



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
GLUTAMATO EN TCE LEVE"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Dra. Mendoza Besares Gabriela

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
URGENCIAS PEDIÁTRICAS

Tutor

Dr. Eduardo Cázares Ramírez

Cotutores

Dra. Liliana Carmona Aparicio

Dra. Valentina Vega Rangel



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

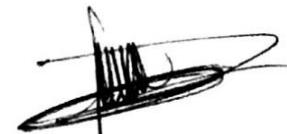
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

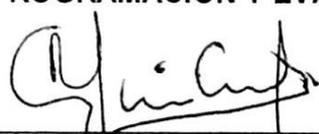
**"IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO EN
PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE): NIVELES
PLASMÁTICOS DE GLUTAMATO EN TCE LEVE"**



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



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA**



**DR. MARIO ACOSTA BASTIDAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS**



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



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



**DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
CO-TUTOR DE TESIS**

I. ÍNDICE GENERAL

1. MARCO TEÓRICO	
1.1. Generalidades del traumatismo craneoencefálico (TCE)	6
1.2. Epidemiología	6
1.3. Fisiopatología	7
1.3.1. Doctrina de Monroe-Kelly y de los compartimientos cerebrales	7
1.4. Etiología	8
1.5. Clasificación	10
1.6. Diagnóstico clínico	12
1.7. Diagnóstico	13
1.7.1. Estudios de Gabinete	14
1.8. Tratamiento	14
1.9. Biomarcadores para TCE leve en edad Pediátrica	15
1.10. Principales biomarcadores en TCE	16
1.11. Generalidades del sistema Glutamatergico	16
1.12. Evidencia de la participación del glutamato en TCE leve	18
2. JUSTIFICACIÓN	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. OBJETIVOS	21
4.1. Objetivo general	21
4.2. Objetivos específicos	21
5. DISEÑO DE ESTUDIO	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1. Población en estudio	22
6.2. Criterios de selección	22
6.2.1. Inclusión	22
6.2.2. Exclusión	22
6.2.3. Eliminación	22
6.3. Procedimiento general	23
6.4. Variables	23
6.5. Procesamiento de las muestras biológicas	23
6.6. Cuantificación de aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAP).....	26
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	26
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIONES	36
11. REFERENCIAS	37

II. CUADROS

Cuadro 1.	Clasificación del daño cerebral, mecanismo de lesión y momento de aparición secundario a TCE	8
Cuadro 2.	Escala de coma de Glasgow modificada para lactantes y niños.....	10
Cuadro 3.	Evaluación neurológica y clasificación de TCE.....	10
Cuadro 4.	Clasificación de traumatismos encéfalo-craneales.....	12
Cuadro 5.	Características generales de los estudios de gabinete en TCE.....	15
Cuadro 6.	Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE	15
Cuadro 7.	Reportes de los posibles biomarcadores en TCE.....	18
Cuadro 8.	Características generales de las variables usadas en este estudio.....	24
Cuadro 9.	Evidencia de Glutamato como biomarcador en TCE leve.....	35

III. GRAFICOS

Gráfico 1.	Distribución porcentual del género de los pacientes reclutados.....	27
Gráfico 2.	Procedencia geográfica de los pacientes reclutados.....	28
Gráfico 3.	Ubicación del área donde los pacientes sufrieron de TCE.....	10
Gráfico 4.	Antecedentes patológicos en la población en estudio.....	29
Gráfico 5.	Estadificación de acuerdo a la escala de Glasgow.....	30
Gráfico 6.	Mecanismo de lesión que precede al TCE en la población estudiada.....	30
Gráfico 7.	Lesiones extracraneales presentes en la población de estudio.....	31
Gráfico 8.	Presencia de traumas corporales en los pacientes reclutados.....	31
Gráfico 9.	Presencia de afecciones secundarias derivadas del TCE en los pacientes reclutados.....	32

IV. TABLAS

Tabla 1.	Valores referidos a los signos vitales de los pacientes reclutados.....	30
Tabla 2.	Niveles plasmáticos de Glutamato (micromolas).....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosintrifosfato
EEG	Electroencefalograma
FAE	Fármaco Anti-Epiléptico
Hrs	Horas
Min	Minutos
Seg	Segundos
IRM	Imagen Resonancia Magnética
TAC	Tomografía Axial Computarizada
SNC	Sistema Nervioso Central
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
PPC	Presión de perfusión cerebral
RVC	Resistencia vascular cerebral
PIC	Presión intracraneana
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LIC	Lesión intracraneal
ECG	Escala de coma de Glasgow
TCE	Traumatismo craneoencefálico
GFAP	Proteína ácida fibrilal Glial
UCHL1	Ubiquitincarboxy-terminal hydrolase L1
NSE	Enolasa neuronal específica
iGlu	Receptor de Glutamato inotrópico
mGlu	Receptor de Glutamato metabotrópico
NMDA	Ácido N-metil-D-Aspartato
AMPA	Ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
CLAP/HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
OPA	Ortoftaldehído

1. MARCO TEÓRICO

1.1. GENERALIDADES DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE)

El TCE se define como la lesión o deterioro funcional del Sistema Nervioso Central (SNC), debido a un intercambio brusco de energía mecánica; esta definición incluye causas externas que pudiesen resultar en conmoción, contusión o laceración del cerebro o del tronco del encéfalo hasta el nivel de la primera vértebra cervical.¹ Además se describe como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, ocasionada por una fuerza externa, que puede consistir en un impacto directo sobre el cráneo, fuerzas de aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto u ondas de choque de una explosión.²

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El TCE constituye uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, este ocupa el cuarto lugar como causa de muerte y el segundo como de discapacidad entre individuos jóvenes.³ A escala mundial el TCE es un problema grave de salud pública que contribuye de manera importante al número de muertes y casos de discapacidad permanente. Anualmente el "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) de Estados Unidos de Norteamérica estima que, en promedio, 1.7 millones de personas sufren un TCE, de las cuales, 52,000 mueren, 275,000 son hospitalizadas, 1,365,000 son atendidas ambulatoriamente en un servicio de urgencias y se desconoce el número de personas que no reciben atención médica. Se estima que aproximadamente el 80% son de intensidad leve, con el 20% restante entre moderada y grave. En Europa se estima que el TCE tiene una incidencia de 235 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11% con 775,500 cada año. Por otro lado, en Iberoamérica la incidencia de TCE es de 200 a 400 por cada 100,000 habitantes por año. En México, el TCE ocupa la cuarta causa de muerte, contribuyendo los accidentes de tráfico con el 75% y el resto debido a muertes violentas, caídas y lesiones deportivas. En relación al género, se presenta más en los hombres que en las mujeres, en una proporción 3:1 y afecta principalmente a la población de 15 a 45 años.³

El TCE es motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias pediátricas, se reporta hasta un 25% para traumatismos de los cuales hasta un 30% son TCE.⁵ Se estima

que las lesiones craneoencefálicas tienen relación en un 75% con los ingresos por trauma y ocurren en el 50% de los niños con politraumatismo.⁵

Se estima que el 8% de las muertes en el mundo son a causa de accidentes; en la edad pediátrica, ésta se incrementa después del primer año de vida ocupando la primera causa de muerte en los grupos de preescolares, escolares y adolescentes, dónde el TCE se asocia en un 40%. La mayoría de los TCE son menores 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.¹

1.3.FISIOPATOLOGIA

Los nutrientes principales del cerebro son el oxígeno y la glucosa. El cerebro es el tejido con menor tolerancia a la isquemia, con un consumo de oxígeno de 20% del total corporal, utilizando 60% sólo para formar ATP, con una tasa metabólica (consumo de oxígeno) entre 3 ml y 5 ml, O₂/100 g tejido/minuto (\pm 50 ml/min en adultos de consumo de O₂). Una oclusión del flujo mayor a 10 seg disminuye la PaO₂ rápidamente a 30 mmHg llevando el paciente a la inconciencia, y a los 15 seg tiene alteraciones en el electroencefalograma (EEG), luego entre 3 y 8 minutos se agotan las reservas de ATP iniciando una lesión neuronal irreversible entre los 10 y 30 min siguientes.⁶

1.3.1.DOCTRINA DE MONROE-KELLY Y DE LOS COMPARTIMENTOS CEREBRALES

La cavidad intracraneana es un continente rígido y hermético compuesto por tres contenidos principales:

- a) Parénquima intracraneano 80-85% del total del continente
- b) Líquido cefalorraquídeo 7.5-10%
- c) Volumen sanguíneo 7.5-10%. (70% venoso, 30% arterial y 0% extravascular)

En caso de haber un crecimiento a través de semanas o meses de uno de estos contenidos, los demás se amoldan en tamaño proporcional hasta cierto límite, lo cual no sucede en el trauma donde se tiene condiciones de aumento agudo de estos contenidos por ejemplo:

- a) Parénquima intracraneano: Edema cerebral, contusión cerebral.
- b) Líquido cefalorraquídeo: Hidrocefalia aguda.
- c) Volumen sanguíneo: Hiperemia, hematomas, contusión hemorrágica.

Comparativamente con el resto de la población, los pacientes pediátricos presentan con mayor frecuencia lesión intracraneal, en especial cuanto menor es la edad del paciente. Esta mayor susceptibilidad de los niños ante los TCE se debe a una superficie craneal proporcionalmente mayor, una musculatura cervical relativamente débil, un plano óseo más fino y deformable, y un mayor contenido de agua y menor de mielina, lo que origina daño axonal difuso en los accidentes de aceleración y desaceleración.⁶

Los principales mecanismos de trauma cerebral se clasifican como:

- a) Daño cerebral focal: Debido a tipos de lesiones por contacto que resultan en contusión, laceración y hemorragia intracraneal.
- b) Daño cerebral difuso: Debido a aceleración/desaceleración, tipos de lesiones que resultan en daño axonal difuso o edema.⁷

Cuadro 1. Clasificación del daño cerebral, mecanismo de lesión y momento de aparición secundario a TCE.⁶

	MECANISMO DE LESIÓN	MOMENTO DE APARICIÓN
Daño cerebral primario	Trauma directo sobre el cerebro. Fuerzas de aceleración y desaceleración. Incluyen lesiones de laceración, contusión cerebral y disrupciones vasculares y neuronales.	Inmediato al impacto.
Daño cerebral secundario	Contribuyen al daño y muerte neuronal. Se presentan lesiones como: edema cerebral, hemorragias intracraneales (axiales o extraxiales), convulsiones, etc., con un intervalo variable de tiempo desde el traumatismo. Es potencialmente tratable y en su mayoría anticipable.	Tardío, responde como reacción a la lesión primaria.

La mayoría de los TCE no producen daño cerebral y cursan con ausencia de los síntomas o signos, el daño cerebral puede correlacionarse con una serie de manifestaciones clínicas como alteraciones del estado de conciencia, signos neurológicos y alteración de los signos vitales.⁸

Las primeras etapas de la lesión cerebral después del trauma de cráneo se caracterizan por daño tisular directo y alteración de la regulación del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo.¹⁹El patrón de “isquemia-like” es debido a la acumulación de ácido láctico secundario a la glicolisis anaeróbica, aumento de la permeabilidad de la membrana y formación de edema, dado que el metabolismo anaerobio es inadecuado para mantener los estados de energía celular, los almacenes de adenosintrifosfato (ATP) se agotan con posterior falla de la membrana celular dependiente de ATP¹⁹.La segunda etapa se caracteriza por despolarización de la membrana junto con liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios (Glutamato y Aspartato) activación de N-metyl-o-aspartato, a-amino-3-hydroxy-5 methyl-4-isoxazolpropionato y canales dependientes de Ca^{+2} y Na^{+} . El consecutivo flujo de Ca^{+2} y Na^{+} conduce a procesos intracelulares auto digestivos (catabólicos). El Ca^{+2} activa los lípidos peroxidasas, proteasas y fosfolipasas, que a su vez aumentan la concentración intracelular de ácidos grasos libres y radicales libres. Adicionalmente hay activación de las caspasas y endonucleasas que inician cambios estructurales progresivos de membrana y el ADN nucleosómico, estos eventos llevan a la degradación de la membrana vascular y estructuras celulares y en última instancia muerte celular programada (apoptosis).⁸

La frecuente asociación entre la hipoperfusión cerebral y el mal resultado de éste sugiere que el trauma cerebral y accidente cerebrovascular isquémico comparten el mismo mecanismo de lesión. Aunque esta suposición puede ser real en cierta medida existen grandes diferencias entre estos dos tipos de lesiones primarias. Por ejemplo, el flujo sanguíneo cerebral para desarrollo de daño tisular es de 15 ml/100gr, en comparación en el traumatismo craneoencefálico que es de 5-8.5 ml/100gr, mientras que la isquemia cerebral conduce a estrés metabólico.⁸

1.4. ETIOLOGÍA

La etiología del TCE es diversa entre ellas¹:

- a) Caídas en casa, escaleras y terrazas sin barandas.
- b) Eventos traumáticos automovilísticos.
- c) Accidentes deportivos o en actividades recreativas y como peatón.
- d) Maltrato infantil, incluyendo el síndrome del Niño Sacudido.
- e) Heridas por proyectil de arma de fuego.

En los niños menores de 2 años, el mecanismo de lesión principal son las caídas o maltrato; entre los 2 y 10 años, por accidentes de tránsito, caídas y accidentes de bicicleta y en los niños mayores de 10 años, por deportes, accidentes de tránsito y bicicleta. 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 azotea¹.

En el Instituto Nacional de Pediatría, se reportaron 84 casos de TCE en el servicio de urgencias durante el 2013. De estos, el 65% corresponde al género masculino y 35% femenino. En cuanto al grupo etario, el 31% fueron escolares. Con respecto a la gravedad del TCE, se reportó TCE leve (50%), grave (37%) y finalmente moderado (13%). Las principales causas del TCE fueron accidentes en casa (61%), accidentes en vehículos de motor (14%), atropellamiento (9%), accidentes en actividades de recreación (6%), Sx de niño sacudido (3%) y otras (6%)⁹.

1.5. CLASIFICACIÓN

El TCE se puede clasificar en tres tipos según la “Escala de Coma de Glasgow” (ECG). La escala evalúa tres tipos de respuesta de forma independiente: ocular, verbal y motora. Según el puntaje obtenido, se puede clasificar en leve (puntuación 13-15), moderado (de 9 a 12 puntos) y grave (menos de 8 puntos).¹⁰

Tradicionalmente se ha considerado que un TCE es leve cuando cursa con ausencia de focalidad neurológica y un nivel de conciencia igual o superior a 13 en ECG (o bien en su adaptación para lactantes). En estos casos la mortalidad asociada es inferior al 1%. Se considera que el TCE es moderado si la puntuación es de 9 a 12, asociándose en estos

casos una mortalidad en torno al 3%. Se considera que un TCE es grave, si la puntuación es de 3 a 8. En este grupo la mortalidad alcanza el 40-50%.¹¹

Cuadro 2. Escala de coma de Glasgow modificada para lactantes y niños.

PUNTUACIÓN	>1 AÑO	<1 AÑO
APERTURA OCULAR	APERTURA OCULAR	APERTURA OCULAR
4	ESPONTÁNEA	ESPONTÁNEA
3	A LA ORDEN VERBAL	AL GRITO
2	AL DOLOR	AL DOLOR
1	NINGUNA	NINGUNA
RESPUESTA VERBAL	RESPUESTA VERBAL	RESPUESTA VERBAL
5	COHERENTE	BALBUCEA
4	CONFUSO	LLORA CONSOLABLE
3	PALABRAS INADECUADAS	LLORA INCONSOLABLE
2	SONIDOS RAROS	GRUÑE O SE QUEJA
1	NINGUNA	NINGUNA
RESPUESTA MOTORA	RESPUESTA MOTORA	RESPUESTA MOTORA
6	OBEDECE ÓRDENES	ESPONTÁNEA
5	LOCALIZA DOLOR	LOCALIZA DOLOR
4	RETIRA AL DOLOR	RETIRA AL DOLOR
3	FLEXIÓN (DECORTICACIÓN)	FLEXIÓN (DECORTICACIÓN)
2	EXTENSIÓN (DESCEREBRACIÓN)	EXTENSIÓN (DESCEREBRACIÓN)
1	SIN RESPUESTA	SIN RESPUESTA

Cuadro 3. Evaluación neurológica y clasificación del TCE.

CLASIFICACIÓN POR ESCALA DE GLASGOW

TOTAL	LEVE	MODERADO	GRAVE
15 PUNTOS	13-14 PUNTOS	9-12 PUNTOS	3-8 PUNTOS

Por tipo de traumatismo que originó la lesión, este puede ser cerrado, penetrante, por aplastamiento o explosión².

Cuadro 4. Clasificación de traumatismos encéfalo-craneales.

Lesiones del Cuero Cabelludo	Lesiones del Cráneo	Lesiones del Encéfalo	
Traumatismo abierto Traumatismo cerrados	Fracturas Lineales Deprimidas De la Base	Lesiones Primarias Focales: contusión, laceración Difusas: conmoción, lesión axonal difusa, hemorragia subaracnoidea	Lesiones Secundarias Lesión isquémica Hematomas: extradurales, subdurales: A) Agudos B) Crónicos Intracerebrales
		Edema Cerebral Heridas penetrantes Lesiones vasculares Lesiones de nervios craneanos Secuelas	

1.6. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se desconoce con exactitud la prevalencia de las alteraciones neurológicas en los pacientes, ni cuál de éstas es la más frecuente. Los signos neurológicos son variados y dependen de las áreas cerebrales lesionadas. Pueden aparecer desde el momento del traumatismo, acompañar a una alteración de la conciencia inicial o presentarse tras un intervalo libre de síntomas. Debido a su alto valor predictivo de lesión intracraneal, se debe realizar la exploración neurológica sistematizada a todos los pacientes con TCE, y ante su presencia, la valoración periódica de su evolución.¹²

Las alteraciones descritas en los pacientes son: a) alteraciones de la conciencia; b) amnesia post- traumática; c) crisis convulsivas; d) cefalea; e) vómito y f) mareo. Otros

signos de alteración mental: a) agitación; b) somnolencia; o c) actúan diferente según la percepción de los cuidadores.¹³

A la exploración física, se pueden describir los siguientes hallazgos: a) signos de fractura de la base del cráneo como hematoma retro -auricular (signo de Battle), hematoma periorbitario (ojos de mapache), hemotímpano, otorraquia o rinorraquia; b) fractura de cráneo palpable; c) hematoma del cuero cabelludo; o d) déficit neurológico: alguna anormalidad en los pares craneales, al examen motor/ sensitivo o de los reflejos osteotendinosos.¹³

El trauma de cráneo menor se define como un paciente que sufrió un TCE, que tiene un score de 14-15 en la escala de Glasgow, con una exploración neurológica normal y sin evidencia clínica de fractura de cráneo. Entre los síntomas cognitivos y emocionales que pueden presentarse en los pacientes con TCE, se incluyen cambios de comportamiento o del estado de ánimo, confusión y problemas de memoria, concentración, atención, o razonamiento que deben tener un seguimiento¹.

1.7. DIAGNÓSTICO

Debe iniciarse por una adecuada valoración clínica, comenzando por el interrogatorio, con posterior exploración física, con especial énfasis en una exploración neurológica completa. El objetivo de la anamnesis y la exploración clínica inicial es identificar a aquellos pacientes con riesgo aumentado de presentar LIC. La historia clínica puede ser obtenida directamente del paciente (si la edad y el estado de conciencia lo permiten) y de cualquier testigo para determinar la naturaleza y gravedad del impacto y de la evolución prehospitalaria. Se debe evaluar cómo, cuándo y dónde ocurrió el trauma, así como detalles como altura de la caída, tipo de superficie y tipo y velocidad del o los objetos que los impactaron, medidas de seguridad en caso de accidente (casco, cinturón, silla adaptada), superficie y distancia del impacto, posición del niño antes y después del golpe además de conocer la situación neurológica previa del paciente. Se debe interrogar y explorar intencionadamente en búsqueda de los signos y síntomas neurológicos comentados con anterioridad, además de realizar una semiología adecuada de cada uno de ellos¹.

En los lactantes los datos de LIC pueden ser sutiles o ausentes, sin embargo, se debe tener particular atención en cualquier alteración en el comportamiento. El progreso o la resolución de cualquier síntoma, signos neurológicos y nivel de conciencia desde el episodio traumático deben ser definidos claramente. Se debe investigar sobre la historia médica previa y factores que pueden predisponer el trauma de cráneo (epilepsia, alteraciones de la marcha, trastornos hemorrágicos, abuso de alcohol o de drogas). En caso de discrepancia en la historia, o cuando esta no concuerda con los hallazgos del examen físico, o cuando se encuentra una fractura de cráneo o datos de LIC, en un lactante sin una historia de trauma importante, se debe sospechar de una lesión no accidental²⁰. Debemos buscar intencionadamente alteraciones en los pares craneales, además de lesiones asociadas al TCE. Inicialmente se valorará el estado de conciencia aplicando la GSC (Cuadro 1) y se comprobará el nivel de integridad o afectación del tronco cerebral. Se debe explorar: a) Pupilas y movimientos oculares: es necesario valorar el tamaño, la simetría y la reactividad de las pupilas. b) Fuerza, tono y patrón postural: con especial atención a la existencia de posturas motoras anormales, es importante reconocer dos: la postura de decorticación, indicativa de lesión por encima del y la postura de descerebración por afectación del mesencéfalo o diencefalo. c) Fondo de ojo: la existencia de edema de papila indica hipertensión intracraneal. Las hemorragias retinianas están frecuentemente asociadas a maltrato. La presencia de un fondo de ojo normal en el momento inicial no excluye la existencia de hipertensión intracraneal.¹

1.7.1. ESTUDIOS DE GABINETE

Los estudios usados para fortalecer el diagnóstico de TCE son descritos en el cuadro 5.

Cuadro 5. Características generales de los estudios de gabinete en TCE.¹⁴

ESTUDIOS DE GABINETE	
RADIOGRAFIA DE CRANEO	Menores de 2 años que, aunque están neurológicamente normal presentan hematoma del cuero cabelludo.
TAC DE CRANEO	Alteración del estado de conciencia. Signos de focalización. Cefalea persistente. Vómito incoercible. Convulsión postraumática. Sospecha de fractura de base de cráneo. Lesión penetrante. Fractura deprimida y/o compuesta. Fontanela abombada. GCS = 8 - Asimetría pupilar mayor de 1 mm. Disminución en tres puntos de GCS-niños con diátesis hemorrágica.
LABORATORIOS	Glucosa sérica, electrolitos séricos, osmolaridad sérica, biometría hemática y coagulograma completo.

1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser multidisciplinario y debe incluir una valoración y tratamiento de rehabilitación si es que así lo requiere el paciente, las principales indicaciones dependiendo del grado de TCE se describe de forma general en el cuadro 6.³

Cuadro 6. Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE.

TRATAMIENTO EN TRAUMATISMO DE CRÁNEO	
LEVE	Vigilancia y analgesia
MODERADO	Hospitalización, tratamiento farmacológico, valorar
GRAVE	tratamiento quirúrgico.

1.9. BIOMARCADORES PARA TCE LEVE EN EDAD PEDIÁTRICA

En la actualidad las herramientas clínicas utilizadas para clasificar y diagnosticar un TCE leve son la Escala de Coma de Glasgow y el apoyo de imagenología (TAC e IRM). Es posible identificar diferentes grados de traumatismo y reconocer algunos patrones de daño estructural a nivel craneoencefálico, sin embargo, no proveen información acerca de los mecanismos fisiopatológicos responsables del déficit neurológico encontrado en los pacientes²¹. En las últimas dos décadas se han presentado avances en el estudio y desarrollo de biomarcadores con la finalidad de entender cuáles son los cambios celulares, bioquímicos y moleculares durante los eventos de TCE leve, aun sin alcanzar la sensibilidad y especificidad que permitan el adecuado manejo del paciente y faciliten las evaluaciones terapéuticas.^{15,16}

El desarrollo de biomarcadores toma importancia desde la perspectiva en que ayudaría al clínico en el manejo y tratamiento del paciente con TCE leve, facilitaría un diagnóstico más certero, ayudaría en la toma de decisiones y haría posible establecer el pronóstico del paciente; con lo que se podría prever cuál paciente requiere de estudios suplementarios (tomografía, resonancia magnética, etc.), se establecería una terapéutica personalizada y se podrían planificar los servicios de rehabilitación. Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y preciso, significa una mejora en los resultados clínicos obtenidos. Todas estas ventajas que se presentan en la práctica médica tienen repercusión directa sobre las inversiones monetarias en sistemas de salud, representando una reducción en costos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Un biomarcador es una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.^{17,18} Un biomarcador molecular, consiste en biomoléculas cuantificables de biofluidos o tejidos afectados, que proporcionan información diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Actualmente se espera que un biomarcador, para TCE leve, se pueda observar y describir en suero, en fase aguda (minutos); que tenga una distribución bien definida en el tiempo; que sea proporcional al mecanismo y a la extensión de la lesión; que tenga tanta especificidad como sensibilidad. Debe de reflejar diferencias en sexo y grupos de edad. Finalmente, un biomarcador debe indicar el mecanismo fisiopatológico de daño al sistema nervioso.¹⁹ El uso de biomarcadores séricos en la práctica clínica ayuda a evaluar cuantitativamente y a definir el daño en el órgano o sistema afectado. Son de gran utilidad

para establecer la existencia de patología en muchos órganos y favorecen la toma de decisiones en el tratamiento de la patología.²⁰

Aunque existe un incremento en las demandas de biomarcadores para el manejo de los pacientes con TCE leve y se ha avanzado en las últimas dos décadas en la investigación en humanos y modelos animales, no existe hasta la fecha actual, un biomarcador cerebral específico que se haya establecido por consenso para su aplicación en este padecimiento. Debe de destacarse que las guías de tratamiento del TCE leve no incluyen nunca recomendaciones para el uso clínico de biomarcadores. Los biomarcadores han sido identificados usando una combinación de métodos, tales como inmunoafinidad, electroforesis con SDS-PAGE, espectrometría de masas, métodos basados en anticuerpos específicos como inmunoblots o ELISAS, y más recientemente, a través de tecnologías ómicas que permiten el estudio de todo el sistema biológico involucrado.^{20,21,22} Usualmente, los niveles de moléculas con potencial uso como biomarcador se incrementan después del traumatismo y se encuentran en concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, dependiendo de la magnitud del daño y posteriormente es posible encontrarlas en el torrente sanguíneo e inclusive en otros fluidos corporales.²³ Actualmente, la investigación en biomarcadores séricos empleados en población pediátrica con TCE leve es muy escasa, principalmente porque se encuentra con varias limitantes: el reclutamiento difícil, la toma de las muestras y la evaluación de los resultados.²⁴ Esto hace que tome importancia el estudio sobre los biomarcadores en edad pediátrica, que permitan comprender que sucede con esta población y mejorar el pronóstico de los pacientes, con resultados favorables a largo plazo.²⁴

1.10. PRINCIPALES BIOMARCADORES EN TCE

El estudio de los biomarcadores en TCE leve es un campo donde se requiere de más investigación, debido a que estos podrían permitir ofrecer un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico a esta población pediátrica, de la cual los reportes son escasos y estos son descritos en el siguiente cuadro.

Cuadro 7. Reportes de los posibles biomarcadores en TCE leve.

SUSTANCIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	REFERENCIA
Calcium-binding protein B (S100B)	Usado en TCE leve	Se puede elevar en ausencia de TCE	43
	Alta sensibilidad en TCE severo	Baja especificidad	
	Más barato que la TAC	Dependiente de la barrera hematoencefálica	
		No estudiado en población pediátrica.	
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	Incrementa en TCE moderado-severo con disminución al 3er día.	No hay diferencia con pacientes con politrauma y TCE leve.	23
	Se correlaciona con resultados imagenológicos.	Poco específico	
	Muy sensible	No estudiado en población pediátrica.	
Ubiquitincarboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1)	Se eleva en líquido cefalorraquídeo y suero muchos días después del TCE.	Se eleva en otras patologías con hipoxia neonatal	42
	Se eleva en TCE moderado y severo		
Enolasa neuronal específica (NSE).	Se eleva posterior a TCE leve en LCR.	Baja sensibilidad	21
	Alta especificidad	Se eleva en Ca de pulmón de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, neuroblastomas e infarto isquémico.	
	Se eleva a las 12 hrs y un segundo incremento en pacientes con pronóstico desfavorable.		
	Se relaciona con un segundo daño neuronal (hipoxia, hipotensión)		

1.11. GENERALIDADES DEL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

El glutamato es el neurotransmisor excitador clásico del SNC, sus múltiples funciones abarcan desde la proliferación, maduración y supervivencia de las neuronas, hasta la formación, remodelación y eliminación de sinapsis, así como el refinamiento y la formación de circuitos y mapas topográficos. Para realizar las acciones fisiológicas arriba mencionadas, el glutamato posee dos familias de receptores: los ionotrópicos (iGlu) y los metabotrópicos (mGlu). Los iGlu están involucrados en la neurotransmisión rápida en el cerebro y se clasifican en función del agonista que los activa, en receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y receptores a kainato.²⁵ Los iGlu forman un canal catiónico que permite el paso selectivo de iones Na^+ , K^+ o Ca^{2+} , produciendo una despolarización de la neurona, en particular el canal formado por el receptor NMDA permite el paso de los iones Ca^{2+} , además del Na^+ y K^+ , lo que implica que cada vez que el receptor se activa hay un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular en la neurona pos sináptica⁸. Respecto

a lo mGLu, se han descrito 8 tipos (mGluR 1 a 8) clasificados en tres grupos. Estos receptores se acoplan a proteínas G que regulan la actividad de enzimas de membrana y canales iónicos. De esta forma, los receptores mGlu median, en el SNC, una actividad sináptica excitadora, más lenta y prolongada que los iGlu. Cuando el glutamato es liberado en la presinápsis, inicialmente activa a los receptores tipo AMPA, lo que provoca un cambio en el potencial de membrana de la célula postsináptica, el cual a su vez induce la activación de los receptores NMDA, los cuales se encuentran bloqueados por Mg^{2+} , se requiere que este cambio sea lo suficientemente intenso y duradero para que los iones Mg^{2+} se retiren del poro, por otra parte y dada la estructura de este receptor-canal, también se necesita que se ligue el glutamato al receptor junto con un coagonista, como la glicina, para que exista permeabilidad al Ca^{2+} , lo que finalmente despolarizará a la membrana postsináptica. Por otra parte, el glutamato es un neurotransmisor de origen aminoacídico de relevancia fisiológica, así como patológica en diversas enfermedades y eventos neurológicos entre ellos la Epilepsia y su estudio es clave para entender otras condiciones que induzcan alteración en la función neurológica.²⁶

1.12. EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL GLUTAMATO EN TCE LEVE

Como señalamos anteriormente, un TCE leve media la muerte cerebral a través de diversos procesos que involucran una serie de cascadas de señalización, múltiples e interdependientes; por ejemplo, se presenta un incremento en el glutamato extracelular inmediatamente después de un TCE leve. Además, se ha observado que el bloqueo farmacológico de receptores de glutamato poco después de la lesión cerebral incrementa la recuperación en animales de laboratorio.²⁷ No hay duda de que un exceso en la activación de los receptores NMDA es dañina, sin embargo, evidencias recientes sugieren que la actividad de estos receptores a un nivel fisiológico es indispensable para la sobrevivencia de diversos tipos neuronales.²⁸ Cabe mencionar que se ha observado que la distribución de los receptores NMDA no se circunscribe a las neuronas, también puede encontrarse en la glía.²⁹ Esto abre otras posibilidades en el estudio de la actividad de este receptor y los factores externos que lo activan durante el daño cerebral. Respecto al efecto de un TCE leve en la expresión de los receptores NMDA, se ha observado un incremento inicial seguido de decremento en el número de receptores en distintas áreas del cerebro, como el hipocampo³⁰ sin embargo, en corteza cerebral hay datos contradictorios respecto al

incremento inicial³¹. Además, se ha observado que la composición de las subunidades del receptor varía después de un traumatismo o bien después de un evento isquémico³²

En diversos estudios se ha reportado que un incremento en la concentración de glutamato aumenta el daño producido por el TCE leve, debido a mecanismos de neurotoxicidad, estos reportes se presentan tanto en modelos experimentales como en humanos. Esto se asoció a un incremento de niveles patológicos de glutamato en líquido extracelular cerebral y varios eventos o enfermedad neurodegenerativas crónicas y agudas, que incluyen al traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral, hipoxia cerebral y hemorragia intracerebral, entre otras. Estos estados alterados de la concentración de glutamato son facilitados por una ruptura de la barrera hematoencefálica, esto favorece el movimiento del glutamato entre el plasma y el líquido extracelular cerebral. El glutamato es transportado hacia la sangre por difusión facilitada, en un gradiente electroquímico bajo, lo que favorece el aumento de la concentración de glutamato en el plasma sanguíneo. Otro factor importante de la presencia de glutamato en plasma son los mecanismos para remover el glutamato del espacio extracelular cerebral. En un experimento realizado por Gottlieb y colaboradores donde se administró glutamato en la cisterna magna de ratas, se reportó que en pocos minutos el 80% del glutamato inyectado ya era detectado en sangre periférica.³³ En TCE leve los niveles elevados de glutamato en sangre se correlacionan inversamente con los resultados neurológicos en modelos de TCE en ratas. En humanos se ha observado que en pacientes en estado de coma, secundario a TCE leve, existe un incremento diferencial en la concentración de glutamato en arteria y vena yugular. Por lo que, diversos autores han planteado que el estudio de los factores que afectan los niveles de glutamato en sangre puede facilitar la comprensión de los mecanismos que protegen al cerebro del exceso de glutamato y resultar en un mejor pronóstico ante un TCE.³⁴ A pesar de que diversos estudios han observado el papel del glutamato en la fisiopatología del TCE leve, la cuantificación del glutamato en la práctica clínica y su impacto sobre el manejo del TCE leve aún no ha sido elucidada. Actualmente se realizan investigaciones con microdiálisis cerebral en pacientes con TCE grave y se ha encontrado una correlación con la mortalidad.³⁵ Timofeev y colaboradores realizaron un estudio prospectivo observacional que incluyó a 223 pacientes con traumatismo craneoencefálico, el objetivo fue determinar la relación entre marcadores bioquímicos y el resultado neurológico de los pacientes de la cohorte. Los marcadores analizados fueron lactato, piruvato, glucosa, glicerol, relación lactato/piruvato y el glutamato y se correlacionaron con la escala de Glasgow "Outcom", a

los 6 meses postraumatismo. Las cuantificaciones de los biomarcadores se realizaron con microdiálisis cerebral durante los primeros 7 días pos traumatismo. Sus resultados demostraron que los niveles de glutamato fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron. También se determinó que las primeras 72 hrs, posteriores al TCE leve, son un periodo fisiológicamente inestable y con la máxima vulnerabilidad tisular. Con las cuantificaciones de marcadores durante este periodo (72 hrs) se pudo determinar los resultados favorables y desfavorables en la cohorte.³⁶ Sin embargo, los estudios en población pediátrica que determinen la relación de los niveles de glutamato en plasma como un potencial biomarcador en el TCE leve son inexistentes.³⁶

2. JUSTIFICACIÓN

El TCE es un evento grave y agudo que deja secuelas de relevancia en los individuos que lo sufren, entre ellas las discapacidades físicas o hasta la muerte. En particular, en paciente pediátrico con TCE leve donde se considere datos clínicos a la exploración física, con factores de riesgo de lesión intracraneana se derivan a estudios de imagen como la tomografía de cráneo para poder estadificar el grado de lesión, sin embargo en pacientes pequeños aumenta el riesgo de complicaciones secundarias a la sedación, por lo que es de interés el estudio de las sustancias que puedan ser modificadas por este tipo de eventos y que nos puedan indicar la gravedad de la lesión. Hasta la fecha las sustancias que se ven modificadas con relación a un evento clínico se determinan biomarcadores, que en específico en TCE la mayoría de los que han sido descritos son inespecíficos y actualmente existe el interés de estudiar los sistemas de origen aminoacídico como el glutamatérgico. Sin embargo, aunque hay evidencia de las alteraciones de este sistema en el TCE se desconoce cómo pueden modificarse a nivel extracelular y si estos cambios se pueden observar en plasma de paciente pediátrico. Lo anterior con el fin de ser manejados como biomarcadores que indiquen la gravedad del TCE leve en este tipo de paciente, información que hasta la fecha se desconoce.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque hay evidencia experimental que aborda la posible relación de glutamato en plasma en diferentes modelos de daño cerebral, aun no se determina en población pediátrica con TCE leve, y se desconoce si este puede participar como un potencial biomarcador en este tipo de evento neurológico, y es aún escasa la literatura donde se estudien las variaciones

de la concentración de este aminoácido en una línea de tiempo con respecto al TCE. Por lo que, nosotros nos enfocaremos a caracterizar las posibles alteraciones en los niveles plasmáticos de glutamato de pacientes pediátricos con TCE y su relación con las características clínicas y terapéuticas de estos pacientes.

4.OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínico-terapéuticas con los niveles plasmáticos de glutamato en pacientes pediátricos con TCE leve, durante las 3, 6,12, 24 hrs, así como los 7, 14 y 28 días de presentado el evento.

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir las características clínico-terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE leve en pediatría en el periodo de estudio.
- 2) Determinar los niveles plasmáticos de Glutamato, 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 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

6.2.1. 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 y de ser necesario del paciente.
- Que se tenga carta de autorización firmada por el responsable del paciente o por el mismo paciente (asentimiento).

6.2.2. EXCLUSIÓN

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

6.2.3. 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 inicio 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
Amnesia postraumática	Nominal	Pérdida de la memoria inducida por un evento traumático.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Pérdida de la conciencia	Cuantitativa	Estado en el que el cerebro tiene abolidos determinados actos reflejos.	1. Menos de 5 segundos, 2. De 5 a 60 segundos, 3. De 1 a 5 minutos, 4. Más de 5 minutos	Menos de 5 segundos, 5 a 60 segundos, 1 a 5 minutos, más de 5 minutos
Cefalea postraumática	Ordinal	Dolor en la región de la cabeza.	1. Sin dolor 2. Leve 3. Moderado 4. Grave	Sin dolor, leve, moderado, grave
Vómito postraumático	Cuantitativo	Conocido como emésis, es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	1) Presente 2) Ausente	Presente, ausente 0, 1, 2, más de 2
Mareo postraumático	Nominal	Es un síntoma propio de las alteraciones del equilibrio, así como de otros trastornos, se refiere al malestar general; trae consigo palidez, cambio del ritmo cardíaco, sensación de náuseas y sudoración fría, pero no sensación de movimiento propio o del entorno.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Alteración mental (somnolencia, agitación, preguntas repetitivas, respuesta lenta a comunicación verbal)	Nominal	Desequilibrio de la conducta de un individuo en vigilia.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Crisis convulsivas	Nominal	Actividad eléctrica desorganizada en el cerebro que conlleva hallazgos físicos o cambios de comportamiento.	1. Presente a. Generalizada b. Parcial c. Estado epiléptico 2. Ausente	Presente, ausente. Generalizada, parcial, estado epiléptico
Conducta diferente observada por el cuidador	Nominal	Apreciación del cuidador con respecto al comportamiento habitual del paciente	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Exploración neurológica	Nominal		1. Normal 2. Anormal	Normal, anormal
Déficit neurológico (alteraciones en los pares craneales, sensibilidad o motor)	Nominal	Falta de reflejos neurológicos.	- Presente - Ausente	Presente, ausente
Hematoma subgaleal	Nominal		1. Presente 2. Parietal 3. Occipital	Parietal, occipital, temporal, frontal

			4. Temporal 5. Frontal 6. Ausente	
Signos de fractura de base del cráneo	Nominal	Datos anatómicos obtenidos de exploración que indiquen falta de integridad en el cráneo.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
Fractura de cráneo palpable	Nominal	Falta de integridad de la estructura ósea referente al cráneo.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
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. Severo	Leve, moderado, severo
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 tomos que significa corte o sección y de grafía 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
Terapéutica	Nominal	Uso de maniobras, estrategias o sustancias para el manejo del paciente con trauma craneoencefálico	1. Presente a. Ketorolaco b. Paracetamol c. Ibuprofeno d. DFH (definilhidantoína o fenitoína) e. Metamizol f. Midazolam g. Diazepam h. Buprenorfina i. Vecuronio j. Lidocaína	Ketorolaco Paracetamol Ibuprofeno Fenitoína) Metamizol Midazolam Diazepam Buprenorfina Vecuronio Lidocaína Tramadol

			k. Tramadol l. Dexametasona m. Tiopental n. Vitamina k ñ. Dopamina o. Propofol p. Metilprednisolona q. Manitol r. Soluciones hipertónicas s. Norepinefrina t. Fentanil u. Antibiótico v. Otros 2. Ausente	Dexametasona Tiopental Vitamina k Dopamina Propofol Metilprednisolona Manitol Sol. hipertónicas Norepinefrina Fentanil Antibiótico Otros Ninguno
Terapia no farmacológica	Nominal	Uso de terapéutica que no involucra el uso de fármacos.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente.
Manejo neuroquirúrgico	Nominal	Manipulación de estructuras anatómicas de la cabeza, mediante instrumental quirúrgico, con la finalidad de realizar un tratamiento o un diagnóstico de las lesiones ocasionadas por el TCE.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente

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 estandarizo, a cuando mucho, 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 almaceno a -70°C, hasta la cuantificación de glutamato por cromatografía líquida de alta resolución.

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

Los aminoácidos se cuantificaron con un equipo de HPLC acoplado a un detector fluorométrico (BAS, FL-45) usando el software para análisis “Cromgraph”. Para la determinación de estos aminoácidos se tomo una alícuota de 20 ml de los dializados recolectados a la cual se le adiciono 10 ml de ácido perclórico 0.1 M y 6 ml de ortoftaldehído (OPA; SIGMA) con el fin de inducir la fluorescencia necesaria para la detección de dichos aminoácidos. La longitud de onda de excitación fue de 360 nm y la onda de emisión de 450 nm. El tiempo de análisis por muestra recolectada fue de 15 minutos. El proceso analítico incluye un programa de gradiente (cuadro 6) para una columna cromatografía de alta resolución (BAS, C18) que permite separar los diferentes aminoácidos presentes en la muestra. La velocidad de flujo fue de 3.5 mL/min a 35°C. El sistema de gradiente consiste de dos amortiguadores (A y B, de acetato de sodio y metanol), que conforman la fase móvil. La cuantificación de los aminoácidos se realizo 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. ANALISIS 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 pediatría en el periodo de estudio.

Durante el periodo de estudio se reclutaron 11 pacientes pediátricos con diagnóstico de TCE leve desde 1 día a 18 años de edad en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 9 fueron hombres que corresponde al 72.7% y el resto fueron mujeres (27.2%; Gráfico 1). De estos pacientes, 10 provenían de la Ciudad de México (99.9%; Gráfico 2).

Gráfico 1. Distribución porcentual del género de los pacientes reclutados.

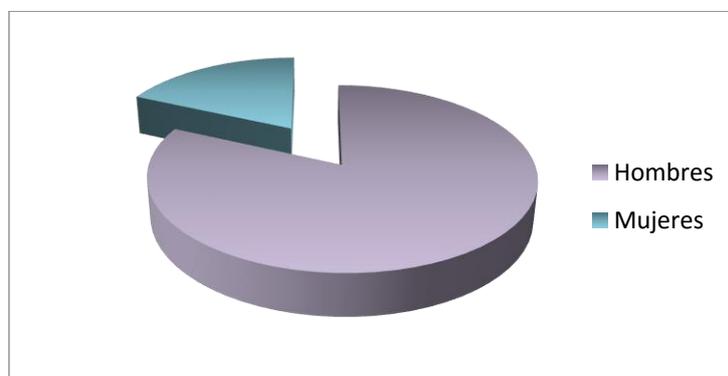
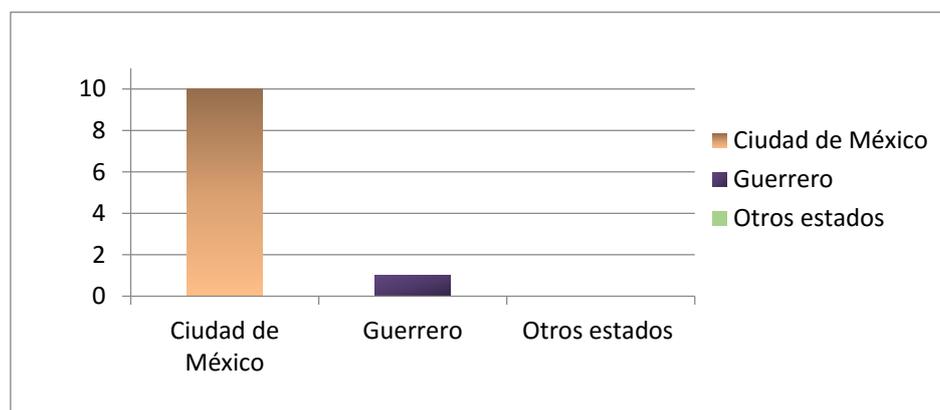


Gráfico 2. Procedencia geográfica de los pacientes reclutados.



El sitio con mayor frecuencia donde ocurrió el TCE fue en la casa que corresponde al 54.5%, seguido de la escuela con el 18.1% (Gráfico 3).

Como antecedentes patológicos reportados en esa población de estudio, 1 paciente padecía previamente de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico que corresponde al 9%, el resto fueron pacientes previamente sanos (Gráfico 4).

Gráfico 3. Ubicación del área donde los pacientes sufrieron de TCE.

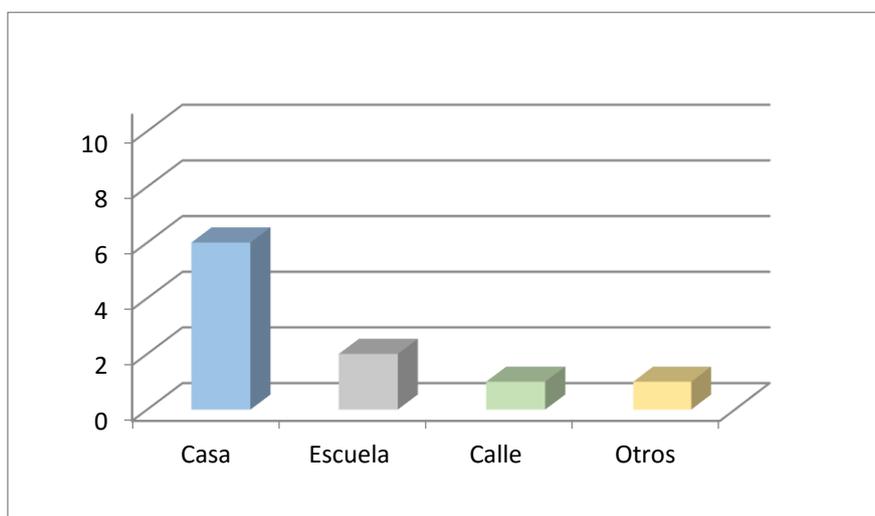
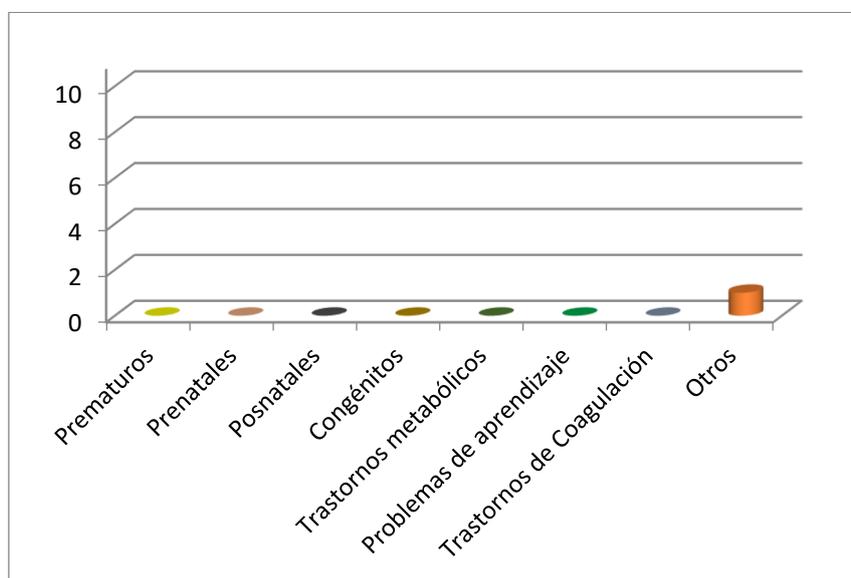


Gráfico 4. Antecedentes patológicos en la población de estudio.



Por otra parte, al ingreso al área de Urgencias los pacientes se estadificaron con la escala de coma de Glasgow donde se observó que el 72.7% (n=8) ingresaron con una escala de coma Glasgow de 15; asignándolos así con diagnóstico de TCE leve (Gráfico 5). Con respecto al tipo de traumatismo craneoencefálico el 100% fue cerrado. Donde el mecanismo de lesión más frecuente fue la caída (99%; n=10; Gráfico 6).

Gráfico 5. Estadificación de acuerdo a la escala de Glasgow.

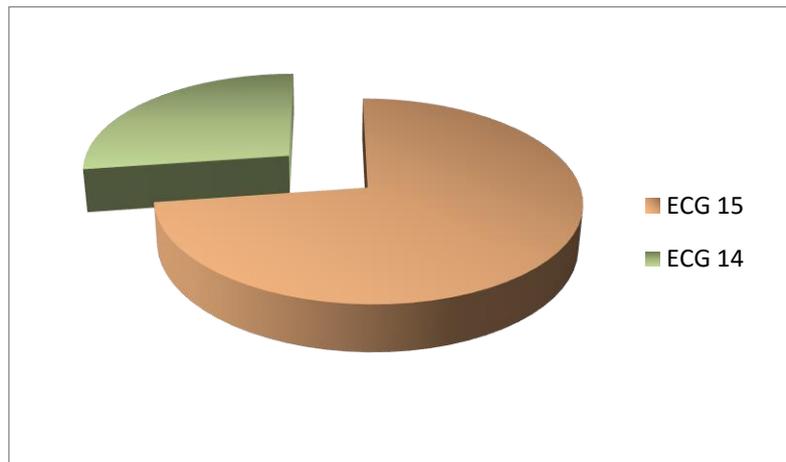
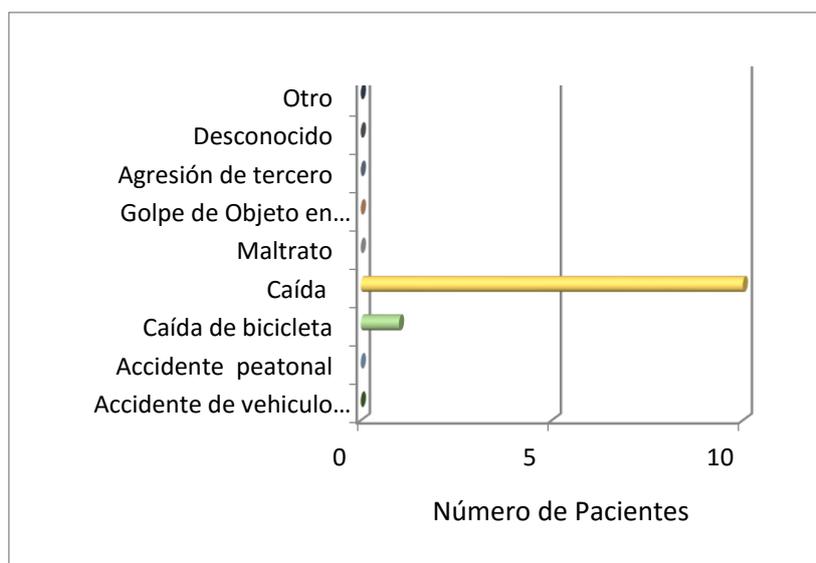


Gráfico 6. Mecanismo de lesión que precede al TCE en la población estudiada.



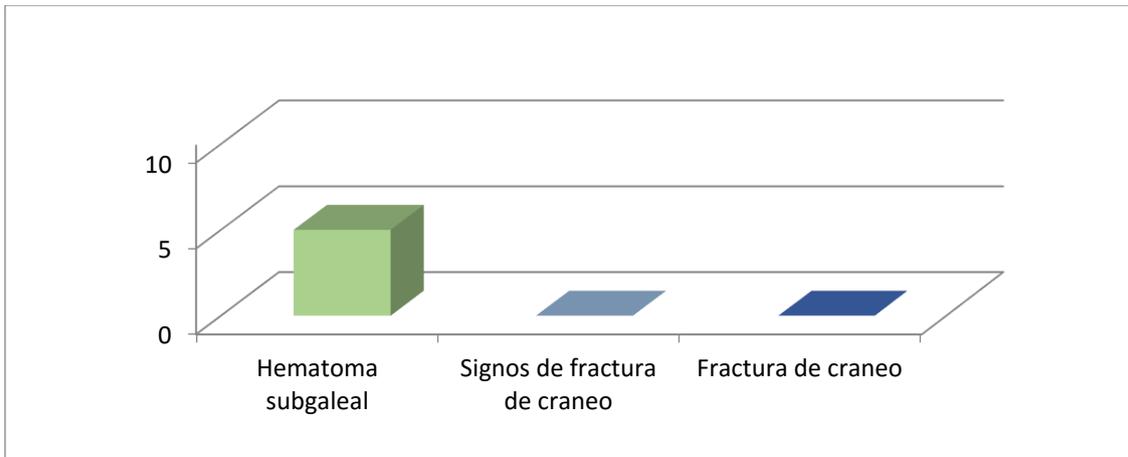
Con respecto a los signos vitales de los 11 pacientes estudiados, estos no presentaron alteraciones, es decir se encontraron dentro de las percentilas 5 a la 95 de cada parámetro con respecto a la edad, peso y talla (Tabla 1).

Tabla 1. Valores referidos a los signos vitales de los pacientes reclutados.

SIGNOS VITALES					
PACIENTES	FC	FR	TA	SATO2	TEMP
1	70	20	90/70	97	36.7
2	148	19	110/78	95	36.5
3	108	24	118/58	98	36.5
4	84	26	120/70	98	36.5
5	128	30	96/74	98	36
6	106	21	123/68	99	36.9
7	66	28	86/65	98	36.7
8	130	32	90/57	96	36.5
9	72	20	90/60	98	36.7
10	130	24	122/75	96	37
11	75	21	116/68	99	36.7

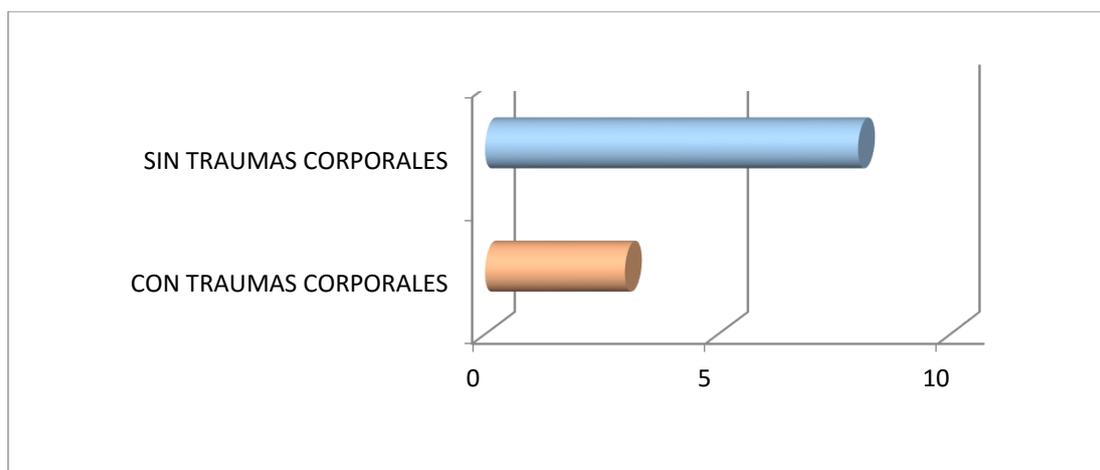
Por otro lado, una vez estadificado el grado de TCE con la escala de coma de Glasgow se realizan estudios de imagen como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RNM) y electroencefalograma (EEG), en pacientes en los cuales se sospeche lesión intracraneal, en particular 9 pacientes de los 11 pacientes totales reclutados se les realizó la TAC, sin realizar estudios de RNM y EEG. Solo en 1 paciente se observó hematoma subdural, en 5 hematomas subgaleales y 1 paciente presentó fractura del piso y pared lateral y medial del ojo izquierdo (Gráfica 7).

Gráfico 7. Lesiones extracraneales presentes en la población de estudio.



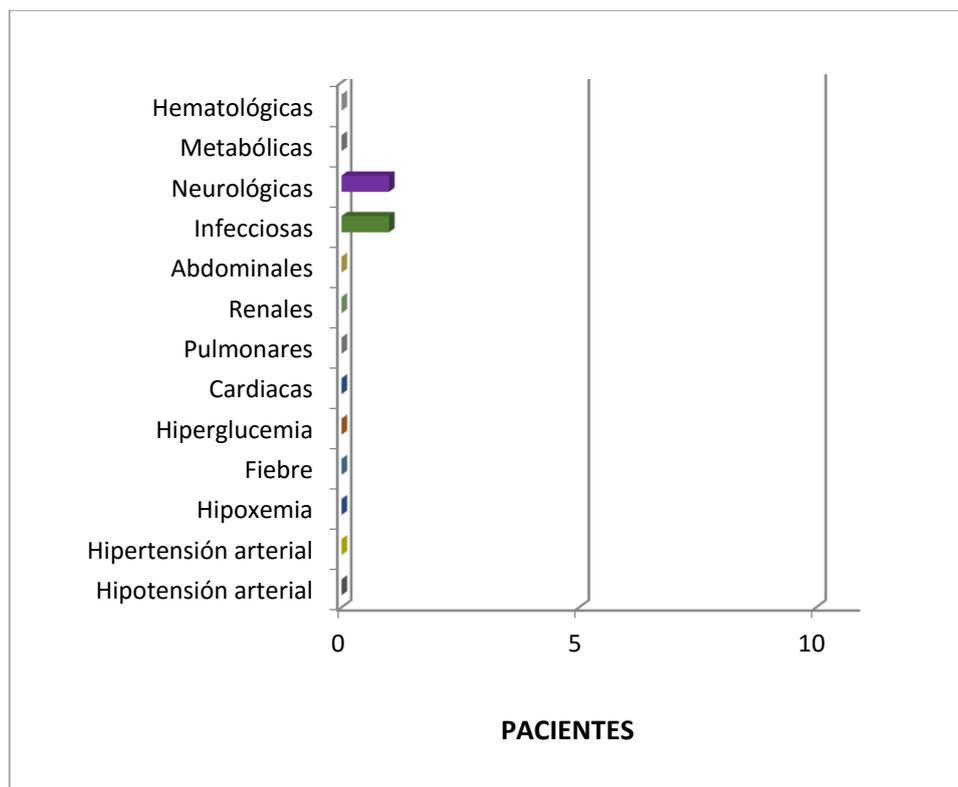
Por otra parte, de los 11 paciente, 3 presentaron traumas corporales (27.2%; Gráfico 8).

Gráfico 8. Presencia de traumas corporales en los pacientes reclutados.



De los 11 pacientes 2 presentaron afecciones secundarias correspondiente al 18.1%, seguido por 1, que presento afecciones neurológicas correspondiente al 9% (Gráfico 9).

Gráfico 9. Presencia de afecciones secundarias derivadas del TCE en los pacientes reclutados.



Con respecto al manejo terapéutico de estos pacientes, el 90% recibieron tratamiento farmacológico (n=10), con predominio del uso de analgésicos, donde el 70% se les administró paracetamol (n=7), mientras que el 30% se dosificó el ibuprofeno (n=3), cabe mencionar que un paciente fue tratado con maniobras para reflejo vasovagal.

8.3. Niveles plasmáticos de Glutamato, en pacientes pediátricos con TCE leve a diferentes tiempos de ocurrido el evento (4, 6,12 y 24 horas, 7, 14 y 28 días).

Durante un periodo de 28 días a partir de las 3 hrs posterior al trauma de cráneo se realizaron mediciones de Glutamato proveniente de las muestras sanguíneas mediante HPLC, de los 11 pacientes con diagnóstico de TCE leve no se observó variaciones con respecto a los niveles de Glutamato en los periodos de estudio.

NIVELES PLASMÁTICOS DE GLUTAMATO (micromolas)							
PACIENTE	TIEMPO DE SEGUIMIENTO POS-TCE						
	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	7 d	14 d	28 d
1	25.7	27.1	28.6	32.4	21.5	22.3	28.4
2	-	-	23.5	34.8	25.7	26.9	34.9
3	27.5	26.6	31.9	26.5	36.4	22.3	34.9
4	-	40.2	35.1	23.3	27.4	28.0	30.8
5	30.6	31.1	26.2	21.3	72.4	-	-
6	-	30.7	27.5	34.4	17.9	54.5	21.4
7	29.0	30.8	46.1	28.6	-	40.7	-
8	25.0	-	-	-	23.4	-	-
9	32.8	42.0	36.6	33.4	35.4	40.9	-
10	35.2	38.3	20.3	35.3	23.7	-	-
11	17.2	15.5	15.3	13.7	14.3	22.7	-
Media	27.9	31.4	29.1	28.4	29.8	32.3	30.1
Desv estd	5.50243637	8.14829871	8.8027199	7.15819737	16.4651103	11.8074638	5.59202704
n	8	9	10	10	10	8	5
ee	1.94540503	2.71609957	2.78366445	2.26362076	5.20672504	4.17456886	2.50083052

9. DISCUSIÓN

El TCE constituye uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, ocupando el 4to lugar como causa de muerte y el 2do lugar como de discapacidad entre individuos jóvenes.⁸ En otros países como Europa se estima que el TCE tiene una incidencia de 235 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11%, en Iberoamérica la incidencia de TCE es de 200 a 400 por cada 100,000 habitantes por año, en México, el TCE ocupa la cuarta causa de muerte, contribuyendo los accidentes de tráfico con el 75% y el resto debido a muertes violentas, caídas y lesiones deportivas. El TCE es causa frecuente de consulta en el departamento de urgencias, se reporta con una frecuencia del 30% y se asocia a 40% de las causas de muertes en la edad pediátrica. En relación al género, en éste estudio se observó que en la población pediátrica se presenta más en los hombres que en las mujeres, en una proporción 4:1 la cual no difiere en mucho con la población adulta donde se reporta una relación de 3:1.¹⁴

En un estudio de cohorte realizado por J.J García en el 2014 se describe que los mecanismos del trauma se presentan frecuentemente como caídas obteniendo resultados similares en éste estudio, siendo la casa el sitio con mayor frecuencia. Es importante recalcar la importancia del diagnóstico y el reconocimiento de los factores de riesgo de lesión intracraneana en el paciente pediátrico ya que éstos actualmente se derivan a estudios de imagen como la tomografía de cráneo para poder estadificar el grado de lesión, sin embargo en pacientes pequeños aumenta el riesgo de complicaciones

secundarias a la sedación, por lo que este estudio se enfocó al estudio de Glutamato que puede ser modificado por este tipo de eventos, se realizó una revisión bibliográfica donde se observa en población de adultos y algunos estudios en ratas que Glutamato presenta incremento extracelular posterior a un TCE leve³². Sin embargo en éste estudio de cohorte con una n=11 pacientes, se observó que no hubo variación en los niveles de Glutamato a distintos tiempos posterior al trauma manteniéndose en un rango de 27.9 y 30.1 micromolas a las 3,6,12 y 24 hrs y 7, 14 y 28 días, en un estudio de casos y controles que se realizó en 16 pacientes adultos en el Medical Collage of Virginia donde se midió niveles de glutamato en LCR y liquido extracelular posterior a un trauma observándose que los niveles se mantuvieron elevados siendo el pico máximo el primer y segundo día con posterior disminución, en nuestro estudio no observamos variaciones en todo el periodo de estudio. En otro estudio realizado en 18 ratas con TCE leve, moderado y severo, solo se observó cifras elevadas significativas a las 24,48 y 120 hrs posteriores a un trauma severo, en el leve y moderado no se registraron cambios significativos, por lo que es importante continuar con la medición de Glutamato en los diferentes grados de TCE ya que probablemente para los grados leve y moderado no sea significativo pero para el grado severo sí. Aunque, los datos obtenidos en esta población no indiquen cambios referentes en la población estudiada se requiere realizar las comparaciones con población en condiciones normales, así como incrementar el número de sujetos, para validar dichos datos.

Tabla 3. Evidencia de Glutamato como biomarcador en TCE leve.

Población de estudio	Criterios de inclusión	Sustancia estudiada	Diseño de estudio	Origen de la muestra	Método de cuantificación	Referencia
112 voluntarios sanos entre 18 y 70 años de edad. El participante promedio fue de 38 años. Edad, y la muestra consistió en 48 hombres y 64 mujeres.	Mujeres y hombres que la última comida, última bebida, y si el café se consumió dentro de las últimas 6 hrs.	Glutamato, glucosa, GOT y GPT en las últimas 6 horas posterior al alimento.	Reporte de casos	Cinco Mililitros de sangre v venosa	Método fluorométrico de Graham y Aprison Método de correlación Pearson	37
16 pacientes	Pacientes con Escala de coma de Glasgow igual o menor a 8, ingresados en el Medical College of Virginia Hospital	Aminoácidos excitatorios (Glutamato)	Casos y controles	LCR	Microdiálisis de muestras de líquido extracelular y líquido cefalorraquídeo.	38
253 pacientes	Pacientes de 18 a 75 años que se presentan en un centro de trauma con escala de coma de Glasgow \leq 8, con hallazgos positivos en la TAC de cráneo y que requirieron colocación de catéter de drenaje los pacientes fueron excluidos si tenían lesión de cabeza penetrante, enfermedades cardíacas o paro respiratorio antes de la admisión, o no se pudo obtener el consentimiento de un representante legal. Analizados en Universidad de Pittsburgh.	Relación entre los genes SLC1A1 y SLC1A6 con la presencia de crisis convulsivas posttraumáticas.	Cohorte	Sangre	Estimaciones de Kaplan-Meier y las estadísticas log-rank se utilizaron para comparar las tasas de crisis convulsivas de lesión a 3 años posttrauma por genotipo. Las razones de riesgo (HRs) se calcularon utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox los análisis de Kaplan-Meier ajustando los factores de riesgo de crisis convulsivas posttrauma conocidos.	
6 ratas para cada nivel de trauma de cráneo (Total: 18)	Pacientes con lesión cerebral traumática difusa graduada TCE leve, moderado, y grave. Después de 6, 12, 24, 48 y 120 horas posterior al trauma.	Aspartato (Asp), glutamato (Glu), asparagina (Asn), serina (Ser), glutamina (Gln), histidina (His), glicina (Gly), treonina (Thr), Citrulina (Cit), arginina (Arg), alanina (Ala), taurina (Tau), γ -aminobutirato (GABA), tirosina (Tyr), S-adenosilhomocisteína (SAH), l-cistationina (l-Cystat) (Val), la metionina (Met), el triptófano (Trp), la fenilalanina (Phe), la isoleucina (Ile), la leucina (Leu), la ornitina (Orn), la lisina (Lys) y el N-acetilaspártato (NAA)	Casos y controles	Sangre	La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) hidróxido tetrabutilamonio utilizado como reactivo de emparejamiento en la separación De N-acetilaspártato, (NAA), ortoaldehído (OPA) y 3-Mercaptopropiónico (MPA) utilizados como reactivos para obtener derivados fluorescentes	40
Ratas Wistar macho Con peso de 180-200 g		Ácido kainico	Casos y controles	Microinyecciones de ácido kainico en el hipocampo. ARN de a partir de homogeneizados cerebrales.	Medición espectrofotométricamente	41

10. CONCLUSIONES

Los niveles de Glutamato en sangre posterior al trauma de cráneo a las 3,6,12,24 hrs, así como 7,14 y 28 días son constantes a lo largo del periodo estudiado, estos no presentan cambios por lo que en TCE leve el Glutamato puede no ser el biomarcador ideal. Los resultados del estudio tienen como limitante que no se compararon los niveles de Glutamato en población sin trauma por lo que deberá realizarse un estudio de casos y controles para ver si en la medición de glutamato en sangre podría existir diferencia entre pacientes con la patología y en condiciones normales.

11. REFERENCIAS

1. Acosta Bastidas Mario A, García González Eduardo & Bracho Marxh Alfonso. Traumatismo craneoencefálico en Pediatría. www.pediatría.gob.mx/residentes/archivos/urgencias)
2. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Nov;91(11):1637-40. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.
3. Informe sobre la salud en el mundo 2008. Organización Mundial de la Salud. (www.OMS.org)
4. Popernack M. Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury in Children: Complications and Rehabilitation. *StratJrl of PediatricHealth Care.*2015. May;29(3).
5. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años. México. Secretaría de Salud; 2008. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica 002-008.
6. Manrique Martínez I. Alcalá Minagorre P. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP, Manejo del traumatismo craneal pediátrico 2010.
7. Greenberg M. *Handbook of neurosurgery.* 5th ed. New York: Thieme Medical Publisher; 2001. p. 637-81.
8. Manrique Martínez I. Alcalá Minagorre P. Manejo del traumatismo craneal pediátrico. Centro de Salud de Alfaz del Pí, Alicante.
9. Gómez Ramos L. Traumatismo craneoencefálico en el servicio de pediatría del Hospital regional "1 de Octubre" ISSSTE, *Revista de especialidades médico-quirúrgicas*, 2004 Septiembre, Vol. 9 Núm. 2, 40-46;
10. Cooper P. *Head injury.* New York: McDraw- Hill. Medical Publishing Division. 4th ed. Cap. 13, 2000. p. 349-96.
11. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG (2010). Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.
12. Acosta Bastidas M, García González E, Bracho Marxh A. *Pediatría* 2010; 66(1): 60-72

13. Werner C, Engelhard K, Anaesth BrJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. (2007) 99 (1): 4-9.
14. Chiaretti A, Piastra M, Pulitano S, et al. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst* 2002; 18:129
15. Ingebrigtsen, T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci.* 21:171-17660, 2003.
16. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, Szellar D, Doczi T, Komoly S, Buki A. Protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir.* 152(1):1-17, 2010.
17. Silva G, Furie K. Biomarkers in Neurology. *Clinical Trials in the Neurosciences.* Basel, Karger, 2009, Vol 25, pp 55\61
18. Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* Vol. 69 pp 89-95, 2001.
19. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, Szellar D, Doczi T, Komoly S, Buki A. Protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir.* 152(1):1-17.
20. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 14: 202-209. 2004.
21. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury. *Acad Emerg Med.* 12(8):732-8.64.
22. Feala JD, Abdulhameed MD, Yu C, Dutta B, Yu X, Schmid K, Dave J, Tortella F, Reifman J. Systems biology approaches for discovering biomarkers for traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 30(13):1101-16. 2003
23. Romeo MJ, Espina V, Lowenthal M, Espina BH, Petricoin EF 3rd, Liotta LA. CSF proteome: a protein repository for potential biomarker identification. *Expert Rev Proteomics.* 2(1):57-70. 2003.
24. Berger R. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil.* 21(4):315-33. 2004
25. Marco A, Stefani, Rafael M, Hansel E, Zimmer, Afonso K, Alexandre P, Muller, Nathan R, Marcelo S, Randall K, Carteri, Andre P, Jean P., Douglas H. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma.

26. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS. Identification of children at very low risk of clinically- important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet* 2009; 374: 1160-70;
27. Faden AI, O'Leary DM, Fan L, Bao W, Mullins PG, Movsesyan VA. Selective blockade of the mGluR1 receptor reduces traumatic neuronal injury in vitro and improves outcome after brain trauma. *ExpNeurol* 167(2): 435-444. 2001
28. Hardingham GE. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *BiochemSoc Trans* 37(Pt 6): 1147-1160. 2009
29. Verkhratsky A, Kirchhoff F. NMDA Receptors in glia. *Neuroscientist* 13: 28-37 2007.
30. Biegon A, Fry PA, Paden CM, Alexandrovich A, Tsenter J, Shohami E. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits. *PNAS* 101 (14): 5117–5122. 2004.
31. Schumann J, Alexandrovich GA, Biegon A, Yaka R. Inhibition of NR2B phosphorylation restores alterations in NMDA receptor expression and improves functional recovery following traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma* 25(8): 945-957. 2008.
32. Giza CC, Maria NS, Hovda DA. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit Changes after Traumatic Injury to the Developing Brain. *J Neurotrauma*. 23(6): 950–961. 2006
33. Gottlieb M, Wang Y, Teichberg VI. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. *J. Neurochem.* 87:119–126. 2003
34. Zlotnik A, Ohayon S, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Mohar B, Boyko M, Klin Y, Sheiner E, Shaked G, Shapira Y, Teichberg VI. Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. *J NeurosurgAnesthesiol*. 23(1):45-9 2001
35. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, Marmarou. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *ActaNeurochir Suppl*. 75:17-9. 2011.
36. Leibowitz A, Boyko M, Shapira Y and Zlotnik A. Blood Glutamate Scavenging: Insight into Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 13:10041-10066. 2012
37. Alexander Zlotnik, MD, PhD, Sharon Ohayon, MD, Benjamin F. Gruenbaum, BSc, Shaun E. Gruenbaum, MD, w Boaz Mohar, BSc, z Matthew Boyko, MSc, Yael Klin, MSc, z Eyal Sheiner, MD, PhD, y Gad Shaked, MD, J Yoram Shapira,

MD, PhD and Vivian I. Teichberg, PhD. Determination of Factors Affecting Glutamate Concentrations in the Whole Blood of Healthy Human Volunteers.

38. Yamamoto, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, Marmarou A
CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients.
39. Ritter A, M Kammerer C, Brooks M, Conley Y, Wagner A. Genetic Variation in
Neuronal Glutamate Transport Genes and Associations with Post-Traumatic
Seizure.
40. Amorini A. Lazzarino G, Valentina Di Pietro, Signoretti S, Lazzarino G, Belli A,
Tavazzi B. Severity of experimental traumatic brain injury modulates changes in
concentrations of cerebral free amino acids.
41. Arkhipov and M. V. Kapralova. Expression of Metabotropic Glutamate Receptors
after Hippocampal Injury V. I.