-15 después de TCE	16
Figura 3. Biosíntesis de Taurina	20
IV. GRÁFICOS	
Gráfico 1. Género del Paciente	27
Gráfico 2. Escala de Coma de Glasgow	28
Gráfico 3. Distribución por Grupo etario	28
Gráfico 4. Sitio del TCE	29
Gráfico 5. Manifestaciones clínicas	29
Gráfico 6. Concentraciones plasmáticas de taurina en población pediátrica control y con TCE leve.	31
V. TABLAS	
Tabla 1. Hallazgo por TC y relación clínica en pacientes pediátricos con TCE leve	30

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach	Acetilcolina
AMPA	Ácido α -amino -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ATP	Trifosfato de adenosina
ECG	Escala de coma de Glasgow
EEG	Electroencefalograma
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular
TNF- alfa	Factor de necrosis tumoral alfa
Hrs	Horas
IFN- γ	Interferón Gamma
Ino	Inositol
INP	Instituto Nacional de Pediatría
IUPAC	"International Union of Pure and Applied Chemistry"
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
NMDA	Ácido N-metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PECARN	"Pediatric Emergency Care Applied Research Network"
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía Axial Computarizada
Tau	Taurina
TCE	Traumatismo Craneoencefálico

RESUMEN

El Traumatismo Craneoencefálico (TCE) es cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica y es la causa más frecuente de muerte y de incapacidad en la edad pediátrica. La morbilidad y la mortalidad por traumatismo sobrepasan las de todas las enfermedades importantes en niños y adultos jóvenes. En 85% de los incidentes traumáticos en niños intervienen lesiones craneoencefálicas, las cuales son responsables de las secuelas más graves, donde en base a la gravedad del traumatismo se puede desarrollar discapacidad permanente, así como secuelas motrices y cognitivas a largo plazo. Dentro de los mecanismos presentes en el daño neurológico inducido por el TCE, la taurina posee propiedades citoprotectoras a través de sus acciones como neurotransmisor, neuromodulador, osmorregulador, modulador de la homeostasis del calcio intracelular, antioxidante, estabilizador de membrana y factor anti-inflamatorio. La liberación compensatoria de la taurina es un importante mecanismo protector para prevenir lisis celular debido al incremento excesivo en el volumen celular causado por la excitotoxicidad mediada por glutamato, el cual está presente como parte de los mecanismos de daño posterior al TCE. Se sabe que el periodo de tiempo que existe entre el daño primario y el secundario en un paciente con TCE puede ofrecer una valiosa oportunidad para el tratamiento oportuno y evitar complicaciones. El tener marcadores bioquímicos que se presenten previos a las manifestaciones clínicas darían ventaja en dichas intervenciones, por lo que la búsqueda de sustancias químicas de detección en sangre periférica se ha vuelto relevante. Una de estas sustancias es la taurina, la cual existe evidencia de su participación en edema cerebral, sin embargo, hasta el momento se desconoce su papel en los procesos de TCE leve en población pediátrica.

OBJETIVO GENERAL: Determinar los niveles de taurina presentes en plasma, de pacientes pediátricos con TCE leve, durante 28 días de haberse producido el evento.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, donde los criterios de inclusión fueron pacientes pediátricos sin patología neurológica previa (1 día 18 años), con diagnóstico de ingreso de TCE leve, con firma de consentimiento. Los pacientes fueron monitoreados clínica y bioquímicamente hasta los 28 días donde se les tomo una muestra sanguínea la cuál fue procesada para obtener el plasma, y así cuantificar la taurina por cromatografía de líquidos de alta resolución. Para la validación y consistencia de la información se realizó la revisión de los datos, verificando toda consistencia directamente con el formato de registro, así como de las notas médicas de ingreso del paciente reclutado. La descripción de la información se realizó en función del tipo de variables. Para las variables

cualitativas se reportó el valor observado y la proporción correspondiente. Para las variables cuantitativas se reportaron las estimaciones referidas a la media aritmética y el porcentaje de presencia.

RESULTADOS:

La población estudiada se refirió a 36 pacientes con TCE leve, previamente sanos, atendidos en el Departamento de Urgencias del INP, seguidos de forma longitudinal, donde el 69% son pacientes pediátricos sexo masculino, con predominio en el rango de 2 a 6 años (66%), como principal mecanismo del traumatismo, la caída (80%), en el hogar (53%), y en general con características similares a otras series. Con respecto a las concentraciones de Taurina, se encontró una disminución significativa ($p < 0.05$), a partir de las 3 hrs, con una disminución máxima a las 12 hrs y una tendencia a incrementar a partir del primer día.

CONCLUSIONES: La población estudiada con TCE leve presenta características clínicas similares a otros estudios donde los niveles plasmáticos de taurina disminuyeron con respecto al grupo control en los tiempos de estudio, aunque se observó una tendencia a incrementar a partir de las 24 hrs, pero al cabo de los 28 días no llegó a los niveles encontrados en el grupo control. Se necesitan estudios posteriores para definir la relevancia de la taurina como biomarcador en TCE leve.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades del Traumatismo Craneoencefálico (TCE)

1.1.1. Definición

El Traumatismo Craneoencefálico (TCE) es cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica. Esta definición incluye a todas aquellas causas externas que pueden provocar conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro, cerebelo y tallo encefálico hasta el nivel de la primera vértebra cervical (Arguello, 2018). El Traumatismo Craneoencefálico (TCE) es la consecuencia de la acción de fuerzas externas, de diverso tipo especialmente mecánicas, sobre la cabeza, con potencial capacidad de lesión del cráneo y/o de su contenido. Con frecuencia, el riesgo de lesión se extiende a las estructuras cervicales (Hernández, 2019).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

El TCE es la causa más frecuente de muerte y de incapacidad en la edad pediátrica. La morbilidad y la mortalidad por traumatismo sobrepasan las de todas las enfermedades importantes en niños y adultos jóvenes. En 85% de los incidentes traumáticos en niños intervienen lesiones craneoencefálicas, las cuales son responsables de las secuelas más graves (Vázquez-Solís y cols., 2013). En nuestro país, los accidentes en general constituyen la tercera causa de muerte en niños menores de un año de vida, y la primera en personas de 1 a 18 años de edad, en el caso de accidentes de tránsito (14.9 por cada 100 mil habitantes en el año 2001) (Bejarano y cols., 2008). La incidencia del TCE pediátrico en países desarrollados es de 200 casos por 100 000 habitantes, entre los cuales 7% se considera grave, con una mortalidad cercana a 30% e incidencia de secuelas de 40% (Vázquez-Solís y cols., 2013; Delgado, 2011).

La incidencia de TCE por edad es bimodal, con un pico en los dos primeros años y otro en la pubertad. (Hernández, 2019) Donde el TCE grave corresponde a un 10 a 15%, y entre 33 y 50% fallecen, algunos de los sobrevivientes desarrollan discapacidad permanente, mientras que aquellos con TCE leve o moderado tienen riesgo de secuelas motrices y cognitivas a largo plazo (Vázquez-Solís y cols., 2013). Se ha descrito que sólo 37% de los niños es llevado a recibir atención médica después de 24 horas de ocurrido el traumatismo. La causa principal del TCE, en menores de 5 años son las caídas, aunque en lactantes, se debe valorar la posibilidad de maltrato como causa de TCE, mientras en los primeros años de la adolescencia, aumentan los relacionados con prácticas deportivas y vehículos de motor (Hernández, 2019).

Dentro del hogar las caídas representan un importante porcentaje (37%), entre las que destacan las caídas de la cama, de escaleras y azoteas. Son frecuentes las colisiones con objetos estacionarios en los niños que gatean, así como los traumatismos ocasionados por el uso de vehículos montables de juguete y andaderas (García y cols., 2003).

Las lesiones más frecuentes secundarias a traumatismo craneal en niños son las fracturas, principalmente en menores de 12 meses de edad. En los niños mayores de 12 años con trauma craneal grave, las fracturas se presentan en 43% de los casos, la hemorragia subaracnoidea en 58%; el daño cerebral difuso, la contusión y el edema en 43%. El TCE puede suceder en diversas circunstancias tales como la vía pública por cualquier vehículo en movimiento, uso incorrecto de las medidas de seguridad dentro del auto, en patios de recreo, práctica de deportes y montar en bicicleta sin el uso de casco protector, entre otros (García y cols., 2003).

Aguilar-Girón (2014) reportó que aproximadamente el 65% corresponde al género masculino y 35% femenino, donde el grupo etario predominante fueron los escolares con 31%; con respecto a la gravedad del TCE, se reportó TCE leve (50%), grave (37%) y finalmente moderado (13%) (Aguilar-Girón, 2014). La mayoría de los TCE son leves y más frecuentes en varones que en mujeres, en proporción de 2-3 varones por cada mujer, niños menores de 1 año poseen doble morbilidad, que los niños entre 1 y 6 años y triple que los 6 y 12 años, se observan picos de mayor incidencia en menores de 5 años y adolescentes (Acosta-Bastidas y cols., 2017).

1.1.3 ETIOLOGIA

Las principales causas del TCE en edad pediátrica fueron accidentes en casa (61%), accidentes en vehículos de motor (14%), atropellamiento (9%), accidentes en actividades de recreación (6%), Síndrome de niño sacudido (3%) y otras (6%) (Aguilar-Girón, 2014). Dentro del hogar, las caídas representan el 37% de los casos y de éstas, las causas principales son caída de la cama, escaleras y de la azotea (Acosta-Bastidas y cols., 2017).

Los mecanismos de lesión varían por grupo etario; en preescolares, las principales causas son caídas o maltrato, en los escolares, los accidentes vehiculares como peatones (atropellamiento) y las caídas. En los adolescentes los accidentes automovilísticos como ocupantes del vehículo, durante su práctica deportiva o víctimas de asaltos (Olivar-López y cols., 2011).

1.1.4 CLASIFICACIÓN

La Escala de Coma de Glasgow (ECG) se basa en evaluar el compromiso neurológico. Esta escala tiene 3 componentes: el área motora, el área verbal y la respuesta a la apertura ocular, con un puntaje mínimo de 3 y máximo de 15 (Cuadro 1).

Cuadro 1: Escala de Coma de Glasgow (Tomado: De la Torre-Gómez y cols., 2014).

Escala de coma de Glasgow	Modificación para Lactantes
Respuesta con apertura ocular (1-4 puntos)	Respuesta con apertura ocular (1-4 puntos)
4. Espontánea	4. Espontánea
3. A la voz	3. Con estímulo verbal
2. Al estímulo doloroso	2. Con estímulo doloroso
1. Sin respuesta	1. Sin respuesta
Respuesta verbal (1-5 puntos)	Respuesta verbal (1-5 puntos)
5. Orientada	5. Balbuceo y/o sonrío
4. Confusa	4. Llanto continuo e irritable
3. Palabras inapropiadas	3. Llanto con estímulo doloroso
2. Sonidos incomprensibles	2. Quejido con estímulo doloroso
1. Sin respuesta	1. Sin respuesta
Respuesta Motora (1-6 puntos)	Respuesta Motora (1-6 puntos)
6. Espontánea normal	6. Movimientos espontáneos intencionados
5. Localiza al tacto	5. Movimientos de retirada al estímulo táctil
4. Localiza al dolor	4. Movimientos de retirada al estímulo
3. Decorticación	3. Flexión anormal (rigidez de decorticación)
2. Descerebración	2. Extensión anormal (rigidez de descerebración)
1. Sin respuesta	1. Sin respuesta

Aunque esta escala inicialmente se elaboró para población adulta, actualmente existe una escala modificada para lactantes (Cuadro 2) (De la Torre-Gómez y cols., 2014). De acuerdo al puntaje evaluado en el paciente, puede clasificarse como: 1. TCE leve con un Glasgow inicial de 13-15 puntos; 2. TCE moderado con un Glasgow es de 9 a 12 puntos; 3. TCE grave con un Glasgow igual o menor a 8 puntos.

La ECG es una escala de amplio uso debido a que es fácil de aplicar, esto permite el registro de la evolución del nivel de conciencia. No obstante, su utilidad tiene importantes limitaciones y su capacidad de predicción pronóstica es discutida, esto debido a su relativa objetividad. Existen varias clasificaciones para el TCE, entre ellas una importante que implica estudio de imagen, que es la propuesta por Lawrence Marshall, pues utiliza un sistema de clasificación para los hallazgos tomográficos y tiene valor predictivo cuando se aplica en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico grave (Cuadro 3) (De la Torre-Gómez y cols., 2014).

Cuadro 2: Escala de Coma de Glasgow, adaptada a la edad pediátrica.

	Puntuación	Mayor de 1 año	Menor de 1 año	
Apertura Ocular	4	Espontánea	Espontánea	
	3	Respuesta a las órdenes	Respuesta a la voz	
	2	Respuesta a dolor	Respuesta a dolor	
	1	Sin respuesta	Sin respuesta	
	Puntuación	Mayor de 1 año	Menor de 1 año	
Respuesta Motora	6	Obedece órdenes	Movimientos espontáneos	
	5	Localiza el dolor	Se retira al contacto	
	4	Se retira al dolor	Se retira al dolor	
	3	Flexión al dolor	Flexión al dolor	
	2	Extensión al dolor	Extensión al dolor	
	1	Sin respuesta	Sin respuesta	
	Puntuación	Mayor de 5 años	2 a 5 años	Menor de 2 años
Respuesta Verbal	5	Orientado	Palabras adecuadas	Sonríe, balbucea
	4	Confuso	Palabras inadecuadas	Llanto inconsolable
	3	Palabras inadecuadas	Llora o grita	Llora ante el dolor
	2	Sonidos incomprensibles	Gruñe	Se queja ante el dolor
	1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

Cuadro 3: Clasificación TCE en base a los hallazgos tomográficos (Tomado: De la Torre-Gómez y cols., 2014).

Categoría	Definición
Lesión Difusa I	Sin evidencia de patología en la TC.
Lesión Difusa II	Cisternas Visibles, con desplazamiento de la línea media 0-5mm y/o lesiones densas presentes Lesión hiperdensa o mixta <25ml Fragmentos óseos o cuerpo extraño presente.
Lesión Difusa III	Cisternas comprimidas o ausentes con desplazamiento de la línea media de 0-5mm, lesiones isodensas o mixtas en un volumen de <25ml.
Lesión Difusa IV	Desplazamiento de la línea media mayor de 5mm sin evidencia franca de lesiones en un volumen de > 25ml.
Tomado y modificado de Marshall L, et al. Neurosurg 1991; 75: 14-20	

Además, por tipo de traumatismo que originó la lesión, este puede ser: cerrado, penetrante, por aplastamiento o explosión (Menon y cols, 2010).

1.1.5 FISIOPATOLOGÍA

Los principales mecanismos de la cinética del trauma son referidos al impacto de un objeto en movimiento contra la cabeza en reposo, el impacto de la cabeza en movimiento contra un objeto en reposo y el impacto del cráneo con movimiento en rotación, donde éste es el responsable de las lesiones más graves y difusas del cerebro (Oliva-Meza Hernández y Maya Bautista, 2016). Independientemente del trauma directo, el daño cerebral inicial puede ser ocasionado por un proceso de aceleración, desaceleración o fuerzas rotacionales. Esta cascada de eventos dirige la fuerza de la inercia al tejido cerebral y las células. En las teorías de la biomecánica se han descrito históricamente dos fenómenos de inercia: la aceleración lineal y movimiento cefálico rotacional. Se piensa que las fuerzas de aceleración lineal producen lesiones superficiales y los movimientos rotacionales expliquen lesiones cerebrales más profundas (De la Torre-Gómez y cols., 2014).

La lesión cerebral causada por un traumatismo se divide clásicamente en: 1. Lesión cerebral primaria: se define como la interrupción del tejido cerebral, resultado directo del trauma en la corteza o por movimientos de aceleración-desaceleración del cerebro dentro del cráneo, seguido de lesiones focales (únicas o múltiples, unilaterales o bilaterales) que lesionan la barrera hematoencefálica. Entre los tipos de lesión primaria se encuentran: contusión, laceración del cuero cabelludo, fractura de cráneo, conmoción cerebral, contusión y laceración cerebral, hemorragia cerebral (epidural, subdural, subaracnoidea, intraparenquimatosa) (Oliva-Meza Hernández y Maya Bautista, 2016). Este daño directo ocasionado sobre el cráneo, el tejido encefálico, los vasos sanguíneos, etc., ocurre inmediatamente después del evento traumático y es de difícil o imposible prevención, una vez que el mismo se ha producido. A su vez, este daño primario inicia un proceso de cambios celulares complejos, con liberación de mediadores inflamatorios y neuroquímicos, que van a culminar, tras un intervalo variable (entre horas y semanas) y con una intensidad igualmente variable, con una serie de hechos nocivos, que incluyen: alteración de la perfusión cerebral (con posible pérdida de la autorregulación), hipoxia, daño axonal, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema, estrés oxidante, liberación de neurotransmisores excitadores y aumento de la presión intracraneal, que

incrementan el daño original (Hernández, 2019). 2. Lesión cerebral secundaria: se refiere a la lesión subsiguiente de las células cerebrales no dañadas por el evento traumático inicial que se manifiestan posterior al trauma. Entre estas lesiones se encuentran: hipoxia, hipoperfusión, daño citotóxico, estrés oxidante, y daño metabólico (Oliva-Meza Hernández y Maya Bautista, 2016). El daño neuronal inicial desencadena una serie de alteraciones anatómicas, celulares y moleculares que perpetúan el daño. Las principales alteraciones son la disrupción de la microvasculatura, ruptura de la barrera hematoencefálica por inflamación de los podocitos astrocitarios, proliferación de astrocitos (astrogliosis) con la consiguiente captación reversa de glutamato que determina despolarización neuronal mediante mecanismos de excito-toxicidad y alteración de la entrada de calcio intracelular, el cual es el desencadenante inicial de una serie de cascadas moleculares que resultan en disfunción y/o muerte neuronal y desconexión neuronal tardía (Oliva-Meza Hernández y Maya Bautista, 2016).

La entrada de calcio en las neuronas se da a través de la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) por glutamato, lo que provocará excitotoxicidad y estrés oxidante generando la producción de radicales libres, disfunción mitocondrial con falla en los mecanismos de generación de energía trifosfato de adenosina (ATP) y modificaciones en los receptores postsinápticos. La acumulación de calcio dentro de los axones provoca degradación de proteínas, lo que determinará la desconexión axonal. Las células inflamatorias también regulan el daño en la lesión secundaria al aumentar las citocinas proinflamatorias como leucotrienos e interleucinas que contribuyen a la activación de cascadas de muerte celular o modificaciones de receptores postsinápticos (Oliva-Meza Hernández y Maya Bautista, 2016).

1.1.6 DIAGNÓSTICO

La anamnesis debe registrar, al menos: la edad del paciente; lugar del traumatismo y tiempo transcurrido desde el mismo; mecanismo del traumatismo (los considerados de elevada energía nos obligarán a decisiones menos conservadoras); y síntomas asociados, en especial, si hubo pérdida de conciencia y duración de la misma. Una historia poco consistente o incongruente debe ponernos en la pista de posible maltrato, especialmente en los menores de dos años (Hernández, 2019).

Cuadro 4: Síntomas y signos asociados a TCE.

- Amnesia	- Vómitos
- Cefalea	- Crisis Convulsivas
- Agitación	- Equimosis y hematomas
- Somnolencia	- Fracturas
- Pérdida de conciencia	- Otorragia-hemotímpano
Signos de fractura de base de cráneo	
- Equimosis retroauricular (signo Battle)	
- Equimosis periorbitaria (ojos de mapache)	
- Salida de LCR por nariz u oídos (oto-rino-licuorrea)	
- Otorragia o hemotímpano	
- Parálisis facial	

Cuadro 5: Síntomas y signos asociados a TCE.

< 2 años	>2 años
- Glasgow < 15	- Glasgow <15
- Estado mental alterado	- Estado mental alterado
- Fractura craneal palpable	- Signos de fractura de base
- Hematoma parietal, occipital o temporal (no frontal)	- Cefalea importante
- Pérdida de consciencia >5s	- Historia de pérdida de consciencia
- Mecanismo traumático de alta energía	- Mecanismo traumático de alta energía
- No "está normal" según los padres	- Historia de vómitos postraumáticos

En los últimos años, el interés se ha centrado en las pautas de actuación ante los TCE considerados leves que son, con diferencia, los más frecuentes y en los que la valoración inicial y la toma de decisiones pueden presentar más dudas. En este sentido, el trabajo más relevante es el publicado en 2009, por la "Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN)". Este estudio establece el concepto de TCE clínicamente importante, que sería aquél que cumple alguno de los siguientes criterios: provoca la muerte del paciente; requiere una intervención neuroquirúrgica de cualquier tipo (incluido implantar un monitor de presión intracraneal); provoca la necesidad de intubación durante más de 24 horas o necesita al menos, dos noches de hospitalización y presenta algún tipo de lesión traumática en la TAC. El análisis propone 2 conjuntos de datos para mayores y menores de 2 años (Cuadro 5), así como 2 Algoritmos (Figura 1 y 2) (Hernández, 2019).

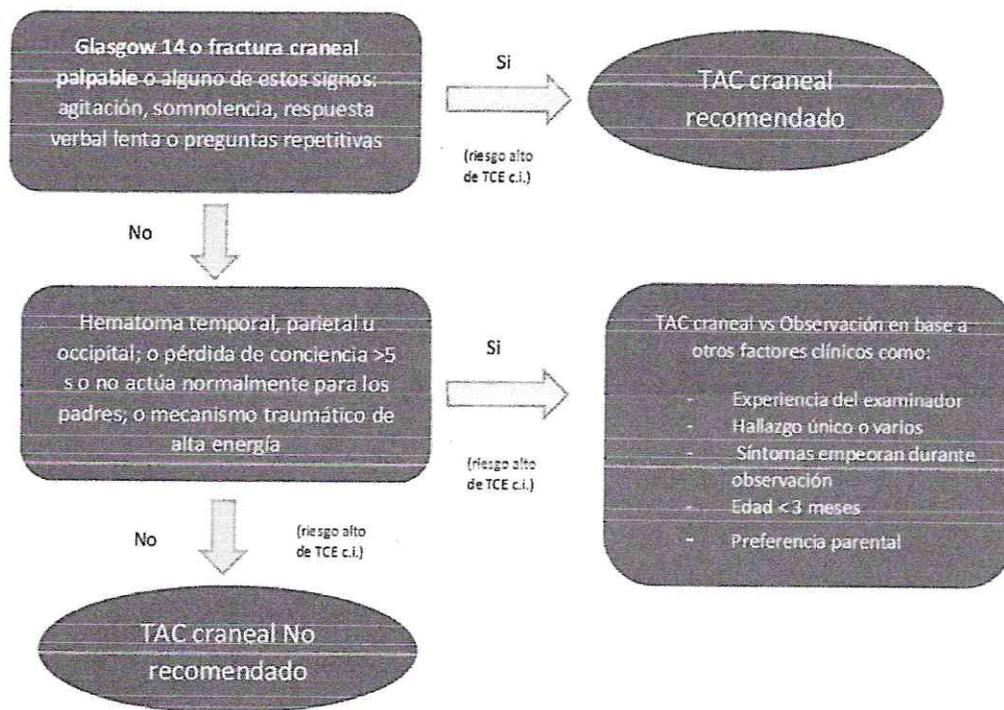


Figura 1. Algoritmo para decisión sobre TAC craneal en ≤ 2 años con Glasgow 14-15 después de TCE.

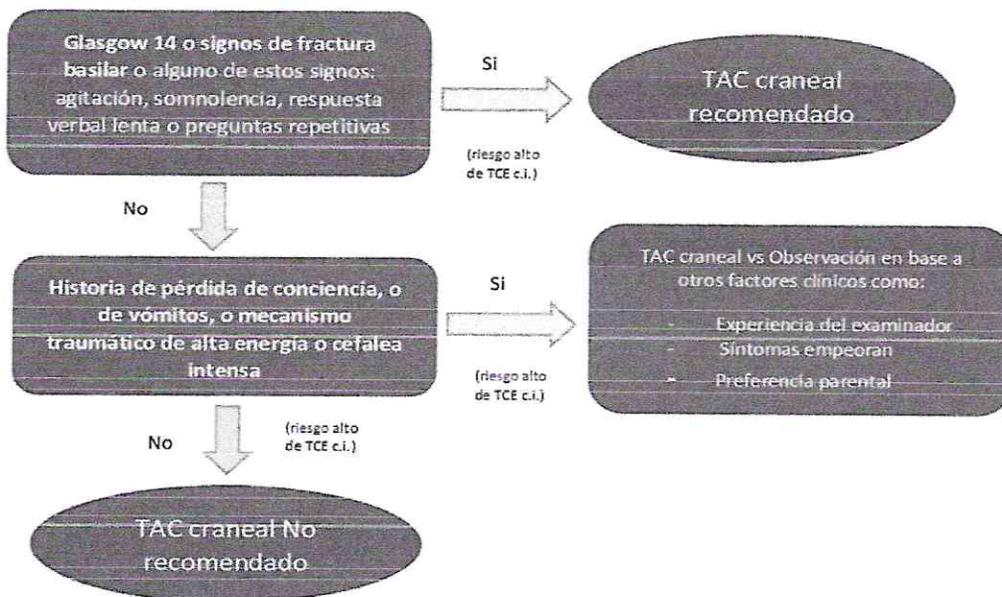


Fig 2. Algoritmo para decisión de TAC craneal en > 2 años con Glasgow 14-15 después de TCE.

B. Exámenes Complementarios:

1. TAC: Es el método de elección, pero tiene indicaciones precisas y no está exenta de riesgos. Es una prueba sensible y específica para fracturas y lesiones intracraneales.
2. Radiografía simple de cráneo: Solo permite observar lesiones óseas (fracturas), por lo que su indicación es cuestionada.
3. Resonancia Magnética, AngioTAC y AngioResonancia: Tienen indicaciones precisas como Lesiones medulares no observadas por TAC, lesiones vasculares por traumatismo penetrantes, pero son extremadamente raras.
4. Ultrasonido Transfontanelar: En lactantes con fontanela abierta, puede ser útil, es rápida y no precisa sedación, pero la ventana de exploración es limitada, por lo que no siempre permite una correcta valoración de todas las estructuras intracraneales. No obstante, nos puede permitir detectar de forma precoz algunas lesiones hemorrágicas (Hernández, 2019).

1.1.7 TRATAMIENTO

Las recomendaciones para evitar el TCE están orientadas al uso de manera rutinaria de las siguientes medidas:

1. Utilizar de manera apropiada las sillas para transportar a los niños en auto, así como el uso de asientos elevados y apropiados para la edad y el peso del niño.
2. La posición correcta de las sillas de carro para bebés en el asiento trasero orientados de espaldas hacia el conductor.
3. El uso de cascos al montar la bicicleta, patineta, patines y otras actividades deportivas con un riesgo significativo de trauma de cráneo incluyendo deportes de contacto (De la Torre-Gómez y cols., 2014).

Por otra parte, el tratamiento del TCE es multidisciplinario e incluye una valoración y tratamiento de rehabilitación si así lo requiere el paciente, las principales indicaciones dependiendo del grado de TCE se describe de forma general en el cuadro 6 (OMS, 2008).

Cuadro 6: Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE (Olivar López, y cols., 2011).

LEVE	Vigilancia y Analgesia.
MODERADO	Hospitalización, tratamiento farmacológico, valorar tratamiento quirúrgico.
GRAVE	

En los traumatismos leves con bajo riesgo, se informará a los adultos responsables del resultado de la valoración y se les entregará por escrito las recomendaciones de observación y vigilancia domiciliaria (Cuadro 7), con los signos de alerta que deben motivar una nueva consulta. En los casos de sospecha de maltrato, se recomienda siempre el ingreso hospitalario (Hernández, 2019).

Cuadro 7: Recomendaciones para observación domiciliaria después de un TCE (Hernández, 2019).

- El niño debe ser vigilado por una persona responsable, al menos, durante las 24 horas siguientes, por si se detecta algún problema.
- Debe acudir de nuevo al hospital para ser reevaluado, si observa alguna de las siguientes alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza intenso o progresivo • Comportamiento anormal: confuso, irritabilidad inconsolable, somnoliento con dificultad para respirar • Vómitos • Movimientos anormales, dificultad para caminar, pérdida de fuerza en alguna extremidad • Alteraciones en la visión, pupilas de tamaño diferente • Salida de líquido o sangre por la nariz o los oídos.
- Puede dejarle dormir, pero debe despertarle cada 2 a 4 horas y comprobar brevemente sus reacciones.
- Puede tratar el dolor de cabeza con paracetamol o ibuprofeno a las dosis habituales.

En el TCE moderado y grave el tratamiento inicial va dirigido al sostén de la vía aérea, con un protocolo de asistencia ventilatoria para establecer el tratamiento definitivo ya sea quirúrgico o médico (Olivar López y cols., 2011). El manejo es diverso, desde neuro monitoreo, manejo de hipertensión intracraneal, sedación y analgesia; terapia hiperosmolar, profilaxis anticonvulsiva, hipotermia, hiperventilación, corticoesteroides, coma barbitúrico; así como quirúrgico (craniectomía descompresiva; De la Torre-Gómez y cols., 2014).

1.2 Generalidades de los sistemas de neurotransmisión aminoacídica en TCE

El concepto de transmisor químico surge en los años 30, cuando Otto Loewi demostró la liberación de acetilcolina (ACh), a partir de las terminales del nervio vago en el corazón de rana, y Henry Dale publicó su trabajo sobre transmisión colinérgica y adrenérgica (Schwartz y cols., 2001).

Un neurotransmisor es una sustancia liberada por una neurona en la sinapsis, que afecta de forma específica a una célula postsináptica, sea una neurona o un órgano efector, como una

célula muscular o una glándula. Los neurotransmisores son sustancias de bajo peso molecular, que tienen como características: 1. Debe ser sintetizada en la neurona; 2. Debe estar presente en la terminal presináptica y se libera en cantidad suficiente como para ejercer una acción definida en la neurona postsináptica u órgano efector; 3. De administrarse de forma exógena, dependiendo de las concentraciones, imita la acción del transmisor de liberación endógena (por ejemplo, activa los mismos canales iónicos o vía de segundo mensajero en la célula postsináptica); 4. Existe un mecanismo específico para eliminarla de su lugar de acción (la hendidura sináptica; Schwartz y cols., 2001).

1.3 Generalidades de Taurina

1.3.1 Historia

Taurina proviene del latín "*taurus*", este compuesto químico fue aislado de la bilis del toro, cuyo nombre químico de acuerdo a la "International Union of Pure and Applied Chemistry, (IUPAC)" es ácido 2-aminoetanosulfónico, un derivado de la cisteína con un grupo tiol en el extremo opuesto al grupo amino. La taurina es ubicua en la naturaleza, su distribución es un tanto desigual en los diferentes organismos biológicos, ya que se encuentra en muy alta cantidad en algunas células y fluidos biológicos del reino animal y en mucho menor cantidad en especies del reino vegetal. Desde un punto bioquímico y nutricional su rol ha llegado a ser conocido en mayor propiedad en este último tiempo. Además, ha sido usada en muchos estudios clínicos para tratar varias condiciones patológicas como la hipertensión, diabetes mellitus y en falla cardíaca. (Cañas P., 2002)

1.3.2 Características químicas

La taurina es un aminoácido, que en la naturaleza se presenta en su forma neutra (zwitterion), donde su pKa tanto para el grupo ácido (SO_3), como el grupo amino (NH_3) es similar a los fosfolípidos de membrana. La taurina participa en las propiedades de la membrana, como la fluidez, la capacidad de transporte de algunos iones y la regulación de la actividad de algunas enzimas enlazadas a la membrana, así como en la estabilización del potencial de la membrana y el pH intracelular (Cañas P., 2002).

1.3.3 Síntesis

La taurina se sintetiza en las células a partir del aminoácido azufrado metionina, en una ruta metabólica en la que participan una serie de moléculas azufradas y donde ocurren reacciones de demetilación, decarboxilación y oxidación. En su ruta de biosíntesis, la enzima

cisteinosulfínico decarboxilasa transforma el ácido cisteíno sulfínico en hipotaurina, etapa limitante en tejidos de relevancia en el hígado y en el cerebro durante el desarrollo (Cañas P., 2002).

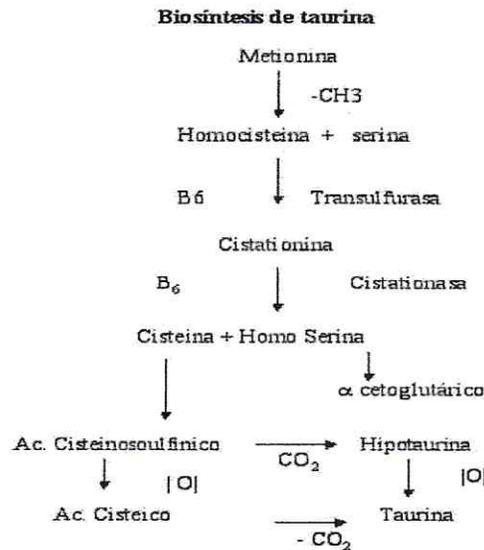


Figura 3. Biosíntesis de Taurina.

1.3.4 Propiedades biológicas de la Taurina

La taurina es el mayor amino ácido-beta intracelular libre presente en la mayoría de los tejidos de mamíferos, desde la 1920, se han estudiado sus propiedades biológicas, donde se le atribuyen la capacidad de citoprotección, como neurotransmisor, neuromodulador, osmorregulador, modulador de la homeostasis del calcio intracelular, antioxidante, estabilizador de membrana y factor antiinflamatorio (Huxtable, 1992; El Idrissi 2008; Sun Ming y cols., 2014).

1.3.5 Papel de la Taurina en procesos fisiopatológicos a nivel central y periférico: participación en TCE

La taurina por sus diversas propiedades biológicas participa en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Desde la década de los 60's, se evidenció el posible papel de taurina en los procesos de daños en sistema nervioso, donde en pacientes con parálisis cerebral se reportaron concentraciones anormales de aminoácidos azufrados como es el caso de este aminoácido (Gordon y Wilson, 1963).

Actualmente, la evidencia experimental en estudios *in vivo* e *in vitro*, indican que la taurina participa como:

1. Protector para prevenir lisis celular debido al incremento excesivo en el volumen celular causado por la excitotoxicidad mediada por glutamato, por lo que las concentraciones incrementadas de taurina extracelular podría reflejar un mecanismo endógeno protector que reduce el edema citotóxico (Stover y Unterberg, 2000).
2. Estimador de los cambios patológicos progresivos dentro del tejido cerebral, ya que los cambios de concentración de taurina en LCR ocurren por el aumento y disminución de las concentraciones de glutamato, alcanzando máximos valores a las 48 hrs, momento donde el glutamato es menor. Por lo que, los cambios en las concentraciones entre taurina y glutamato podrían reflejar la función regulatoria de la taurina en términos de reducir de manera endógena la liberación de glutamato y atenuar el daño celular mediado por glutamato (Stover y Unterberg, 2000).
3. Antioxidante, al mejorar la actividad del complejo de la cadena respiratoria, disminuyendo la muerte mediada por mitocondria, removiendo radicales libres, disminuyendo estrés oxidante, y donde se ha reportado que la deficiencia de taurina reduce tanto, la biosíntesis de las proteínas ND5 y ND6 de la mitocondria (Schaffer y cols., 2016), así como la actividad del complejo 1 de la cadena respiratoria (Wang y cols., 2016).
4. Antiinflamatoria, al disminuir la expresión de citocinas, en particular, en los días 1 y 7 post trauma, así como disminuye la activación del astrocito y el edema cerebral después de 7 días de su administración, además de disminuir al día 7, la elevación de los niveles de IL-1alfa e IL-1beta, postrauma (Wang y cols., 2016), IL-6 (Nakajima y cols., 2010). Así como la capacidad de taurina de reducir los niveles plasmáticos de TNF alfa (citocina pro-inflamatoria), en pacientes con TCE (Sun y cols., 2012, 2014) y el Interferón Gama (IFN- γ) (Su y cols., 2014).

Por otra parte, Hiroyasu y cols., (1997), estudiaron los efectos de la hipotermia en el flujo cerebral y niveles de amino ácidos por contusión por trauma en ratas (sin especificar la gravedad de la lesión), ellos demostraron que el incremento de la concentración de taurina fue más grande y duradero después de trauma en ratas con hipotermia en comparación con ratas con normotermia y reportaron que la hipoxia sola no produce un cambio definitivo en la concentración de taurina, sin embargo, con trauma de cráneo solo incrementa de manera significativa la concentración de taurina en el hipocampo (Hiroyasu y cols., 1997).

Pascual y cols., (2007), demostró que los cambios en el contenido de los dos osmolitos orgánicos cerebrales (Tau e Inositol), puede ser analizados en extractos de cerebros de ratas por espectroscopía y usados para describir el tiempo de evolución del daño cerebral difuso pos-traumático. Esto realza la importancia de los cambios inducidos por TCE en el

contenido específico de moléculas cerebrales como Taurina e Inositol, los cuales juegan un rol importante en los efectos dinámicos del TCE (Pascual JM, *et al*, 2007).

Otros estudios confirman los cambios de Taurina posterior al trauma y su relación con glutamato en población adulta con TCE grave, donde los niveles ventriculares en LCR de Glutamato y Taurina permanecen elevados hasta el día 14, en pacientes con daño cerebral posterior a Trauma. Esos hallazgos sugieren discapacidad neuronal y glial con un riesgo permanente de daño cerebral secundario, en términos de daño celular neurotóxico, al menos hasta 2 semanas después del daño traumático (Stover y cols., 1999).

Mientras que Seki y cols., (2005), estudiaron que la concentración de Taurina en LCR así como Fosfoetanolamina, incrementó de forma significativa posterior a TCE y permaneció elevada por 67 horas aproximadamente, tiempo relacionado con la duración del edema citotóxico observado en paciente con TCE. Estos datos sugieren que estos osmolitos (Taurina y Fosfoetanolamina) son liberados desde células neurales después del desarrollo de edema citotóxico en TCE. También observaron que la concentración elevada de Taurina en LCR, disminuyó a los niveles control 67 horas después de TCE, y permaneció bajo igual que los grupos control, a lo largo del resto del estudio (Seki y cols, 2005).

Aunque desde la década de los 90's, se han enfocado a esclarecer la fisiopatología de TCE, si bien hay evidencia del papel de los neurotransmisores de origen aminoácido en el paciente adulto, hasta el momento no se ha determinado el papel de la taurina en la población pediátrica.

2. JUSTIFICACIÓN

El TCE es la causa más frecuente de incapacidad y muerte, donde el TCE leve es el de mayor incidencia, esta deriva a consecuencias graves al no ser tratado oportunamente, los pacientes pediátricos es la población más expuesta y con mayor riesgo de secuelas. Se ha descrito la elevación de los amino ácidos posterior a un evento de TCE, la identificación oportuna de estos cambios puede ayudar a detectar la lesión secundaria con anticipación, en especial los niveles de taurina que se han asociado con edema cerebral, sin embargo, en población pediátrica aún no se cuenta con estudios.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El periodo de tiempo que existe entre el daño primario y el secundario que presenta un paciente con TCE puede ofrecer una valiosa oportunidad para el tratamiento oportuno y evitar complicaciones. El tener marcadores bioquímicos que se presenten previos a las manifestaciones clínicas darían ventaja en dichas intervenciones, por lo que la búsqueda de sustancias químicas de detección en sangre periférica se ha vuelto relevante, una de estas sustancias es la taurina, la cual existe evidencia de su participación en edema cerebral, sin embargo, hasta el momento se desconoce su papel en los procesos de TCE leve en población pediátrica.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles plasmáticos de taurina presente en plasma, de pacientes pediátricos con TCE leve, durante 28 días (0.125, 0.25, 0.5, 1, 7, 14 y 28 días) después del establecimiento de la lesión.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con TCE leve, en el periodo de estudio.
- 2) Cuantificar los niveles plasmáticos de Taurina, en pacientes pediátricos con TCE leve a diferentes tiempos de ocurrido el evento (3, 6, 12, 24 hrs, así como los 7, 14 y 28 días).

5. DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional de cohorte descriptivo, prospectivo, longitudinal y analítico.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes pediátricos con TCE leve desde 1 día a 18 años de edad, del Instituto Nacional de Pediatría.

6.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos sin patología neurológica previa (1 día 18 años).
- Con diagnóstico de ingreso de TCE leve.
- Que se tenga autorización para inclusión en el protocolo de estudio por parte del responsable (consentimiento) y de ser necesario del paciente (asentimiento).

EXCLUSIÓN

- Que no reciba atención médica en el Instituto Nacional de Pediatría dentro de las primeras 4 hrs posterior al evento.

ELIMINACIÓN

- Desarrollo de neuroinfecciones.
- Cambio de diagnóstico inicial durante el protocolo.
- Que el paciente o tutor solicite la salida del estudio.

6.3. PROCEDIMIENTO GENERAL

Este se inició con el reclutamiento del paciente pediátrico, y se realizó la recolección de la información clínica-terapéutica y toma de muestras biológicas, con posterior captura y verificación de la información en base de datos, además se realizó la cuantificación de aminoácidos en las muestras biológicas, para finalmente realizar el análisis estadístico e interpretación de resultados.

Este estudio se realizó con la colaboración del Departamento de Urgencias y del Laboratorio de Neurociencias del Instituto Nacional de Pediatría, así como del Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

6.4. VARIABLES

Las variables de estudio se describen en el cuadro 8:

Cuadro 8: Características generales de las variables usadas en este estudio.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medición
Género	Nominal	Del latín <i>genus / generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1. Masculino 2. Femenino	Femenino, masculino
Edad actual	Cuantitativa	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	1. Años 2. Meses 3. Días	Años, meses, días
Tipo de TCE	Nominal	Categorización de la forma en que se presentó el impacto en la región craneoencefálica.	1. Cerrado 2. Penetrante 3. Aplastamiento 4. Explosión	Cerrado, penetrante, aplastamiento, explosión
Escala de coma de Glasgow	Cuantitativa	Clasificación de signos y síntomas referidos al evento posterior del trauma craneoencefálico, que indica la gravedad del daño neurológico.	Puntaje de riesgo 3 al 15	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
Grado de TCE	Ordinal	Categorización de la gravedad de un impacto en la región craneoencefálica	1. Leve 2. Moderado 3. Grave	Leve, moderado, grave
Tipo de TCE	Nominal		1. Cerrado 2. Penetrante 3. Aplastamiento 4. Explosión	Cerrado, penetrante, aplastamiento, explosión
Mecanismo de lesión	Nominal	Del latín <i>mechanisma</i> , se refiere a la totalidad de los diversos componentes que integran un suceso.	1. Accidente de vehículo automotor 2. Accidente peatonal 3. Accidente en bicicleta 4. Caída 5. Maltrato 6. Golpe de objeto en movimiento 7. Agresión de Tercero 8. Desconocido	Accidente de vehículo automotor, accidente peatonal, accidente en bicicleta, caída, maltrato, golpe de objeto en movimiento, agresión de tercero, desconocido
TC	Nominal	"Tomografía computarizada, conocida por las siglas TC o por la denominación escáner, es una técnica de diagnóstico utilizada en medicina. Tomografía viene del griego <i>tomos</i> que significa corte o sección y de <i>grafía</i> que significa representación gráfica. Por tanto, la tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto	1. Normal 2. Anormal a. Fractura b. Edema c. Hematoma epidural d. Hematoma subdural e. Hematoma intraparenquimatoso f. Isquemia g. Hemorragia sub-aracnoidea h. Contusión hemorrágica 3. No se realizó	Normal, Fractura, Edema, Hematoma epidural, Hematoma subdural, Hematoma intraparenquimatoso, Isquemia, Hemorragia sub-aracnoidea, Contusión hemorrágica, Hematoma subgaleal, No se realizó
Niveles plasmáticos de Taurina	Cuantitativa	Concentración μM ($\mu\text{Mol/Litro}$) de taurina presente en plasma	μM ($\mu\text{Mol/Litro}$)	$\mu\text{Mol/litro}$

6.5. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las tomas de muestras correspondieron a cuatro muestras sanguíneas con un volumen de 2 mililitros cada una, las cuales fueron colectadas en momentos específicos durante el estudio (3, 6, 12, 24 hrs, así como los 7, 14 y 28 días post TCE). La toma de muestra de sangre se realizó mediante una flebotomía periférica. En el caso de los pacientes con TCE leve, la flebotomía se considera un procedimiento con riesgo mínimo, donde los eventos asociados son el dolor, el malestar o la formación de hematomas en el sitio de punción. Cabe mencionar, la posibilidad de infección en el sitio de punción, por lo que se realizó con los cuidados debidos de asepsia y antisepsia como medidas de prevención. Con la finalidad de reducir el dolor ocasionado por el procedimiento, se estandarizó, a 2 intentos de flebotomía y todas bajo anestesia tópica (parches anestésicos marca EMLA®). Las muestras son colectadas en tubos de recolección de sangre BD Vacutainer® de color lila que contienen EDTA K²⁺ por aspersión. Una vez recolectadas las muestras biológicas de los pacientes con TCE, se conservaron en red fría hasta ser centrifugados para ser aislados del paquete celular y obtener el plasma. El plasma se almacenó a -70°C, hasta la cuantificación de taurina por cromatografía líquida de alta resolución.

6.6. CUANTIFICACION DE AMINOÁCIDOS POR CROMATOGRAFÍA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR o “HPLC”)

Los aminoácidos se cuantificaron con un equipo de CLAR acoplado a un detector fluorométrico (Detector de espectrofotometría de fluorescencia). Para la determinación de estos aminoácidos se tomó una alícuota de 10 µl de plasma desproteinizado y diluido en fase móvil a la cual se le adicionaron 10 µl del agente derivatizante, ortoftaldehído (OPA; SIGMA), con el fin de agregar un grupo fluoróforo necesario para la detección de dichos aminoácidos. La longitud de onda de excitación fue de 340 nm y la onda de emisión de 450 nm. El tiempo de análisis por muestra recolectada fue de 18 minutos. El proceso analítico incluye un programa de gradiente para una columna cromatografía (Agilent Zorbax Eclipse AAA C18 4.6 mm X 150 mm 3.5µm.) que permite separar los diferentes aminoácidos presentes en la muestra. El sistema de gradiente consiste de dos amortiguadores (A y B, de buffer de acetatos a pH 5.9 y metanol), que conforman la fase móvil. La cuantificación de los aminoácidos se realizó mediante el método del estándar externo (interpolación del área bajo la curva del pico a analizar dentro de una curva de calibración para cada uno de los aminoácidos a estudiar).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Para la validación y consistencia de la información se realizó la revisión de los datos, verificando toda consistencia directamente con el formato de registro, así como de las notas médicas de ingreso del paciente reclutado. La descripción de la información se realizó en función del tipo de variables. Para las variables cualitativas se reportó, el valor observado y la proporción correspondiente. Para las variables cuantitativas se reportaron las estimaciones referidas a la media aritmética, y el porcentaje de presencia.

8. RESULTADOS

8.1. Características clínico-terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE leve, en el periodo de estudio.

La población estudiada correspondió a 36 pacientes con TCE leve, reclutados en el periodo de 2017 al 2018, de los cuales se observó un predominio del sexo masculino (69%; Gráfico 1). El 75% (27) de los pacientes presentó ECG con un puntaje 15 puntos (Gráfico 2).

Gráfico 1: Distribución porcentual del género del paciente.

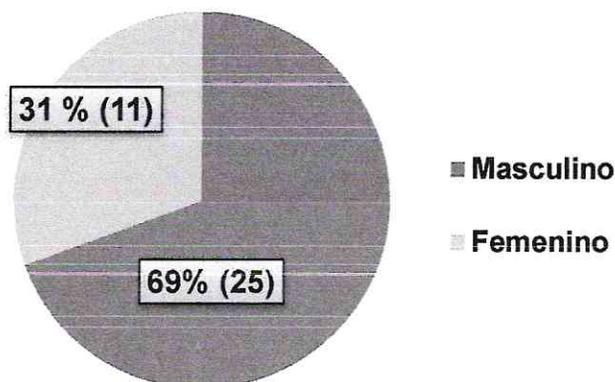
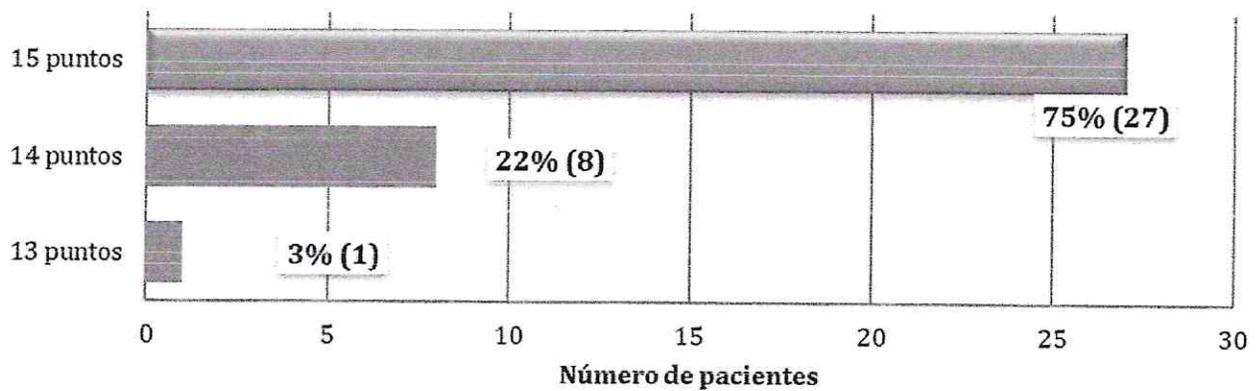
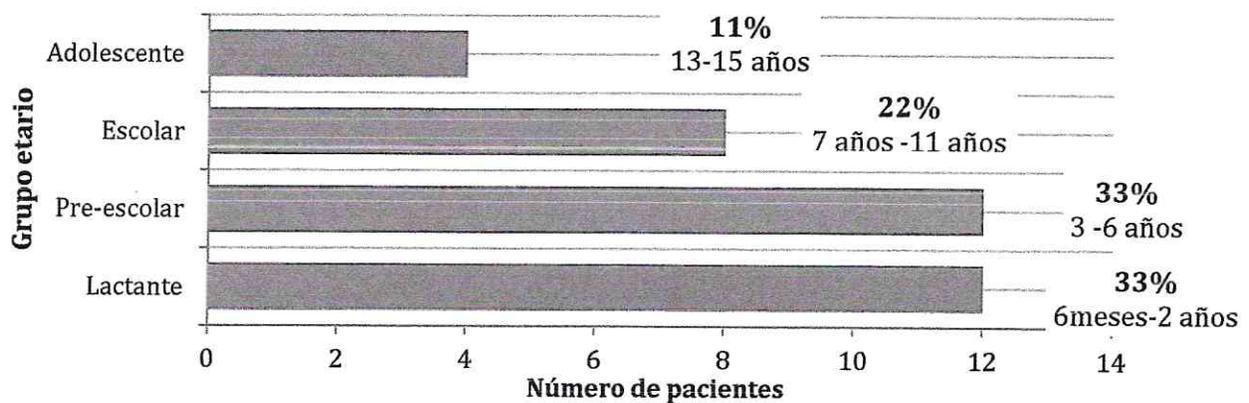


Gráfico 2: Distribución del puntaje de la Escala de Coma de Glasgow.



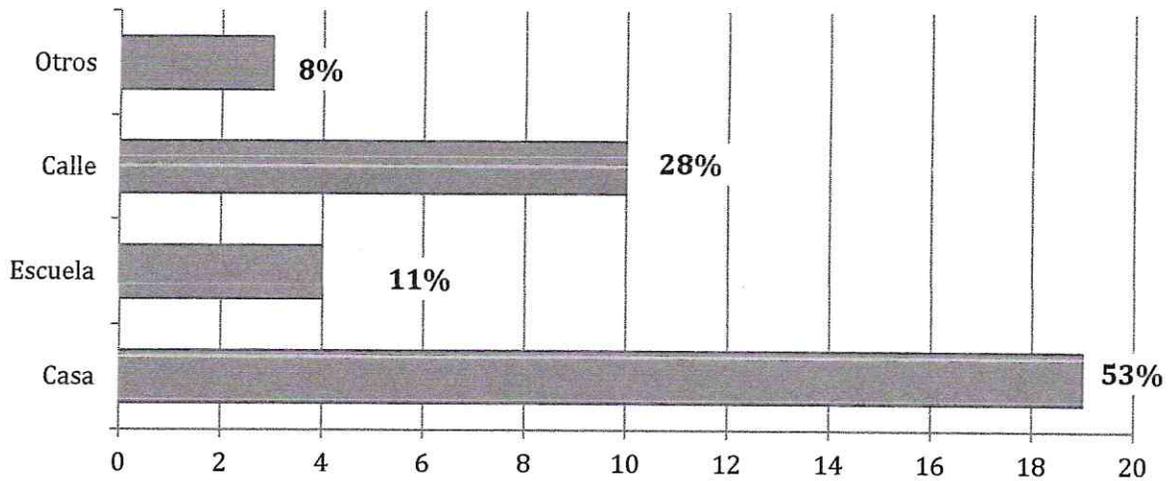
El rango de edad en la población de estudio fue de 6 meses a 2 años (lactantes, 33%), de igual frecuencia que el rango de 3 a 6 años (pre-escolares, 33%; Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribución por grupo etario.



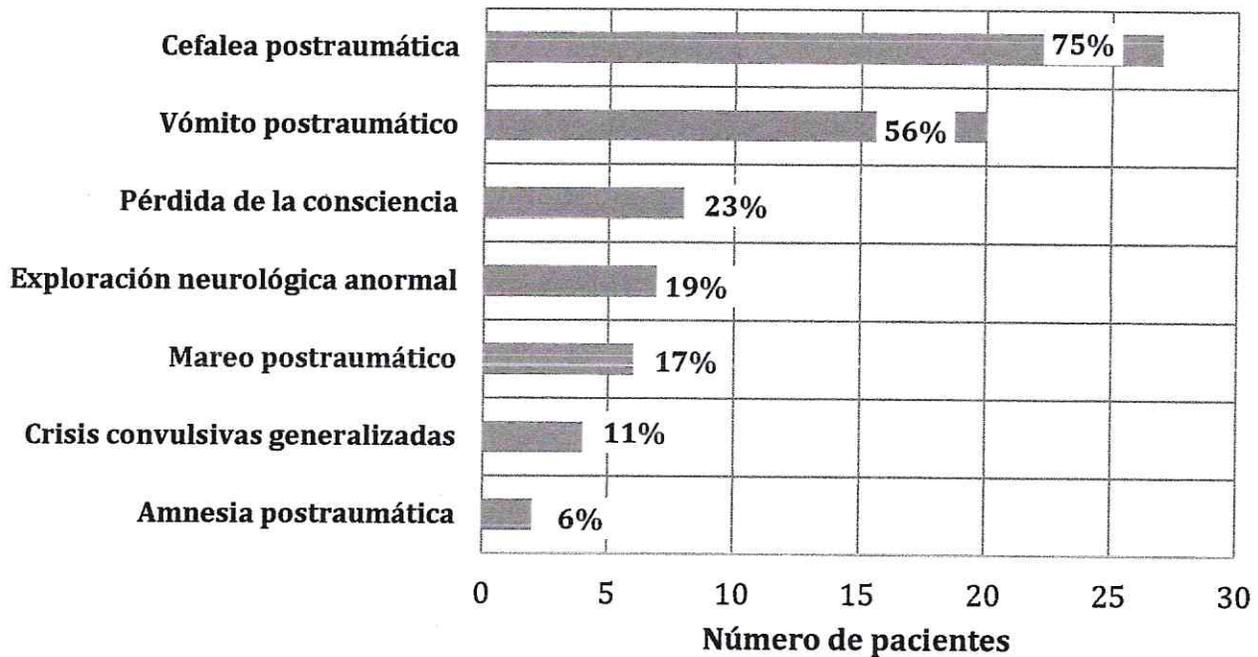
El principal mecanismo de lesión encontrado en nuestra población fueron las caídas (80%), seguido de la caída de bicicleta, en ausencia de casco (14%), y agresión de terceros sin parentesco familiar (3%). Cabe mencionar que el sitio más frecuente donde ocurrió la lesión fue referido a la casa (53%; Gráfico 4).

Gráfico 4: Sitio del TCE.



Las principales manifestaciones clínicas fueron cefalea 75%, seguida de vómito 56% y pérdida de conciencia 23% (Gráfico 5).

Gráfico 5: Principales manifestaciones clínicas.



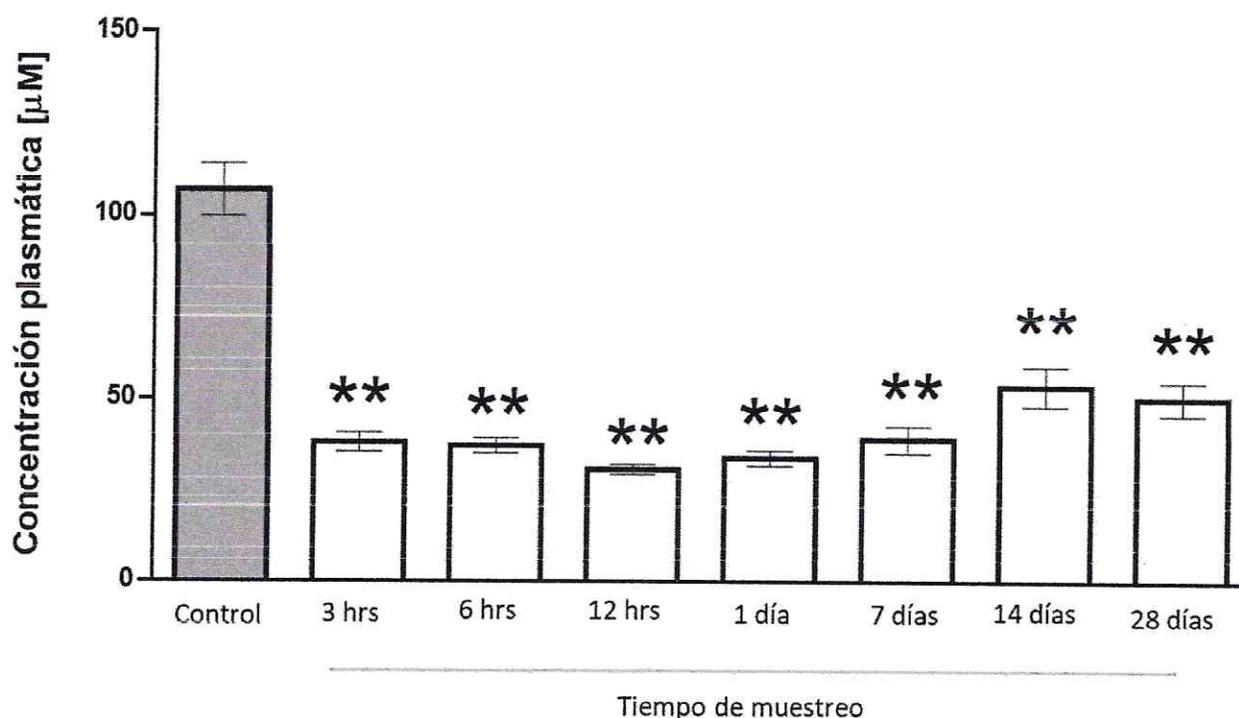
Con respecto a los hallazgos por TAC, se encontraron diferencias dependiendo del puntaje y de la edad de los pacientes estudiados (Tabla 1).

Tabla 1: Hallazgo por TC y relación clínica en pacientes pediátricos con TCE leve.					
Variabes	Puntaje				Rango Porcentaje y total
ECG	15		14		
Rango de edad	<2 años (n=3)	>2 años (n=12)	<2 años (n=0)	>2 años (n=8)	11 meses-15 años
Fracturas					43.4% (10)
Lineal	4.3 % (1)	13 % (3)		17.3% (4)	34.7% (8)
Diastásica		4.3 % (1)			4.3% (1)
Hundida				4.3% (1)	4.3% (1)
Lesiones craneales					39% (9)
Lesiones extracraneales					26 % (6)
Hematoma subgaleal		13% (3)		13% (3)	26% (6)
Lesiones intracraneales					26 % (6)
Edema cerebral difuso	4.3% (1)	13% (3)		8.6 % (2)	26 % (6)
Hematoma epidural		4.3 % (1)		4.3 % (1)	8.6 % (2)
Hemorragia subaracnoidea		4.3% (1)			4.3% (1)

8.2. Niveles plasmáticos de Taurina, en pacientes pediátricos con TCE leve, a diferentes tiempos de ocurrido el evento

Los valores correspondientes a las concentraciones plasmáticas de la taurina, en paciente con TCE leve de la población estudiada fueron determinadas mediante CLAR, donde los niveles de taurina plasmática, en consideración al grupo control disminuyeron de forma estadísticamente significativa (** $p \leq 0.01$), durante los periodos de estudio. La concentración plasmática de taurina presento un descenso a las 12 horas con respecto al grupo control, con incremento gradual alcanzando pico máximo a los 14 días, sin alcanzar los niveles de grupo control (Gráfico 6).

Gráfico 6: Concentraciones plasmáticas de taurina en población pediátrica control y con TCE leve.



** $p \leq 0.01$, Control vs Tiempo de muestro post-TCE. ANOVA, seguida por una poshoc tipo Dunnett.

9. DISCUSIÓN

Nuestros resultados, son la primera evidencia experimental de los niveles plasmáticos de taurina, en población pediátrica con TCE leve, seguida clínica y bioquímicamente a lo largo de un periodo de 28 días, esto con la finalidad de establecer el papel de la taurina en los eventos fisiológicos posteriores al TCE leve, en esta población.

Si bien la caracterización inicial se referenció a las características clínicas de la población estudiada, nosotros observamos que de acuerdo a otras series como las reportadas por (Chiaretti A. y cols, 2002 y Aguilar Girón, 2014), se presentó un predominio del sexo masculino, donde las edades de mayor presentación fueron en un rango de 6 meses a 6 años, otros reportes sugieren que este rango de edad es en el que la población pediátrica es más susceptible de sufrir un TCE, esto debido, entre varias causales, a las proporciones anatómicas de esta misma población, así como las actividades físicas de la misma (Brain Injury Association of América, 2013).

Con respecto al mecanismo de lesión, el cual se observó en su mayoría las caídas (80%) seguido de la caída de bicicleta sin casco (14%), donde el sitio más frecuente donde ocurrió la lesión fue en casa (53%) seguido de la calle (28%), estos datos concuerdan con la literatura reportada por Aguilar-Girón (2014) y Acosta-Bastidas y cols, (2017). A diferencia de otros reportes como Peeters y cols, (2015) quien encontró como principales causas los accidentes de tránsito seguidos de las caídas como causa de TCE leve en la población europea (Peeters y cols, 2015). Además, debe considerarse que el rango de edad indica un predominio de lactantes, pre-escolares y escolares que al menos en los dos primeros grupos su cuidado es en casa. La principal manifestación clínica fue la cefalea post traumática (75%) en los pacientes con TCE leve, donde ésta y el dolor en el sitio de lesión fueron síntomas persistentes hasta los 7 días, posteriores al evento traumático, esto seguido de vómito con 56%, la cefalea y el vómito son dos de los síntomas más frecuentes como consecuencia de TCE (Stephen y cols, 2015; APLS 2015). En otros estudios se reporta la cefalea como el principal síntoma post traumático: Guskiewicz y cols, 2000 encontró una frecuencia del 86% de los pacientes adolescentes con TCE leve, Karpersky (2018) reporta que la cefalea es el síntoma más común después de una conmoción cerebral, Eisenberg (2014) reporta que el 85% de los pacientes pediátricos que acudieron al departamento de urgencias pediátricas presentaron cefalea post-traumática (Eisenberg, 2014).

La ECG permaneció en 15 puntos en el 75% y 14 puntos en el 22% de nuestros pacientes. De los 36 pacientes reclutados, por factores de riesgo, 23 pacientes fueron estudiados por TAC, donde se encontró la presencia de Fracturas lineales (43.4%) tanto en población con una ECG de 14 y 15, Novack, y cols, 2016, reporta pacientes con TCE leve con ECG 14 y 15 con una disminución de calidad de vida física, emocional y social asociado a la presencia de conmoción cerebral previa, antecedente de migraña, alteración aprendizaje y trastorno de ansiedad a las 4 semanas post trauma, con persistencia de síntomas hasta 12 semanas.

Además, dentro de los hallazgos se encontró la presencia de hematoma subgaleal (26%), lesiones craneales en el 39% dentro de las cuales el edema cerebral difuso (26%), hematoma epidural (8.6%), hemorragia subaracnoidea 4.3%, datos que concuerdan a lo reportado en otras series de estudios, como los estudios de Pinto y cols, (2012), donde se menciona que la incidencia de fractura de cráneo en la edad pediátrica varía del 2.1 al 26.6% del total de la población y que en menos del 10% de los pacientes con TCE leve se presenta (Pinto y cols., 2012). Por otro lado, Kupperman y cols, 2009, menciona que el 40-60% de los

pacientes con TCE leve se someten a TAC y menos de este porcentaje muestran lesiones cerebrales que requieren neurocirugía (Kupperman y cols., 2009). En nuestro estudio los pacientes presentan una mejoría clínica donde el 80% a los 28 días post trauma se reportaron asintomáticos, con recuperación total 100% en el día 90 post trauma. Las principales manifestaciones clínicas que persisten durante la primer semana post trauma, se ven a la par de las concentraciones plasmáticas bajas de taurina determinadas durante este periodo, al incrementarse las mismas en el día 14, los pacientes se encuentran asintomáticos hasta un 64%, donde, la recuperación de las concentraciones plasmáticas de taurina llega a su pico máximo, sin embargo, estos se mantienen por debajo de los niveles detectados al grupo control.

Los niveles plasmáticos de taurina se encontraron disminuidos desde las primeras 3 horas de medición, con un descenso máximo a las 12 horas, recuperándose a los 7 días y con pico máximo de recuperación a los 14 días de medición, sin embargo, nunca alcanzaron más allá del 50% con respecto a los niveles plasmáticos de grupo control. Estos resultados difieren de lo reportado en otros estudios, además, desconocemos si durante las primeras 3 horas de ocurrido el TCE exista un pico de secreción de taurina, con un descenso posterior de la misma, o se trate de un descenso al considerar que estas mediciones se realizaron en pacientes con TCE leve, en población pediátrica, que comparado con resto de estudios son TCE moderado o grave en modelo animal y en población adulta. Cabe mencionar, que es relevante ampliar la toma de muestras en tiempos posteriores a los 8 días, esto para valorar en qué momento logra recuperarse los valores de taurina normales comparado con el grupo control, en población pediátrica con TCE leve.

Por otro lado, se debe considerar la evidencia experimental que describe a la Taurina como tratamiento en TCE, tal es el caso, de los estudios realizados por Sun y cols, en 2012, los cuales demostraron que el tratamiento con taurina reducía el déficit neurológico, el edema cerebral, la muerte celular y reduce el volumen de infarto 72 hrs, después de la isquemia en modelos de rata, ellos también demostraron que la taurina tenía efectos benéficos en evitar la apoptosis celular en cardiomiocitos de ratas (Wang Q. y cols, 2016). Donde se encontró que el flujo sanguíneo cerebral fue mejorado para el cerebro izquierdo y derecho a los 30 minutos y 7 días después de la administración de taurina. El tiempo de reacción se prolongó en relación con el grupo control. El daño neuronal se previno con la administración de 7 días de taurina. La mejora del flujo cerebral con administración de taurina puede aliviar el edema

y la elevación de la presión intracraneal. Es importante destacar que la taurina mejoró el estado hipercoagulable, así como, la inhibición de la apoptosis celular neuronal. Actualmente se ha estudiado el efecto antiapoptosis de la taurina en células gliales hipóxicas. Los datos demostraron que la taurina fue benéfica para disminuir el rango de apoptosis y podría prevenir la sobrecarga de calcio y el estrés en el retículo endoplásmico, disminuyendo la muerte celular (Wang Q. y cols, 2016).

Por otra parte, se ha reportado que la taurina natural es un candidato alternativo para la intervención terapéutica, ya que participa en la neuroprotección y regeneración después de una lesión en el sistema nervioso (Rak y cols, 2014). En estudios en modelo murino sugieren que la dosis intravenosa de 200 mg/kg/día, por 7 días de taurina atenuaba de manera significativa el daño cerebral ocasionado por trauma, esto relacionado al incremento de 17 citocinas proinflamatorias tales como interferón gamma, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento endotelial, interleucinas 1alfa, 1 beta, interleucina 4,5, 6, 10,12, 13 y 17. (Curtis L y Epstein P, 2014).

En particular, Daniel Sobrido-Cameán y cols, (2019), estudiaron en peces Lampreas la actividad de taurina; encontrando que la taurina promueve la regeneración axonal después de daño de medula espinal, ellos reportaron niveles incrementados de taurina de forma significativa, en la medula espinal de peces Lamprea, a las 4 semanas posteriores a la lesión; lo cual coincide con el tiempo en el que el crecimiento del axón comienza a predominar (Daniel Sobrido-Cameán y cols, 2019). Este estudio confirmó el efecto pro-regenerativo de la Taurina, donde un tratamiento agudo al momento del daño de medula espinal, puede inducir un incremento significativo de la regeneración axonal, esto a las 11 semanas posteriores al daño de la médula espinal, lo cual sugiere que el tratamiento agudo de taurina podría promover el crecimiento axonal.

Cabe mencionar que otros reportes sugieren que la administración exógena de taurina puede ejercer efectos neuroprotectores después de TCE. Esto fue demostrado en modelos murinos (edades juveniles), donde se mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica, flujo sanguíneo cerebral, función mitocondrial reduciendo edema, daño oxidante e inflamación. Sin embargo, los efectos de suplementación con taurina en el desarrollo neurológico después de TCE en animales de diferentes edades como es en la vejez, aún no ha sido estudiada (Raeesa Gupte y cols, 2019; Su y cols, 2014; Sun y cols, 2015). Por otro

lado, Raeesa Gupte y cols, 2019 demostraron que la taurina no confiere neuroprotección significativa en ratas viejas, también contrasta con estudios previos de TCE en ratas jóvenes en los que todos demostraron neuroprotección (Su y cols, 2014; Sun y cols, 2015). En nuestro estudio se observó una disminución inicial de taurina posterior al trauma y un incremento a los 7 días con cifras estadísticamente significativas. En el caso de la disminución de los niveles de taurina consideramos que esta medición después del trauma podría interpretarse como un biomarcador de lesión. Por lo que el correlato bioquímico con las manifestaciones clínicas de los pacientes con TCE y lesión cerebral vs pacientes con TCE sin lesión cerebral, podría arrojar evidencia para esclarecer el papel de la taurina en este evento neurológico. Es importante determinar la relación al aumento de los niveles de taurina a partir de los 7 días considerando que estos podrían ser el reflejo del papel neuro protector que se ha atribuido en los estudios referidos y pudiera ser una oportunidad para el tratamiento con taurina administrada exógenamente, posterior al TCE, con la finalidad de evitar secuelas neurológicas. Por último, es relevante mencionar que son pocos los estudios que se han enfocado a entender el papel de la taurina en el TCE, donde los principales hallazgos de estos estudios son descritos en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Principales hallazgos en el estudio de taurina en el TCE.

Autor	Población	Grado TCE	Tiempos estudiados	Principales hallazgos
Nilsson P, 1990	Animal	Moderado	0,40,80,120,160,200, 240 min post-trauma	Elevación taurina a los 120-160min, relacionado con niveles de glutamato y aspartato.
Kato H, 1997	Animal	Moderado	0,15,30,45,60,75,90,105,120,150,180,220,240 min post-trauma	Pico máximo de elevación de taurina a los 30 min, en hipocampo.
Koizumi H, 1997	Animal	Sin especificar	60,0,20,60,100,140,180,220 min post-trauma	Elevación de taurina a los 20 min con disminución a los 60 min.
Stover y cols., 1999	Humano	Grave	1,5,14 días pos-trauma	Aumento de taurina y Glutamato en LCR y ventricular día 1-14.
Stover y cols., 2000	Animal	Grave	8, 24, 48 hrs post-trauma	Aumento de Taurina a las 8 hrs, con disminución a las 24 hrs.
Schumann, 2003	Animal	Grave	1, 4 hrs, 1, 7 y 28 días post-trauma	Disminución de taurina en un 31%, en primeras 24 hrs y aumento a los 7 y 28 días.
Seki y cols., 2005	Humano	Grave	12,36,60,84,108 h post quirúrgico	Aumento de taurina 36 hrs.
Pascual el tai (2007)	Animal	Grave	1,9,24,48,72 hrs	Aumento de taurina a las 24 hrs.
Su et al (2011)	Animal	Moderado	0,2,4 hrs	Disminución de taurina a las de 2 hrs.
Su et al (2014)	Animal	Moderado	1,3,5,7 días post-trauma	Taurina disminuye citocinas (día 1 y 7), y el edema cerebral.
Sun et al (2014)	Animal	Sin especificar	24hrs y 7 días post-trauma	Taurina disminuye edema, permeabilidad barrera hematoencefálica, lipoperoxidación, y aumenta SOD y Glutation.
Singh et al (2016)	Animal	Moderado	0 y 5 días post-trauma	Taurina disminuye al 5 día.
Wang Q. et al (2016)	Animal	Moderado	30min y 7 días post-trauma	Taurina exógena a 200mg/kg/día induce cambios hemodinámicos y de actividad enzimática mitocondrial (complejo I y II).
Amorini A. et al (2017)	Animal	Moderado y Grav	6,12,24,48,120 hrs post-trauma	Aumento de aminoácidos en un 35% (6hrs), con un pico máximo (62%), a las 24 hrs.
Gupte R. (2019)	Animal	Sin especificar	20 min y 7 días post trauma	Taurina intraperitoneal no induce cambios en el daño tisular, pero si en el daño cortical en el día 14.

10. CONCLUSIONES

La población estudiada con TCE leve presenta características clínicas similares a otros estudios donde los niveles plasmáticos de taurina disminuyeron con respecto al grupo control en los tiempos de estudio. Se observó una tendencia a incrementar a partir de las 24 hrs y al cabo de los 28 días no llegó a los niveles encontrados en el grupo control.

Estos resultados podrían ser la base para pensar en taurina como potencial biomarcador de lesión inicial y analizar su posible papel como neuro protector y una opción terapéutica posterior al trauma de cráneo para disminuir riesgo secuelas.

11. REFERENCIAS

1. Arguello J. Traumatismo Craneoencefálico. OMS-PAHO.ORG. 2018. <http://www.paho.org/relacsis/index.php/areas-de-trabajo/grupo-red-fci/item/938-tce-traumatismo-craneoencefalico>.
2. Hernández Rastrollo R. Traumatismos Cranoencefálicos. *Pediatría Integral*. 2019; XIII:6-14.
3. Vázquez-Solis, MaríaG, Villa-Manzano, Alberto I, Sánchez-Mosco, Dalia I, Vargas-Lares JJ, Plascencia-Fernández I. Pronóstico del Traumatismo Craneoencefálico pediátrico. Estudio de una cohorte dinámica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2013;51(4):372-377.
4. Bejarano Mondragón L, Ramírez D, Ramírez MM. Traumatismo Craneoencefálico en niños: relación entre los hallazgos tomográficos y el pronóstico. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2008;13(2):60-68.
5. Delgado A, Quintanar L, Solovieva Y, Machinskaya R. Correlación neuropsicológica y electrofisiológica en niños escolares con TCE. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2011; 6(2):100-108.
6. García H, Reyes D, Pérez JD, Mercado A. Trauma Craneal en niños: Frecuencia y algunas características epidemiológicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2003;41(6):495-502.
7. Aguilar Girón MVR. Caracterización clínica, demográfica y terapéuticas de la población pediátrica, con Traumatismo Craneoencefálico, del Instituto Nacional de Pediatría. (Tesis Especialidad en Urgencias Pediátricas). México. UNAM. 2014. 1-33.
8. Acosta Bastidas MA, García González E, Bracho MA. Traumatismo Craneoencefálico en Pediatría. 2017.
9. Olivar López VB, Cerón Rodríguez M, Martínez Pantaleón OB, Bañuelos Ortiz CR. Urgencias en Pediatría, Hospital Infantil de México. 6ta ed. México: Mc Graw Hill; 2011. 240-247.
10. De la Torre-Gómez RE, Rodríguez-Rodríguez IC, López-León A, Carranza-Barrera LG, Brancaccio-Orozco J, Guzmán-Rodríguez I, Aviz-Vinaya LD. Revisión de trauma de cráneo severo en niños. *Revista Médica MD*. 2014;5(4):229-237.

11. Hernández, Oliva Meza. Traumatismo Craneoencefálico grave en Pediatría. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2016;61(4):261-270.
12. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Hajighanbari MJ, Oraii A, Safari S, Hosseini M. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) prediction rules in identifying high risk children with mild traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43:755-762.
13. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):1637-1640.
14. Informe sobre la salud en el mundo. Organización Mundial de la Salud. (www.OMS.org). 2008.
15. Schwartz JH, Neurotransmisores. En: Kandel ER, Schwartz JH, et al. *Principios de Neurociencia*. Cuarta edición. España: Mc Graw Hill Interamericana; 2001. 280-297.
16. Cañas P. Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados. *Revista chilena de nutrición*. 2002;29(3):286-292.
17. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews*. 1992;72(1):101-163.
18. El Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection. *Amino Acids*. 2008;34(2):321-328.
19. Sun M, Zhao Y, Gu Y, Zhang Y. Protective effects of taurine against closed head injury in rats. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(19):66-74.
20. Gordon Neil, Wilson VK. Abnormal Amino-Acid Excretion in Cerebral Disease. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1963;5(6):586-592.
21. Stover JF, Unterberg AW. Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats. *Brain research*. 2000;875(1-2):51-55.
22. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, Ito T, Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids*. 2016;48:549–558.
23. Wang Q, Fan W, Cai Y, Wu Q, Mo L, Huang Z. Protective effects of taurine in traumatic brain injury via mitochondria and cerebral blood flow. *Amino Acids*. 2016;48(9):2169-2177.

24. Nakajima Y, Osuka K, Seki Y, Gupta RC, Hara M, Takayasu M, Wakabayashi T. Taurine reduces inflammatory responses after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2010;27:403–410.
25. Sun M, Zhao Y, Gu Y, Xu C. Anti-inflammatory mechanism of Taurine against ischemic stroke is related to down-regulation of PARP and NF- κ B. *Amino Acids*. 2012;42:1735–1747.
26. Sun Q, Hu H, Wang W, Jin H, Feng G, Jia N. Taurine attenuates amyloid β 1-42-induced mitochondrial dysfunction by activating of SIRT1 in SK-N-SH cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447:485–489.
27. Xu S, Zhuo J, Racz J, Shi D, Roys S, Fiskum G, Gullapalli R. Early microstructural and metabolic changes following controlled cortical impact injury in rat: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(10):2091-2102.
28. Su Y, Fan W, Ma Z, Wen X, Wang W, Wu Q, Huang H. Taurine improves functional and histological outcomes and reduces inflammation in traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2014;266:56-65.
29. Koizumi H, Fujisawa H, Ito H, Maekawa T, Di X, Bullock R. Effects of mild hypothermia on cerebral blood flow-independent changes in cortical extracellular levels of amino acids following contusion trauma in the rat. *Brain research*. 1997;747(2):304-312.
30. Pascual JM, Solivera J, Prieto R, Barrios L, López-Larrubia P, Cerdán S, Roda JM. Time course of early metabolic changes following diffuse traumatic brain injury in rats as detected by ¹H NMR spectroscopy. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24(6):944-959.
31. Stover JF, Morganti-Kosmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *Journal of Neurotrauma*. 1999;16(2):135-142.
32. Seki Y, Kimura M, Mizutani N, Fujita M, Aimi Y, Suzuki Y. Cerebrospinal fluid taurine after traumatic brain injury. *Neurochemical Research*. 2005;30(1):123-128.
33. Chiaretti A, Piastra M, Pulitanò S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R, Di Rocco C. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2002;18(3-4):129-36.
34. Fuch S, Yamamoto L., Stephen K. *Medicina de Emergencias Pediatricas*. 5ta ed, Estados Unidos, Jones and Bartlett Learning. 2015. Trauma. 204-257.

35. APLS. Medicina de emergencias Pediátricas. Academia americana de Pediatría. 5ta Edición. 2015.
36. Guskiewicz KM, Weaver NL, Padua DA, Garrett WE. Epidemiology of concussion in collegiate and high school football players. *Am J Sports Med.* 2000;28:643–650.
37. Kacperski J. Pharmacotherapy for Persistent Posttraumatic Headaches in Children and Adolescents: A Brief Review of the Literature. *Pediatr Drugs.* 2018;20(5):385-393.
38. Eisenberg MA, Meehan WP, Mannix R. Duration and course of post-concussive symptoms. *Pediatrics.* 2014;133(6):999–1006.
39. Pinto PS, Meoded A, Poretti A, Tekes A, Huisman TA. The unique features of traumatic brain injury in children. Review of the characteristics of the pediatric skull and brain, mechanisms of trauma, patterns of injury, complications, and their imaging findings—part 2. *J Neuroimaging.* 2012;22(2):18-41.
40. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atanaki S, Holubkov R, *et al.* Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2009;374(9696):1160-1170.
41. Rak K, Völker J, Jürgens L, Scherzad A, Schendzielorz P, Radeloff A, Jablonka S, Mlynski R, Hagen R. Neurotrophic effects of taurine on spiral ganglion neurons in vitro. *Neuroreport.* 2014;25:1250–1254.
42. Curtis L, Epstein P. Nutritional treatment for acute and chronic traumatic brain injury patients. *Journal of Neurosurgical Sciences.* 2014;58(3):151-160.
43. Sobrido-Cameán D, Fernández-López B, Pereiro N, Lafuente A, Rodicio MC, Barreiro-Iglesias A. Taurine promotes axonal regeneration after a complete spinal cord injury in lampreys. *Journal of Neurotrauma.* 2019:1-16.
44. Gupte R, Christian S, Keselman P, Habiger J, Brooks WM, Harris JL. Evaluation of taurine neuroprotection in aged rats with traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior.* 2019;13(2):461-471.
45. Katoh H, Sima K, Nawashiro H, Wada K, Chigasaki H. The effect of MK-801 on extracellular neuroactive amino acids in hippocampus after closed head injury followed by hypoxia in rats. *Brain Research.* 1997;758(1-2):153-162.

46. Amorini AM, Lazzarino G, Di Pietro V, Signoretti S, Lazzarino G, Belli A, Tavazzi B. Severity of experimental traumatic brain injury modulates changes in concentrations of cerebral free amino acids. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(3):530-542.
47. Nilsson P, Hillered L, Pontén U, Ungerstedt U. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1990;10(5):631-637.
48. Schuhmann MU, Stiller, Skardelly M, Bernarding J, Klinge PM, Samii A, Samii M, Brinker T. Metabolic changes in the vicinity of brain contusions: a proton magnetic resonance spectroscopy and histology study. *Journal of Neurotrauma*. 2003;20(89):725-743.
49. Singh K, Trivedi R, Haridas S, Manda K, Khushu S. Study of neurometabolic and behavioral alterations in rodent model of mild traumatic brain injury: a pilot study. *NMR in Biomedicine*. 2016;29(12):1748-1758.