



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): RELACIÓN
EXCITACIÓN/INHIBICIÓN EN POBLACIÓN CON TCE LEVE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
*Dra. Yumurith del Carmen Galindo González***

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

Tutor:

Dr. Eduardo Cázares Ramírez

Dra. Liliana Carmona Aparicio

Asesor Metodológico:

Dr. Luis Antonio Tristán López



Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

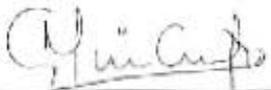
"IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO EN
PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE); RELACIÓN
EXCITACIÓN/INHIBICIÓN EN POBLACIÓN CON TCE LEVE"



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



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



DR. LUIS ANTONIO TRISTÁN LÓPEZ
ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo de los proyectos:

PROYECTO INP 030/2015
CONACyt No. 261721

A Dios por darme la maravillosa oportunidad de tener a los padres más extraordinarios y amorosos que existen, porque por sobre todas las cosas jamás me han dejado sola y siempre están en el momento exacto para darme una palabra de aliento, un regaño, un consejo e incluso, ayudarme a levantar cuando ya no podía más en los momentos más difíciles.
Porque gracias a ellos soy todo.

A mi hermano, por su infinito amor y siempre su buen consejo.

A mis pacientes, pues por ellos elegí este camino, y a todos esos angelitos que con su paso por el hospital me han enseñado la medicina en su máxima expresión.

A la Dra. Lily Carmona, porque además de ser maestra y guía, es una amiga; por su paciencia, dedicación y enseñanza.

A mis profesores, por compartir experiencia y conocimientos.

Gracias.

I. ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	8
1. MARCO TEÓRICO	
1.1. Generalidades del traumatismo craneoencefálico (TCE)	11
1.2. Epidemiología	11
1.3. Etiología	12
1.4. Clasificación	13
1.5. Diagnóstico	14
1.6. Fisiopatología	18
1.7. Tratamiento	20
1.8. Generalidades de los sistemas de neurotransmisión aminoacídica presentes en TCE	21
1.9. Sistema Glutamatérgico	25
1.10 Sistema GABAérgico	27
1.11 Evidencia de la participación del Glutamato y GABA en TCE leve	29
1.12 Relación excitación e inhibición en desórdenes neurológicos	31
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4. OBJETIVOS	35
4.1. Objetivo general	35
4.2. Objetivos específicos	35
5. DISEÑO DE ESTUDIO	35
6. MATERIAL Y MÉTODOS	36
6.1. Población en estudio	36
6.2. Criterios de selección	36
6.3. Procedimiento general	36
6.4. Variables	37
6.5. Procesamiento de las muestras biológicas	39
6.6. Cuantificación de aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAP)	40
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	40
8. RESULTADOS	41
9. DISCUSIÓN	50
10 CONCLUSIONES	56
11 REFERENCIAS	57

II. CUADROS

Cuadro 1.	Escala de coma de Glasgow modificada para lactantes y niños	14
Cuadro 2.	Evaluación neurológica y clasificación de TCE	14

Cuadro 3.	Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE.	20
Cuadro 4.	Ejemplos de la misma ubicación de transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos.....	21
Cuadro 5.	Grupos de neurotransmisores.....	24
Cuadro 6	Características generales de las variables usadas en este estudio.....	37
Cuadro 7	Afecciones secundarias	47
Cuadro 8	Afecciones en el seguimiento del paciente.....	48

III. FIGURAS

Figura 1.	Algoritmo sugerido para TAC en niños menores de 2 años con puntaje en la escala de coma de Glasgow de 14 a 15 puntos, posterior a TCE.....	18
Figura 2.	Algoritmo sugerido para TAC en niños mayores de 2 años de edad o mayores con puntaje de 14-15 en la escala de coma de Glasgow, luego de un TCE.....	18
Figura 3.	Esquematación de anatomía fisiológica de la sinapsis química.....	25
Figura 4.	Esquematación del sistema pre-pos sináptico Glutamatérgico.....	28
Figura 5	Esquematación del sistema pre-post sináptico GABAérgico.....	29
Figura 6	Distribución porcentual por género de la población pediátrica con TCE leve.....	42
Figura 7	Procedencia geográfica de los pacientes reclutados.....	43

IV. GRÁFICOS

Gráfico 1.	Distribución por grupo etario de la población de estudio.....	43
Gráfico 2.	Frecuencia del sitio donde ocurrió el evento de TCE.....	44
Gráfico 3.	Frecuencia de distribución del mecanismo de trauma en la población estudiada.....	45
Gráfico 4	Manifestaciones clínicas del TCE presentes en la población de estudio	45
Gráfico 5	Hallazgos en tomografía de cráneo	46
Gráfica 6	Medicamentos usados en nuestro grupo de estudio.....	46
Gráfico 7	Presentación gráfica (cromatograma) de las señales registradas correspondientes a los aminoácidos presentes en plasma.....	48
Gráfico 8	Niveles plasmáticos de Glutamato y GABA expresados en micromolas/ml, en el periodo de estudio de la población pediátrica con TCE leve.....	49

V. TABLAS

Tabla 1.	Valores del índice E/I, de la población con TCE leve, en el periodo de estudio	50
-----------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPA	Ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
APLS	Soporte Vital Avanzado en Pediatría
ATP	Adenosintrifosfato
Ca ²⁺	Calcio
CLAP/HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
CO	Monóxido de carbono
ECG	Escala de coma de Glasgow
Epi	Epinefrina
EEG	Electroencefalograma
FAE	Fármaco Anti-Epiléptico
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
GABA	Acido gamma-aminobutírico
GFAP	Proteína ácida fibrilar Glial
HIM	Hospital Infantil de México
Hrs	Horas
iGlu	Receptor de Glutamato inotrópico
INP	Instituto Nacional de Pediatría
IRM	Imagen Resonancia Magnética
KA	Kainato
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LIC	Lesión intracraneal
Min	Minutos
Mg	Magnesio
mGlu	Receptor de Glutamato metabotrópico
mV	microvoltios
Na	Sodio
NE	Norepinefrina
NMDA	Ácido N-metil-D-Aspartato
NSE	Enolasa neuronal específica
OMS	Organización Mundial de la Salud

ON	Óxido Nítrico
OPA	Ortoftaldehído
PPC	Presión de perfusión cerebral
PIC	Presión intracraneal
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
Seg	Segundos
SNAT2	Transportador de aminoácidos neutros
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
VS	Vesículas Sinápticas
UCHL1	“Ubiquitincarboxy-terminal hydrolase L1”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una alteración en la función cerebral, causada por una fuerza externa, debido a un impacto directo sobre el cráneo, o a un cambio abrupto en la aceleración del movimiento, penetración de un objeto u ondas de choque de una explosión. Este es un evento neurológico agudo con alta incidencia en edad pediátrica. En México, este tipo de lesiones corresponde a la primera causa de muerte en población pediátrica, donde estas lesiones corresponden alrededor de un 25%, de la atención médica en los Servicios de Urgencia.

JUSTIFICACIÓN: El TCE es un evento grave y agudo que deja altos niveles de morbi-mortalidad en los pacientes que lo sufren, en paciente pediátrico con TCE leve existen factores de riesgo de lesión intracraneal que 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 químicas, que puedan ser modificadas por este tipo de eventos y que nos puedan indicar la gravedad de la lesión, como son los neurotransmisores aminoacídicos (Glutamato y GABA), que en conjunto nos pueden indicar el grado de daño en base a su relación bioquímica, y esto ser un parámetro previo a las alteraciones clínicas observadas en el daño secundario, información que hasta la fecha se desconoce.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Aunque se ha estudiado la relación de glutamato y GABA en plasma en diferentes modelos de daño cerebral, aún se desconoce si existe alguna alteración en población pediátrica con TCE leve, y si estos cambios en los sistemas de neurotransmisión aminoacídica clásica pueden estar modificados a nivel bioquímico, es decir, en su relación de excitación-inhibición. Por lo que, nuestro interés es enfocarnos a determinar la relación de excitación e inhibición mediada por glutamato y GABA respectivamente, derivado de los niveles plasmáticos de estos neurotransmisores a nivel plasmático en pacientes pediátricos con este tipo de TCE, atendidos en el Departamento de Urgencias, del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

OBJETIVO GENERAL: Determinar la relación excitación-inhibición de los neurotransmisores glutamato y GABA presente en plasma, de pacientes pediátricos con TCE leve, durante las 3, 6,12, 24 hrs, así como los 7, 14 y 28 días de presentado el evento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS: 1) Describir las características clínico-terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE leve en pediatría en el periodo de estudio.

2) Cuantificar los niveles plasmáticos de Glutamato y GABA, 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).

3) Determinar la relación excitación-inhibición en la población de estudio.

TIPO DE ESTUDIO: Serie de casos cuyo abordaje según el tipo de estudio fue prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Inclusión: pacientes pediátricos sin patología neurológica previa (1 día 18 años); diagnóstico de ingreso de TCE leve; autorización para inclusión en el protocolo de estudio por parte del responsable y de ser necesario del paciente. Exclusión: que no reciba atención médica en el INP, 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.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: 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:

Se reclutaron 36 pacientes (17%) de la población atendida, 75% (n=27) presentaron 15 puntos en la escala de coma de Glasgow, 22.2% (n=8) 14 puntos; y 2.8% (n=1) obtuvo 13 puntos. Con predominio del sexo masculino en un 69.4% (n=25), con una relación hombre: mujer de 2:1. El 94% (n=34) provinieron de la Ciudad de México, 33% correspondiente a Lactantes y Prescolar (n=12), respectivamente. En el 53% (n=19) la lesión ocurrió en casa, el mecanismo más frecuente la caída con el 80%. La manifestación clínica más frecuente fue cefalea postraumática (75%, n=27), seguida por el vómito postraumático (56%, n=20). Se realizó TAC al 80.5% (n=29), la principal alteración fue el hematoma subgaleal en un 27.7% (n=10). Se observaron concentraciones plasmáticas de glutamato en un rango entre 21.4 ± 2.8 hasta 37.5 ± 4.8 [micromolas/ml], mientras que, para GABA, se detectaron concentraciones en un rango de 10.2 ± 1.8 hasta 16.6 ± 1.8 [micromolas/ml]. Debido a estas variaciones el índice excitación/inhibición presentó un valor inicial de 2.16 ± 0.2 con un pico

a las 12 hrs, donde se determino un valor de 4.38 ± 1.1 , regresando al día 28 con un valor 1.56 ± 0.3 .

CONCLUSIONES:

Nuestra población de estudio presenta características clínicas y terapéuticas similares a las reportadas en la literatura mundial. Donde las concentraciones plasmáticas de glutamato fueron mayores a las encontradas para GABA, con perfiles bioquímicos diferentes, que derivan a variaciones en el índice de E/I, en el cual se sugiere que es debido a los cambios en las concentraciones de glutamato encontradas en los diferentes tiempos de estudio. Estudios clínicos sugieren que la lesión tisular inducida por un traumatismo a nivel cerebral provoca perdida de ciertas células y alteraciones en la señalización de glutamato y GABA, lo que sugiere alteraciones en el equilibrio E/I.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades del traumatismo craneoencefálico (TCE)

El TCE (traumatismo craneo encefálico) es la lesión directa de estructuras craneales, encefálicas o meníngeas, como consecuencia del intercambio brusco de energía mecánica, provocada por un agente físico externo (conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro o tronco encefálico hasta la primera vértebra cervical, penetración de un objeto u ondas de choque de una explosión), que origina el deterioro funcional del contenido craneal. (Arguello, OMS, 2018)

1.2. Epidemiología

El TCE constituye uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, ocupa el cuarto lugar como causa de muerte y el segundo como de discapacidad entre individuos jóvenes. 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. (Arguello, OMS, 2018)

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. (OMS, 2008)

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, esto contribuye 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 hombres que mujeres, en una proporción 3:1 y afecta principalmente a la población de 15 a 45 años. (OMS, 2008)

En México, hasta el 2008, es la tercera causa de muerte, con un 38.8% por cada 100,000 habitantes, con una relación hombre: mujer, 3:1 que afecta principalmente a la población entre 15 y 45 años (Mayén, *et al* INEGI, 2008). En el Instituto Nacional de Pediatría (INP),

del año 2013 al 2018 se atendieron a 235,180 pacientes pediátricos en el servicio de urgencias, de los cuales el 8.6% (20,368 pacientes) fueron heridas y accidentes, y el TCE represento el 23% (4,686 pacientes). Aguilar-Girón (2014) reportó que aproximadamente el 65% corresponde al género masculino y 35% femenino, donde el grupo etario predominante fueron los escolares es un 31%, con respecto a la gravedad del TCE, se reportó TCE leve (50%), grave (37%) y finalmente moderado (13%). (Aguilar-Girón, 2014)

Cabe mencionar, que 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 y ocupa la primera causa de muerte en los grupos de preescolares, escolares y adolescentes, donde 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 morbimortalidad, 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, 2017)

1.3. Etiología

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, *et al* 2011)

Aguilar-Girón (2014) reportó que 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, 2017)

Las lesiones se dividen por el mecanismos de producción, según el papel dinámico en que participen los elementos de la colisión: 1) traumatismos con acción de objeto animado, como lo son objetos obtusos en movimiento que transmiten la onda de fuerza del golpe desde el cráneo al cerebro y de acuerdo a su intensidad alcanzan zonas más profundas,

entre más pequeños sean producen lesiones más severas, (fracturas, lesión de la masa cerebral, contusiones y hemorragias, infección) edema cerebral y mayor morbimortalidad; 2) traumatismo sin acción de objeto animado, este se presenta cuando la cabeza tiene determinada energía cinética y es bruscamente detenida contra un objeto o superficie fija (suelo, pared, mueble, en casos de aceleración-desaceleración), si el sujeto viaja a determinada velocidad, la cabeza es bruscamente detenida y choca contra una estructura sólida, el cráneo se detiene pero el cerebro continúa desplazándose a la velocidad previa (elasticidad e inercia), golpeándose contra el interior de la bóveda craneana. Este mecanismo de trauma produce gradientes de presión intracraneal, que someten el cerebro a fuerzas de tracción y cizallamiento, originando, hematoma subdural y daño axonal difuso. El contragolpe se presenta cuando el cráneo en movimiento se golpea contra un objeto fijo, y el cerebro sufre un cambio de aceleración-desaceleración brusca, y recibe un golpe a ese lado de la cabeza y rebota en el interior de la bóveda craneana, con otra contusión cerebral en un área diametralmente opuesta. (Vargas-Sanabria, 2014)

1.4. Clasificación

El TCE se clasifica en base a la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow (ECG) (OMS, 2018). Esta escala utiliza criterios objetivos con un valor numérico asignado, es fácil de usar y tiene poca variabilidad. La ECG evalúa dos aspectos de la conciencia, el estado de alerta (estar consciente del entorno en el que se encuentra) y el estado cognoscitivo (demuestra la comprensión de lo que ha dicho el evaluador, por parte del paciente para obedecer órdenes). Cuenta de tres apartados: ocular, verbal y motor de 4, 5 y 6 puntos respectivamente. (Muñana-Rodríguez y Ramírez-Elías, 2014)

Apertura ocular: evalúa directamente el funcionamiento del tallo cerebral y demuestra al evaluador que el sistema de activación reticular ha sido estimulado. Respuesta verbal: proporciona información sobre la comprensión y el funcionamiento de los centros cognitivos del cerebro y refleja la capacidad que tiene el paciente para articular y expresar una respuesta. Respuesta motora se utiliza para determinar las condiciones del encéfalo (función como un todo) demuestra la capacidad del paciente para obedecer órdenes sencillas e identificar que tan adecuada es la integración del cerebro con el resto del cuerpo. (Waterhouse, 2005)

Cuadro 1. Escala de coma de Glasgow modificada para lactantes y niños (Tasker, 2015).

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

En esta escala se obtienen de 3 hasta 15 puntos, el trauma leve corresponde de 13 a 15 puntos, en trauma moderado de 9 a 12 puntos y el trauma grave, con un valor menor de 8 puntos. (OMS, 2018)

Cuadro 2. Evaluación neurológica y clasificación del TCE (OMS 2008).

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 explosión (Menon, *et al*, 2010).

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza bajo una valoración inicial integral, en primer orden la vía aérea y la función respiratoria, posteriormente la circulación, y si no existe compromiso de las funciones vitales se realiza la valoración neurológica y la exploración física completa que al inicio debe ser rápida y ya estabilizado el paciente, con mayor detalle. (APLS, 2017). Es importante realizar una buena semiología de la circunstancia en la que ocurrió el trauma (tipo de impacto o lesión, posición, tipo de accidente, cantidad de lesionados o muertos en caso de accidente automovilístico) y recabar los detalles que nos indiquen una lesión potencialmente grave: 1) accidente de tráfico o caída de una altura importante; 2) historia

de pérdida de la conciencia (tiempo aproximado) o amnesia pos traumática; 3) signos neurológicos específicos (cefalea, vómito, convulsiones, debilidad o movimientos anormales); 4) alteraciones del estado de conciencia (agitación, somnolencia). (Werner y Engelhard, 2007)

El TCE se debe evaluar cómo, cuándo y dónde ocurrió, la altura de la caída, el tipo de superficie y el tipo de velocidad del o los objetos que los impactaron, medidas de seguridad utilizadas 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. A la exploración física se debe inspeccionar la reacción pupilar, signos de focalización, tono y reflejo de las extremidades, espasticidad, estado sensorial, lesiones periféricas o postura. Otorrea, otorragia, hemotimpano, rinorrea o rinorragia, signo de Battle (hematoma peri orbitario). (Olivar López, *et al*, 2011)

El trauma de cráneo leve, incluye al trauma de cráneo menor definido como TCE, con un score de 14-15 puntos en la escala de Glasgow, exploración neurológica normal y sin evidencia clínica de fractura de cráneo. (Kuppermann, *et al*, 2009)

Los síntomas cognitivos y emocionales que se presentan en el TCE, son cambios de comportamiento o del estado de ánimo, confusión y problemas de memoria, concentración, atención, o razonamiento que deben tener un seguimiento (Acosta-Bastidas, 2017).

En pacientes con factores de riesgo (antecedente de craneotomía con o sin válvula de derivación, edad menor a un año, discrasias sanguíneas y consumo de anticoagulantes) independientemente del puntaje obtenido en la escala de coma de Glasgow, se debe extremar precaución, por riesgo incrementado de lesión Intracraneal (LIC). En los lactantes los datos de LIC pueden ser sutiles o ausentes, con particular atención en cualquier alteración en el comportamiento. En caso de discrepancia en la historia por parte de los padres o cuidadores y esta no concuerda con los hallazgos del examen físico, si 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 accidental (Eberhard, *et al*, 2011) y se buscan alteraciones en los pares craneales, además de lesiones asociadas al TCE, por lo que se debe explorar: a) pupilas y movimientos oculares, es necesario valorar el tamaño, la simetría y la reactividad; 2) fuerza, tono y patrón postural, con atención a la existencia de posturas motoras anormales, es importante reconocer la postura de decorticación,

indicativa de lesión de la neurona motora superior por encima del nivel del núcleo rojo y la postura de descerebración por afectación del mesencéfalo o diencefalo (Olivar López, *et al*, 2011); 3) fondo de ojo, la existencia de edema de papila indica hipertensión intracraneal, las hemorragias retinianas están frecuentemente asociadas a maltrato, aunque la presencia de un fondo de ojo normal en el momento inicial no excluye la existencia de hipertensión intracraneal (Acosta-Bastidas, 2017).

Por otra parte, los estudios de gabinete son utilizados para reforzar y definir el diagnóstico y el tratamiento; los más comunes son: 1) tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, usada para descartar lesiones intracraneales y sustentar evidencia en caso de una intervención quirúrgica, esto se basa en el algoritmo de “Emergency Care Applied Research Network (PECARN)” que toma, además de los síntomas, el mecanismo de alta energía que haya presentado el paciente: accidente de coche con eyección o muerte de otro pasajero o vueltas de campana, atropello a peatón o ciclista sin casco, por vehículo automotor, caídas de más de 90 cm de altura para menores de 2 años o mayores a 1.5 m para mayores de 2 años, contusión con objeto de alta energía. (Figura 1 y 2; Keppermann *et al*, 2009); 2) la radiografía de cráneo en la actualidad es poco útil debido a que tiene baja sensibilidad para identificar una lesión intracraneal y somete al niño a una radiación ionizante de 0,07mSv por cada radiografía, el equivalente a 3,5 radiografías de tórax, debido a eso, actualmente como alternativa a la radiografía, se prefiere la observación; (Eberhard, *et al*, 2011; Muñoz-Santanch, 2014) sin embargo está referida para menores de 2 años, que estén neurológicamente normales presentan hematoma del cuero cabelludo, o datos indirectos sugerentes de fractura de cráneo. (Chiaretti, *et al*, 2002) 3) Ecografía transfontanelar se ha descrito como alternativa válida y fiable a la TC para la evaluación de los niños con un TCE leve, ya que su inocuidad y rentabilidad en comparación con la TC hace que sea una buena opción en los niños con fontanela abierta. (Muñoz-Santanch, 2014)

Figura 1. Algoritmo sugerido para TAC en niños menores de 2 años con puntaje en la escala de coma de Glasgow de 14 a 15 puntos, posterior a TCE (Modificado de Keppermann, *et al*, 2009).

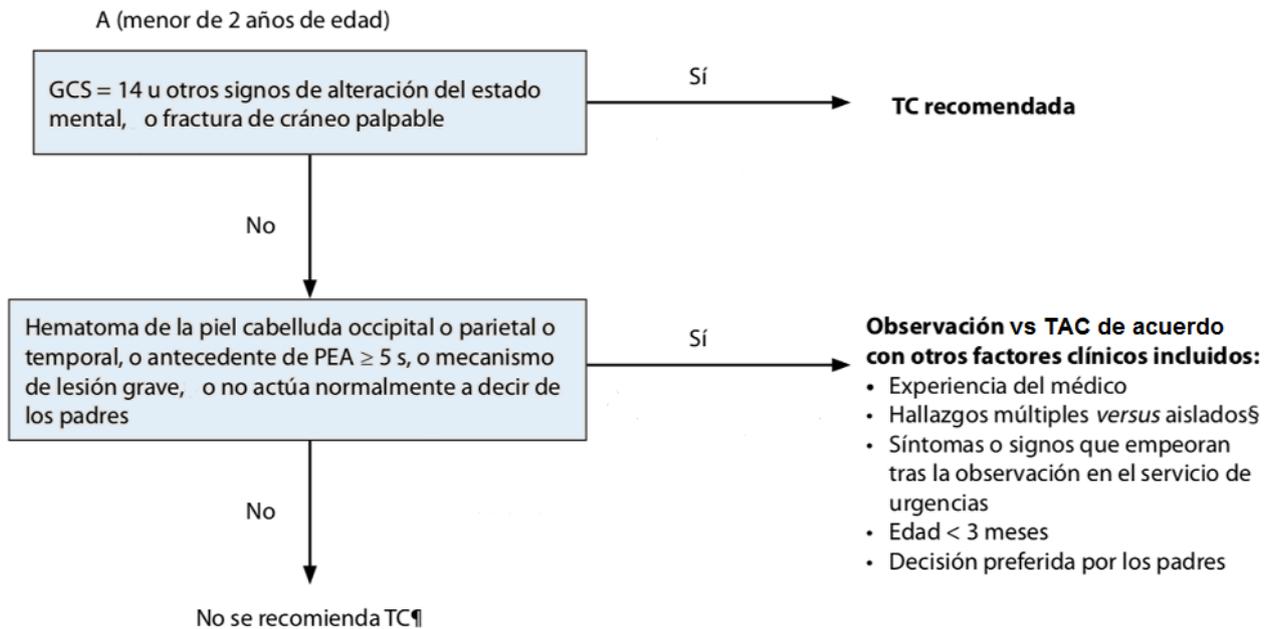
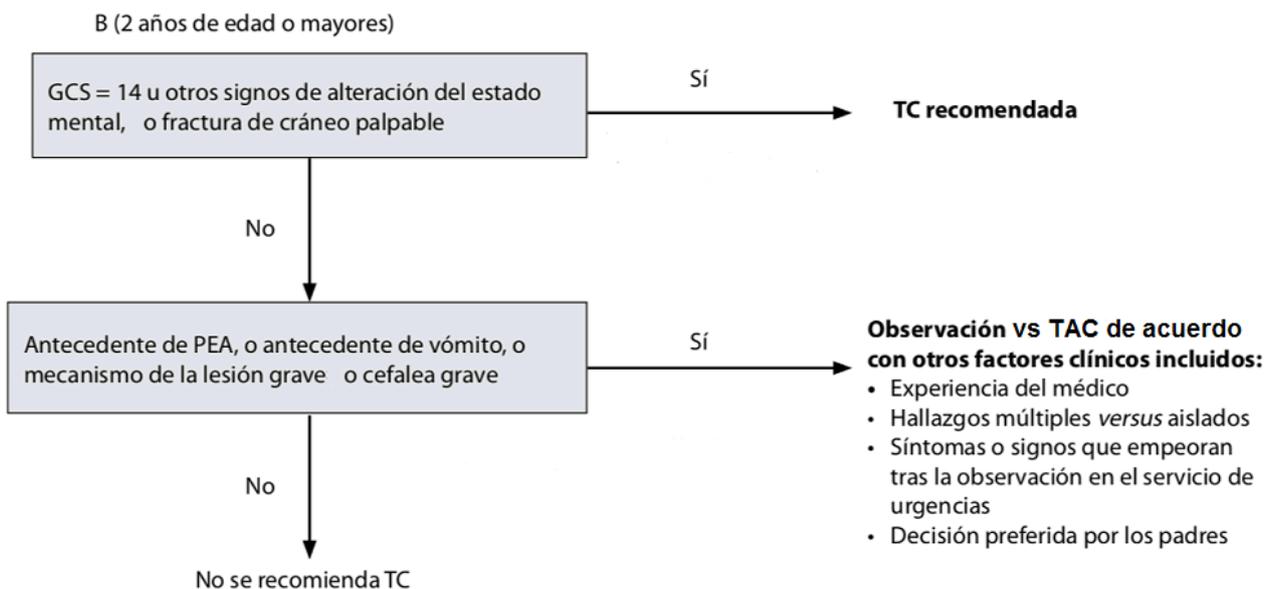


Figura 2. Algoritmo sugerido para TAC en niños mayores de 2 años de edad o mayores con puntaje de 14-15 en la escala de coma de Glasgow, luego de un TCE (Modificado de Keppermann, *et al*, 2009).



Finalmente, para completar el diagnóstico de pacientes con factores de riesgo se realizan laboratorios como son la glucosa sérica, electrolitos, osmolaridad, biometría hemática y coagulograma completo. (Chiaretti, *et al*, 2002)

1.6. FISIOPATOLOGÍA

El daño cerebral es toda lesión (fracturas, hemorragias, contusiones, edema) ocasionada directamente por un traumatismo, este posee un sustrato microscópico específico (lesión celular, desgarramiento-retracción de los axones, alteraciones vasculares, alteraciones bioquímicas), lo que deriva macroscópicamente en daño primario (focal y difuso) y secundario. En el TCE se producen acontecimientos fisiopatológicos evolutivos, con dos principales mecanismos de daño: 1) daño cerebral primario, inmediatamente después del impacto, determina lesiones funcionales o estructurales, (reversibles como irreversibles), lesiones que se manifiestan posterior a un intervalo de tiempo variado, generan lesiones secundarias que llevan a pérdida de la autorregulación cerebrovascular, alteraciones de la barrera hematoencefálica, edema intra y extracelular e isquemia. Esta respuesta cerebral determina cambios patológicos sistémicos, como distrés respiratorio, diabetes insípida, síndrome de pérdida cerebral de sal o pirexia central. Por el tipo de extensión tenemos: i) Lesión focal, es ocasionado por fuerzas directas a través del cráneo, como la contusión cerebral, que consiste en un área de laceración del parénquima asociada a hemorragia subpial y edema mixto (vasogénico y citotóxico), que evoluciona a: a) la resolución espontánea; b) un hematoma secundario a la tracción de vasos en el foco de contusión; c) el aumento progresivo de su volumen. Las áreas contundidas producen déficit neurológico por destrucción tisular, compresión del tejido cerebral vecino (cuando alcanzan un volumen suficiente como para producir desplazamiento de masa intracraneal) e isquemia y son causa de sub reactividad y afectar ulteriormente a la sustancia reticular del tronco encefálico, ii) Lesión difusa. Se circunscribe básicamente a la lesión axonal difusa (DAI) y a algunos casos de tumefacción (“swelling”) cerebral difusa, tanto uni como bilateral. La primera se produce por efecto de fuerzas inerciales que actúan sobre los axones durante unos 50 ms en sentido lineal o angular, lo que produce áreas cerebrales más o menos extensas, dañadas como consecuencia de un estiramiento y/o distorsión de los axones que produce per se su desconexión funcional o ruptura física (axotomía primaria). Sin embargo, este tipo de agresión mecánica ocurre en menos del 6% de las fibras afectadas, en la mayoría de los axones dañados la lesión es causa del aumento de la permeabilidad para el calcio extracelular en los nodos de Ranvier y en el citoesqueleto, esta acumulación inicia

con la destrucción del axón, en un periodo de horas a días (axotomía diferida). (Bárcena-Orbe, *et al*, 2006)

Los pacientes que padecen una lesión difusa están sub reactivos desde el momento en que se inflige el traumatismo porque la afectación axonal interrumpe las señales del sistema reticular activador ascendente. Las manifestaciones clínicas incluyen: conmoción cerebral (inconsciencia durante menos de 6 horas), hasta lesión axonal difusa grave (inconsciencia durante más de 24 horas con signos de disfunción de tronco). (Bárcena-Orbe, *et al*, 2006)

El mecanismo traumático es más destructor cerca de la sustancia blanca subcortical y menos a nivel del tronco, y la extensión del daño en sentido centrípeto está proporcionalmente relacionada con la aceleración del cráneo en el momento del traumatismo. (Bárcena-Orbe, *et al*, 2006)

El daño cerebral secundario es aquel evento fisiológico y bioquímico posterior al daño primario, como consecuencia de ciertos eventos sistémicos (lesiones vasculares, aumento de la Presión Intracraneal (PIC), edema cerebral). Si hay un hematoma intracraneal significativo y demora en ser evacuado, provoca secuencias bioquímicas (edema vasogénico, edema intracelular e hiperemia), las cuales actúan incrementando la PIC y alteran el metabolismo celular (edema vasogénico secundario a la disrupción de la barrera hematoencefálica, al separar los capilares de las células, perturba el aporte de oxígeno al cerebro induciendo isquemia). El vasoespasmo es otro factor de lesión vascular, ocurre en el 25% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea postraumática, al asociarse con un aporte sanguíneo bajo genera isquemia o infarto cerebral. (Bárcena-Orbe, *et al*, 2006)

A nivel bioquímico el TCE se caracteriza por un daño tisular directo, una regulación alterada del flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo celular. Este patrón es similar a la isquemia y conduce a la acumulación de ácido láctico debido a la glucólisis anaeróbica, al aumento de la permeabilidad de la membrana y a la formación consecutiva de edema. El metabolismo anaeróbico es inadecuado para mantener los estados de energía celular, hace que las reservas de ATP se agoten y se produce un fallo en las bombas de iones de membrana dependientes de la energía. La segunda etapa de la cascada fisiopatológica se caracteriza por despolarización de la membrana de terminal junto con la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios (es decir, glutamato, aspartato), la activación de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 -isoxazolpropionato (AMPA), y

Ca²⁺ dependiente del voltaje y canales de Na⁺. La entrada consecutiva de Ca²⁺ y Na⁺ conduce a procesos intracelulares catabólicos. El Ca²⁺ activa las peroxidasas lipídicas, proteasas y fosfolipasas que a su vez aumentan la concentración intracelular de ácidos grasos libres y radicales libres. Además, la activación de caspasas (proteínas de tipo ICE), translocasas y endonucleasas inicia cambios estructurales progresivos de las membranas biológicas y el ADN nucleosómico (fragmentación del ADN e inhibición de la reparación del ADN). En conjunto, estos eventos conducen a la degradación de la membrana de las estructuras vasculares y celulares y, en última instancia, la muerte celular necrótica o programada (apoptosis). (Werner y Engelhard, 2007)

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento 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 3. (OMS, 2008).

Cuadro 3. Indicaciones terapéuticas generales dependiendo del grado de TCE (Olivar López, *et al*, 2011).

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

Además, se requiere una valoración integral, con prioridad en lesiones o situaciones que amenazan la vida como: 1) mantener la vía aérea permeable, con protección de la columna cervical; 2) ventilación; 3) circulación, con control de la hemorragia en caso necesario; 4) disfunción del estado neurológico; 5) exposición completa con protección contra la hipotermia. (Olivar López, *et al*, 2011)

El traumatismo leve menor, solo amerita vigilancia y analgesia, 8 horas intrahospitalarias, y 16 domiciliarias. En el traumatismo moderado, vigilancia hospitalaria por 24 horas, para detectar alteraciones en los signos vitales, cefalea intensa, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, cambios en la conducta, déficit neurológico, marcha tambaleante, salida

de LCR por nariz u oídos, debido a que tiene mayor riesgo de edema cerebral. (Manrique-Martínez y Alcalá-Manigorre, 2010).

En el TCE 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, *et al*, 2011)

1.8. GENERALIDADES DEL SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN

Definición de neurotransmisor: Un neurotransmisor es una molécula mensajera intercelular. (Mordecai, *et al*, 2019). Para que sea considerado neurotransmisor debe poseer las siguientes características: 1) Poseer un mecanismo para su síntesis en neuronas pre sinápticas; 2) Localización pre sináptica; 3) Mecanismo de liberación; 4) Su actividad sináptica debe ser replicable a través de la aplicación exógena de la molécula; y 5) Mecanismo efector identificable (receptor y de terminación de señal). (Toro-Gómez, 2010)

Clasificación: Los neurotransmisores convencionales se almacenan en vesículas sinápticas (VS) y se liberan de manera cuantitativa mediante exocitosis dependiente de Ca^{2+} . Se dividen en tres grupos:

1) Incluye ACh (acetilcolina), ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, glicina y ciertas purinas. Estos se liberan y actúan en sinapsis bien definidas con estructuras "clásicas", se denomina transmisión de cableado, por la conexión directa de las células pre sinápticas y post sinápticas. (Mordecai, *et al*, 2019)

2) Monoaminas biogénicas: la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), la histamina y las catecolaminas. (Dopamina, norepinefrina [NE] y epinefrina [Epi], que se derivan secuencialmente de la tirosina). Los transmisores de aminas biogénicas se liberan en sinapsis pasantes, donde el transmisor liberado puede activar varias células post sinápticas. Este tipo de neurotransmisión a veces se denomina transmisión de volumen, porque el transmisor activa todas las células post sinápticas que expresan el receptor apropiado dentro del volumen de tejido en el que la concentración del transmisor es suficientemente alta. (Mordecai, *et al*, 2019)

3) Los neuropéptidos, se concentran en VS y liberan su contenido en sinapsis clásicas. Su liberación se distingue por requerir una descarga post sináptica y pre sinápticas, mientras

que la mayoría de los otros transmisores convencionales generalmente se liberan mediante un solo disparo post-sináptico. La liberación provocada por Ca^{2+} a partir de grandes vesículas de núcleo denso también puede ocurrir en varios lugares a lo largo del axón pre sináptico donde no hay estructuras sinápticas aparentemente presentes. Este tipo de liberación se parece a la secreción algunas hormonas por las células endocrinas, que no tienen zonas activas especializadas donde se agrupan las vesículas secretoras antes de la liberación. (Mordecai, *et al*, 2019)

Neurotransmisores no convencionales

Los neurotransmisores no convencionales no se almacenan en vesículas sinápticas, son gases o lípidos hidrófobos, tienen membranas de bicapa lipídica (óxido nítrico, NO) y el monóxido de carbono (CO), lípidos conocidos como endocannabinoides, como 2-araquidonoilglicerol). (Mordecai, *et al*, 2019)

A pesar de que los transmisores no convencionales no se almacenan en SV, se ajustan a la definición por ser generados y liberados por una neurona, y actúan sobre una neurona adyacente o célula efectora y regresan a la neurona que liberó la molécula. (Mordecai, *et al*, 2019)

Los neurotransmisores también se dividen en a) neurotransmisores de moléculas pequeñas: aminoácidos (Glutamato, GABA, glicina), acetilcolina, monoaminas (noradrenalina, adrenalina, serotonina), trifosfato de adenosina; b) de moléculas grandes: sustancia P, encefalina, vasopresina. Los neuropéptidos tienen la misma ubicación que un transmisor de molécula pequeña (Cuadro 4). (Barret, *et al* 2016)

Cuadro 4. Ejemplos de la misma ubicación de transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos. (Barret, *et al*, 2016)

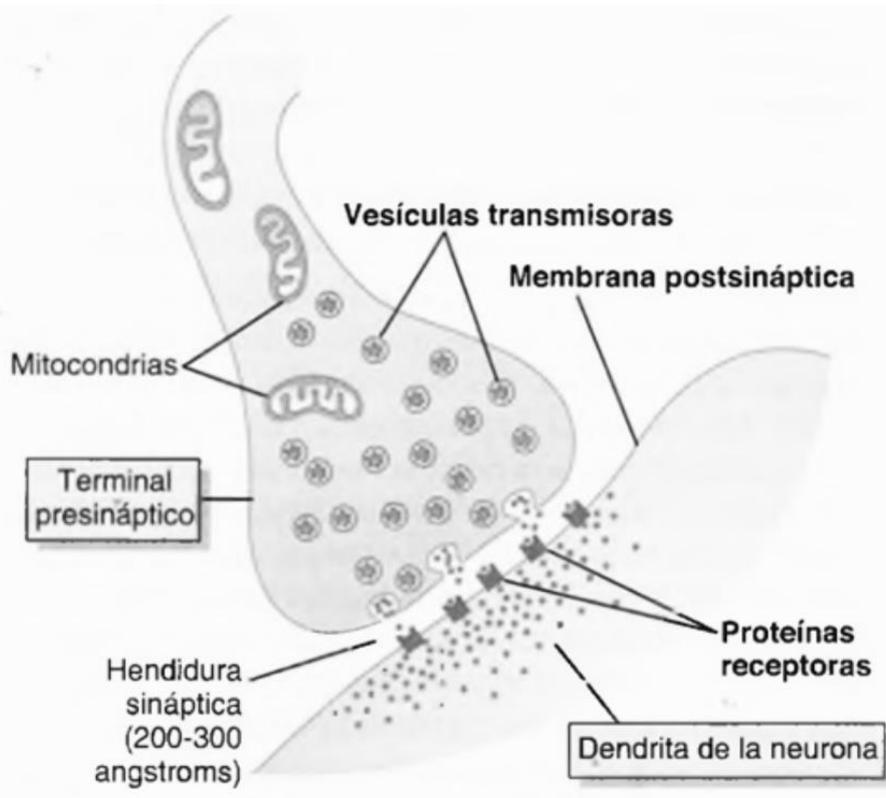
Ejemplos de la misma ubicación de los transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos	
Transmisor de molécula pequeña	Neuropéptido
Glutamato	Sustancia P
GABA	Colecistocinina, encefalina, somatostatina, sustancia P, hormona liberadora de tirotropina

Glicina	Neurotensina
Acetilcolina	Proteína relacionada con el gen de la calcitonina, encefalina, galamina, hormona liberadora de gonadotropina, neurotensina, somatostatina, vasopresina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo.
Dopamina	Colecistocinina, encefalina, neurotensina.
Noradrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, somatostatina, vasopresina.
Adrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, sustancia P.
Serotonina	Colecistocinina, encefalina, neuropéptido Y, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo.

La neurotransmisión sináptica es la forma en que se comunican las neuronas, (eléctrica, química). En la sinapsis química el impulso pre sináptico promueve una corriente hacia el interior de la terminal del axón de iones Ca^{2+} , que entran del medio extracelular a través de canales dependientes del voltaje. En los terminales axónicos existen unas vesículas sinápticas que están plagadas de neurotransmisores mientras que en la membrana post sináptica no existen este tipo de vesículas. El Ca^{2+} provoca el movimiento de las vesículas sinápticas hacia el extremo terminal axónico, donde los neurotransmisores son liberados en el espacio sináptico y se produce una interacción con los receptores de neurotransmisores de la membrana post sináptica. Al interactuar estas sustancias con los receptores, los canales iónicos se abren provocando cambios en la polarización de la membrana post sináptica. Dependiendo el tipo de neurona y neurotransmisor se lleva a cabo la función: si se trata de una del tipo excitador provoca una despolarización de la membrana post sináptica mientras que, si es del tipo inhibitor, provoca una hiperpolarización. (Enrich Piris, 2014)

Los neurotransmisores, cuando han acabado su función en la membrana postsináptica, son recuperados mediante las bombas de recaptación presentes en las membranas pre-sinápticas (Figura 3). (Hall, 2016)

Figura 3: Esquematación de la anatomía fisiológica de la sinapsis química (Hall 2016)



Los neurotransmisores para realizar su acción dependen de receptores, los cuales pueden ser de dos tipos dependiendo de la respuesta a desencadenar: 1) receptores ionotrópicos (iGluR: NMDA, AMPA, KA), son canales iónicos que se abren cuando neurotransmisor se une a ellos, compuestos por múltiples subunidades, su cinética es rápida (menor a 1ms), su unión con el neurotransmisor altera directamente las propiedades eléctricas de la célula; 2) receptores metabotrópicos (mGluR 1-8), estos interactúan con las proteínas G, estimulando la producción del segundo mensajero y activando las proteínas cinasas, que modulan diferentes procesos celulares, están compuestos por una sola subunidad. Su periodo de acción es más prolongado. (Enrich Piris, 2014, Martínez Quintero, 2014).

Cuadro 5. Grupo de neurotransmisores (Cooper J, *et al*, 1996)

Aminas:	Son neurotransmisores que derivan de distintos aminoácidos como, por ejemplo, el triptófano. En este grupo se encuentran: Norepinefrina, epinefrina, dopamina o la serotonina.
Aminoácidos:	A diferencia de los anteriores (que derivan de distintos aminoácidos), éstos son aminoácidos. Por ejemplo: Glutamato, GABA, aspartato o glicina.
Purinas:	Las investigaciones recientes indican que las purinas como el ATP o la adenosina también actúan como mensajeros químicos.
Gases:	Óxido nítrico es el principal neurotransmisor de este grupo.
Péptidos:	Los péptidos están ampliamente distribuidos en todo el encéfalo. Por ejemplo: las endorfinas, las dinorfinas y las taquininas.
Ésteres:	Dentro de este grupo se encuentra la acetilcolina.

Los neurotransmisores de mayor relevancia en afecciones del sistema nervioso son los aminoácidos de tipo glutamatérgico y GABAérgico que median las respuestas excitadoras e inhibitoras respectivamente y son de interés prioritario en este estudio (Cooper J, *et al*, 1996).

1.9. GENERALIDADES DEL SISTEMA GLUTAMINÉRGICOS

El glutamato como neurotransmisor: Este aminoácido realiza diversas funciones en el sistema nervioso central (metabolismo celular, proliferación, maduración, y supervivencia social, neurotransmisor) se considera neurotransmisor debido a que cumple con las siguientes características: 1) se encuentra almacenado en vesículas presinápticas; 2) tiene receptores específicos en la membrana pre y post sináptica; 3) cuenta con mecanismos específicos para removerse de la hendidura sináptica. (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

Existen dos familias de receptores para glutamato. Ionotrópicos, metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos deben su nombre al agonista que los activa: 1) NMDA: (N-metil-D-aspartato) se encarga de la plasticidad sináptica, presenta permeabilidad para Ca^{2+} , Na^{+} y bloqueo para Mg^{2+} , sensible a voltaje, su activación requiere una despolarización parcial, mediada por los receptores alfa-amino-3hidroxi-5 metil- 4 isoxazolpropionato (AMPA) y kainato, ambos generan corrientes pos-sinápticas excitadoras, responsables del inicio de los potenciales de acción, para lograr la remoción del bloqueo por Mg^{2+} , una vez activado el canal, se permeabiliza para dar paso a los iones, y así determinar una función específica (sensibilidad al voltaje, grado de influencia de los moduladores endógenos). (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

La función fina de este sistema es llevada por los receptores metabotrópicos, los cuales están adosados a proteínas G. Estos modulan la excitabilidad neuronal y transmisión sináptica, cuenta con 8 receptores divididos en 3 grupos con base a criterios funcionales, estructurales y transduccionales. (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

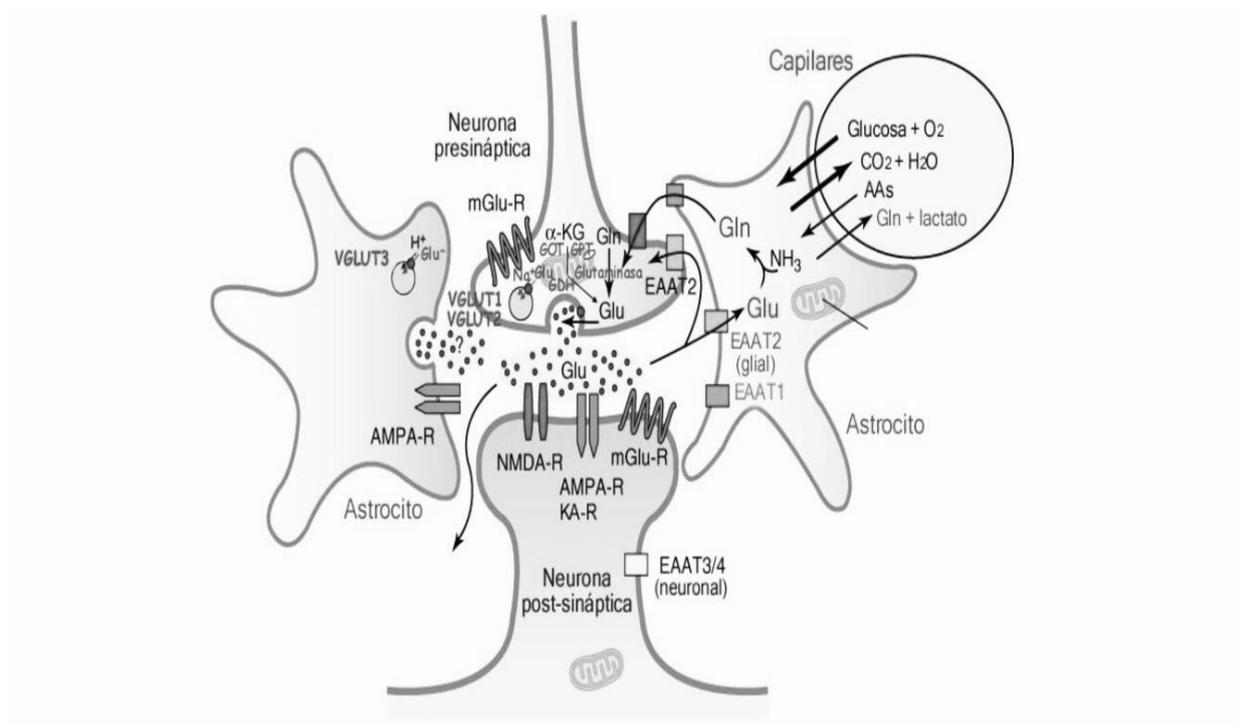
Vía de síntesis y degradación del glutamato: La glucosa sérica es el principal precursor de Glutamato, por cada molécula de glutamato o glutamina se usan 2 ATP (recaptura de glutamato/glutamina), el 3% del metabolismo de la glucosa, para llevar a cabo el ciclo del glutamato. La glucosa atraviesa el endotelio vascular y la interfase (astrocitos que rodean

los capilares sanguíneos), los transportadores GluT lo capturan y lo llevan hacia las células endoteliales y los astrocitos, donde se cambia a lactato y se disemina hacia líquido extracelular, captado por las neuronas, de lactato se transforma a piruvato y a Acetil-CoA. Ingresa al ciclo del ácido Tricarboxílico, y en unión con el oxalacetato se forma el citrato, isocitrato y alfa-cetoglutarato sucesivamente. Este último transaminado por la enzima aspartato aminotransferasa se convierte en glutamato. El glutamato es convertido a glutamina por acción de la enzima glutamina sintetasa (membrana mitocondrial interna de neuronas glutaminérgicas), en los astrocitos que se encuentran en la sustancia gris y los oligodendrocitos, y posteriormente transporta de la glía o a las neuronas, en caso de lesión de la membrana, la enzima se traslada al espacio extracelular y convierte la glutamina a glutamato, aumentando sus niveles y coadyuvando en la lesión excito-tóxica de glutamato. (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

El glutamato se remueve de la hendidura sináptica para limitar su efecto, bajo dos mecanismos: a) capturado por los astrocitos; b) capturado en las terminaciones nerviosas y las mitocondrias, en ambos mecanismos es transaminado o desaminado a alfa cetoglutarato y oxidado a succinato, fumarato, malato, sucesivamente, siendo este último descarboxilado a lactato, de esta manera el glutamato de la neurotransmisión es fuente de lactato. (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

El glutamato también se sintetiza a partir del aminoácido L-glutamina, la cual se libera por exocitosis y se recaptura mediante un transportador de aminoácidos excitadores que está localizado en las neuronas y las células gliales. En el ciclo del glutamato, este es capturado por los astrocitos y se convierte a L-glutamina por acción de la glutamina sintetasa. La L-glutamina se libera de los astrocitos, por mecanismos dependientes o independientes de Na^+ , y es recapturada por un transportador de aminoácidos neutros (SNAT2), hacia las neuronas; esta se convierte en glutamato por acción de la glutaminasa para volver a ser liberado, este ciclo es necesario para mantener la actividad del sistema glutamatérgico (Figura 4). (Medina-Marín y Escobar-Betancourth, 2002)

Figura 4: Esquematación del sistema pre-pos sináptico glutamatérgico. (Baratti, *et al*, 2015)



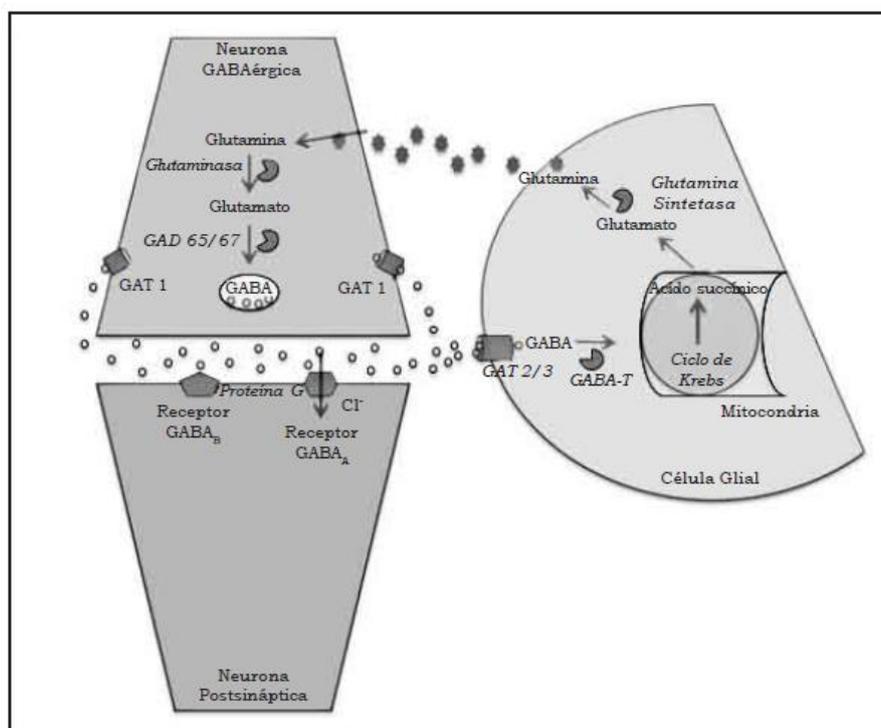
1.10. SISTEMA GABAÉRGICO

El ácido gamma amino butírico (GABA) es el principal neurotransmisor de tipo inhibitorio, y es derivado del glutamato. Las neuronas que lo sintetizan se encuentran en el sistema nervioso central, y de igual manera poseen receptores y auto receptores. Estos son de relevancia en la vida fetal, pues ayuda a la proliferación, migración y diferenciación neuronal. (Cortes-Romero, *et al*, 2011; Owens, 2002)

Biosíntesis y degradación: El GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica, su síntesis se lleva a cabo en el sistema nervioso central, y consiste de los siguientes pasos: 1) descarboxilación: el glutamato es descarboxilado por la enzima glutamato descarboxilasa, con ayuda del cofactor piridoxal fosfato (forma activa de la Vitamina B6), para la activación del cofactor, es necesario la ayuda del Zinc; 2) almacenamiento: ya formado se almacena en vesículas sinápticas, donde se dispone a excitarse en cuanto sea necesario; 3) GABA como primer mensajero, una vez liberado en la hendidura sináptica, actúa como ligando de los receptores ionotrópicos GABA-A, o metabotrópicos GABA-B, donde se lleva a cabo la actividad inhibitoria; 4) recaptura del GABA: una vez liberado en la hendidura sináptica y

activado el receptor, es recapturado por la neurona pre-sináptica que lo liberó o capturó por células de la neuroglia (astrocitos); 5) metabolismo degradativo: ya capturado se inicia la desaminación por transaminación, en un aparato enzimático formado por la 4-aminobutirato aminotransferasa, llamada también GABA transaminasa (GABA-T), la cual es una enzima mitocondrial, transformándose en el semialdehído succínico, ácido succínico debido a la acción de la enzima succinato deshidrogenasa, este ingresa al ciclo de Krebs de una neurona GABAérgica o al astrocito, como sustrato anaplerótico y continúa en el ciclo hasta convertirse en alfa-cetoglutarato, es aquí cuando sale del ciclo de Krebs y con ayuda de la enzima 2-oxigutarato aminotransferasa (GABA transaminasa mitocondrial) se convierte en ácido glutámico, sufriendo una aminación y convirtiéndose en glutamina, y así es transportada al astrocito y la neurona GABAérgica, por un transportador de aminoácidos neutros; 6) desaminación de glutamina: En la neurona GABAérgica, la glutamina sufre una desaminación, formando nuevamente glutamato; 7) restitución del GABA por vía salvamento, este glutamato que fue sustituido sufre descarboxilación por la enzima glutamato descarboxilasa, y lo convierte nuevamente en GABA, para ser captado por vesículas sinápticas y ser utilizado nuevamente (Figura 5). (Cooper, *et al* 1996, Cortes-Romero, *et al*, 2011, Owens, *et al*, 2012)

Figura 5. Esquematación del sistema pre-post sináptico GABAérgico. (Cortes-Romero, *et al*, 2011)



Tipo de receptores del sistema GABAérgico: Existen dos familias de receptores los A y los B, todas las neuronas poseen al menos uno de estos tipos, los GABA-A son post sinápticos y los GABA-B pueden ser post sinápticos y pre sinápticos en las neuronas GABAérgicas: 1) Receptores GABA-A, de tipo inotrópicos, al unirse GABA a ellos, se permea el cloro, e hiperpolariza a la neurona, lo que impide la generación del potencial de acción llevando así la neurona al reposo, este receptor está constituido por 8 subunidades: alfa, beta, gamma, delta, épsilon, pi, theta, rho; las cuales se combinan y dan forma a 19 subfamilias de receptores; 2) receptores GABA-B cuentan con un canal metabotrópico, y una proteína transmembrana 7TM asociada a proteína G inhibitoria, con dos subfamilias B1 y B2, los cuales se pueden localizar post y pre sinápticamente. (Sandoval-Salazar 2013)

1.11. EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL GLUTAMATO Y GBA EN TCE LEVE

El daño neuronal primario inicia un proceso de degeneración y muerte celular con la liberación de mediadores químicos al entorno extracelular que fomentan una mayor pérdida celular (Yamaura, *et al*, 2002). Se ha descrito que, incluso después de la interrupción del estímulo que desencadenó el daño neuronal primario, puede producirse una lesión adicional de las neuronas mientras persistan estas sustancias dañinas en la matriz extracelular. La gravedad del daño neuronal secundario es proporcional a la extensión de la lesión inicial y cuanto más intenso y duradero sea el traumatismo primario, más intensa será la liberación de mediadores del daño neuronal secundario. Los episodios se producen simultáneamente, de manera que, la misma región posee células que degeneran a través de la degeneración neuronal primaria, debido al daño secundario, y también posee células neuronales intactas, preservadas del estímulo agresor. (Gómez-Leal, 2005)

El glutamato es uno de los neurotransmisores más importantes, y abundantes en el SNC, aproximadamente el 80% de las neuronas existentes en la corteza cerebral son glutamatérgicas. Su concentración, tanto extracelular como en la hendidura sináptica, está estrictamente controlada por mecanismos que implican a enzimas y transportadores en neuronas glutamatérgicas y neuroglíocitos. (Medina Ceja, *et al* 2007) En enfermedades como las lesiones cerebrales isquémicas y traumáticas, un desequilibrio de energía inducido por la interrupción del flujo sanguíneo conduce al estrés metabólico, al disturbio iónico y a la activación de una compleja cascada de eventos bioquímicos y moleculares que pueden causar la muerte neuronal. (Bramelet, 2004).

Los patrones de liberación de neurotransmisores dependen de las regiones del cerebro que se analizan con o sin reperfusión (Globus, *et al*, 1991). Respuestas neuroquímicas similares se han documentado en algunos modelos de lesión cerebral traumática; con niveles extracelulares de glutamato que se elevan después del impacto, lesión o traumatismo. Los niveles elevados de glutamato se observan tan pronto como cinco minutos después del trauma experimental, con una normalización durante un período de varias horas (Globus, *et al*, 1995). Los niveles de glutamato extracelular elevados y prolongados se han documentado en la lesión cerebral traumática humana (Bullock, *et al*, 1995; Vespa, *et al*, 1998). La lesión cerebral isquémica secundaria, las contusiones focales y las convulsiones se correlacionaron más significativamente con los altos niveles de glutamato en pacientes con TCE. (Bramlett, 2004)

La liberación sistémica de glutamato en animales jóvenes y adultos causa una hinchazón aguda tanto en las dendritas como en el cuerpo celular en aproximadamente 30 minutos, lo que produce la degeneración de los organelos intracelulares y picnosis. En la fase final de este proceso se observa necrosis y fagocitosis de residuos celulares por macrófagos. (Choi, 1992). La elevada concentración de glutamato extracelular, normalmente después de un traumatismo o daño isquémico en el SNC, activa de manera elevada los receptores ionotrópicos glutamatérgicos y la disfunción de la bomba de sodio-potasio con una entrada de iones de sodio y cloruro, lo cual origina un aumento de la absorción de agua y un incremento del volumen del cuerpo celular. La entrada de calcio desencadena un aumento secundario de su concentración intracelular; esta liberación de reservas intracelulares iónicas aumenta su nivel celular, sobrepasando así la capacidad de sus mecanismos reguladores. (Guimaraes, *et al*, 2009)

Se denomina excito-toxicidad a la capacidad del glutamato y sus agonistas de provocar muerte neuronal. (Choi, 1985). Durante la respuesta inflamatoria aguda en el SNC se produce el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el lugar de la lesión. La microglía (macrófagos residentes del SNC) desempeña un papel importante durante este proceso; se cree que contribuye a la degeneración neuronal en enfermedades patológicas, como lesión medular, la isquemia y enfermedades neurodegenerativas. Debido a que sintetiza y libera sustancias potencialmente perjudiciales, como óxido nítrico (ON), radicales libres, enzimas proteolíticas, TNF- α e IL-1, secundario a lesión excito-tóxica o lesión isquémica. (Streitt, 2000, Takahashi, *et al*, 2003)

Diversos estudios han observado el papel del glutamato en la fisiopatología del TCE, la cuantificación del glutamato en la práctica clínica y su impacto sobre el manejo del TCE 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. (Yamamoto, *et al*, 1999, Chamoun *et al* 2010)

Timofeev y colaboradores realizaron un estudio prospectivo observacional que incluyó a 223 pacientes con traumatismo craneoencefálico, con el objetivo de determinar la relación entre marcadores bioquímicos (lactato, piruvato, glucosa, glicerol) y el resultado neurológico de los pacientes de la cohorte. Las cuantificaciones de los biomarcadores se realizaron con microdiálisis cerebral durante los primeros 7 días pos traumatismo, encontraron que relación lactato/piruvato y el glutamato y se correlacionaron con la escala de Glasgow "Outcom", a los 6 meses 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 (Timofeev, 2011). 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. (Yamamoto, 2011)

1.12. Relación excitación e inhibición en desórdenes neurológicos

En el contexto de la neurofisiología, el equilibrio entre excitación e inhibición (equilibrio E/I) se refiere a la relación entre las entradas sinápticas excitadoras e inhibitoras correspondientes a algún evento neuronal, o respuesta evocada por la estimulación sensorial. (Okun, Lampl, 2006)

Las conexiones excitadoras e inhibitoras recurrentes entre y dentro de las capas de la corteza cerebral son fundamentales para el funcionamiento de los circuitos corticales locales. Los modelos de función cortical a menudo suponen que la excitación e inhibición están equilibradas, recientemente Haider B, *et al* demostró que la actividad de la red neuronal espontánea *in vitro* contiene un equilibrio preciso de excitación e inhibición; sin embargo, la existencia de este equilibrio en la corteza cerebral intacta y espontáneamente activa no se ha probado directamente. (Haider B, *et al*, 2006).

Esta excitación/inhibición equilibrada (E/I) se sugirió inicialmente en teoría y posteriormente se encontró experimental *in vitro* e *in vivo*. (Dehghani, *et al*, 2016) Dehghani, en el año 2016, en su estudio llamado “Balance Dinámico de Excitación e Inhibición en Neocortex Humano y Mono”, menciona que el equilibrio E/I se genera principalmente por la red local a través de conexiones recurrentes y se ha especulado que la ruptura del equilibrio entre la excitación e inhibición podría conducir a la epilepsia. Esto se ha utilizado experimentalmente para inducir o controlar las convulsiones, como por ejemplo mediante la inducción de la inhibición utilizando optogenética. Otros estudios optogenéticos han relacionado el desequilibrio E/I cortical con otras enfermedades, como trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia y autismo. El equilibrio de E/I cambia de una manera compleja durante la convulsión, debido a que algunas células excitadoras y algunas células inhibitoras aumentan su disparo mientras que otras lo disminuyen o incluso dejan de disparar (Truccolo, *et al*, 2011), lo que deriva a un desequilibrio general durante todo el evento. (Dehghani, *et al*, 2016).

Las neuronas excitadoras e inhibitoras se encuentran distribuidas en diferentes zonas de la corteza cerebral (auditiva, somato sensorial) la estimulación sensorial a menudo provoca una secuencia estereotipada de excitación seguida de una inhibición en unos pocos milisegundos, aunque se dice que están equilibradas, existe un gran desequilibrio en la escala de tiempo fina, ya que la inhibición se retrasa por varios milisegundos. Este retraso entre la excitación y la inhibición es probable que determine la ventana de integración para la excitación, lo que afecta el número y el momento preciso de los potenciales de acción. (Dehghani, *et al* 2016)

Bajo algunas condiciones de anestesia y durante el sueño de ondas lentas, el potencial de membrana de las neuronas corticales fluctúa entre un estado despolarizado y un estado hiperpolarizado, conocido como actividad arriba-abajo “Up-Down”. Durante la fase de descenso (abajo, “down”), las neuronas casi no reciben entradas sinápticas, de modo que la membrana permanece cerca de su potencial de reposo. En la fase arriba (“up”), una multitud de entradas sinápticas produce una despolarización confiable de 10-20 mV, lo que ocasionalmente causa picos. (Okun Lampl, 2006)

Los primeros estudios que investigaron la relación excitación-inhibición son de 1981, con Okajima y Nishi, quienes describieron la excitación en el seno carotideo del gato; posteriormente en 1982, Jenner JR, Stephens JA., fueron los primeros en estudiar las

respuestas cutáneas reflejas y sus vías centrales en humanos, al hablar por primera vez de componentes excitadores e inhibidores en una respuesta cutánea refleja y comparando sujetos normales, con sujetos que tenían una lesión a nivel del sistema nervioso central. (Okajima,1981; Jenner, 1982)

Se ha demostrado que la actividad recurrente de la red durante los estados arriba (“up”) *in vitro* se genera y mantiene mediante un equilibrio preciso entre las entradas excitadoras e inhibitoras y que estos períodos de actividad de la red influyen fuertemente en la capacidad de respuesta neuronal. (Okun Lampl, 2006)

Estos resultados demuestran que las redes locales activas mantienen espontáneamente un potencial de membrana despolarizada en el que las entradas excitadoras e inhibitoras permanecen dinámicamente equilibradas y que dichos períodos de actividad persistente pueden iniciarse y terminarse por influencias excitadoras. (Haider, *et al*, 2006)

La evidencia emergente sugiere que las disfunciones del circuito que subyacen a los síntomas y las deficiencias cognitivas en la esquizofrenia pueden ser causadas por una alteración en los parámetros del equilibrio E/I. Sin embargo, no está claro cuando surgen estas anomalías. (Gaspar, 2009)

El apoyo adicional para la hipótesis del equilibrio E/I proviene de estudios de espectroscopia de resonancia magnética (MRS) que han investigado alteraciones en las concentraciones de glutamato y GABA en áreas corticales y subcorticales. (Guerriero, *et al*, 2015) Un hallazgo consistente es una elevación de los niveles de glutamato en la esquizofrenia (Gaspar, 2009), mientras que la evidencia de cambios en los niveles de GABA es menos consistente, lo que respalda la visión hacia una mayor excitabilidad de los circuitos neuronales. (Guerriero, *et al*, 2015)

En el caso del TCE, después de una lesión cerebral traumática, la liberación inmediata de glutamato desencadena una cascada de cambios metabólicos, que incluyen tanto la expansión de la lesión como el intento de compensación del cerebro. El glutamato se libera en el espacio extracelular y actúa sobre los receptores AMPA y NMDA. Las disminuciones del transportador de glutamato inducidas por TCE permiten que el exceso de glutamato permanezca en la sinapsis y continúe con sus acciones excitotóxicas. Las disminuciones agudas de GAD y/o una disminución de la glutamina que viaja a las interneuronas de

GABA pueden disminuir la síntesis de GABA e impactar la inhibición local (Guerriero, *et al*, 2015).

Después del TCE, en las regiones corticales y del hipocampo, se activan los NMDAR extra sinápticos que contienen NR2B y la regulación a la baja de NR2A, lo que produce un flujo persistente de Ca^{2+} , neuroplasticidad deteriorada y un mayor riesgo de muerte celular neuronal. Las subunidades NMDAR pueden recuperarse, con mejoras concomitantes en la activación neural, aumento de la expresión de neurotrofinas y plasticidad mejorada, con la restauración de la activación neural viene el riesgo de una neurotransmisión excitadora inadaptada, que incluye un aumento del miedo/ansiedad, así como el desarrollo de convulsiones postraumáticas. (Guerriero, *et al* 2015)

Las interneuronas GABA actúan para sincronizar las señales neuronales a través de redes grandes, y la disfunción en particular de las subunidades del receptor GABA conduce a patrones anormales de inhibición fásica y tónica, lo que hace que el entorno local sea hiperexcitable y en riesgo de convulsiones. (Guerriero, *et al* 2015)

2. JUSTIFICACIÓN

El TCE es un evento grave y agudo que deja altos niveles de morbi-mortalidad en los pacientes que lo sufren, en paciente pediátrico con TCE leve existen factores de riesgo de lesión intracraneal que 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 y neoplasias posteriores, por lo que es de interés el estudio de las sustancias químicas, que puedan ser modificadas por este tipo de eventos y que nos puedan indicar la gravedad de la lesión, como son los neurotransmisores aminoacídicos (Glutamato y GABA), que en conjunto nos pueden indicar el grado de daño en base a su relación bioquímica, y esto ser un parámetro previo a las alteraciones clínicas observadas en el daño secundario, información que hasta la fecha se desconoce.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se ha estudiado la relación de glutamato y GABA en plasma en diferentes modelos de daño cerebral, aún se desconoce si existe alguna alteración en población pediátrica con TCE leve, y si estos cambios en los sistemas de neurotransmisión aminoacídica clásica pueden estar modificados a nivel bioquímico, es decir, en su relación de excitación - inhibición. Por lo que, nuestro interés es enfocarnos a determinar la relación de excitación e inhibición mediada por glutamato y GABA respectivamente, derivado de los niveles plasmáticos de estos neurotransmisores a nivel plasmático en pacientes pediátricos con este tipo de TCE, atendidos en el departamento de Urgencias del INP.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación excitación-inhibición de los neurotransmisores glutamato y GABA presente en plasma, de 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) Cuantificar los niveles plasmáticos de Glutamato y GABA, 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).
- 3) Determinar la relación excitación-inhibición en la población de estudio.

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 a 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 6:

Cuadro 6: 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	Nominal	Falta de reflejos	– Presente	Presente, ausente

neurológico (alteraciones en los pares craneales, sensibilidad o motor)		neurológicos.	- Ausente	
Hematoma subgaleal	Nominal		1. Presente 2. Parietal 3. Occipital 4. Temporal 5. Frontal 6. Ausente	Parietal, occipital, temporal, frontal
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	1. Presente	Ketorolaco

		para el manejo del paciente con trauma craneoencefálico	a. Ketorolaco b. Paracetamol c. Ibuprofeno d. DFH (definilhidantoína o fenitoína) e. Metamizol f. Midazolam g. Diazepam h. Buprenorfina i. Vecuronio j. Lidocaína 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	Paracetamol Ibuprofeno Fenitoína) Metamizol Midazolam Diazepam Buprenorfina Vecuronio Lidocaína Tramadol 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 aspersion. 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 tomó 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 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 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.

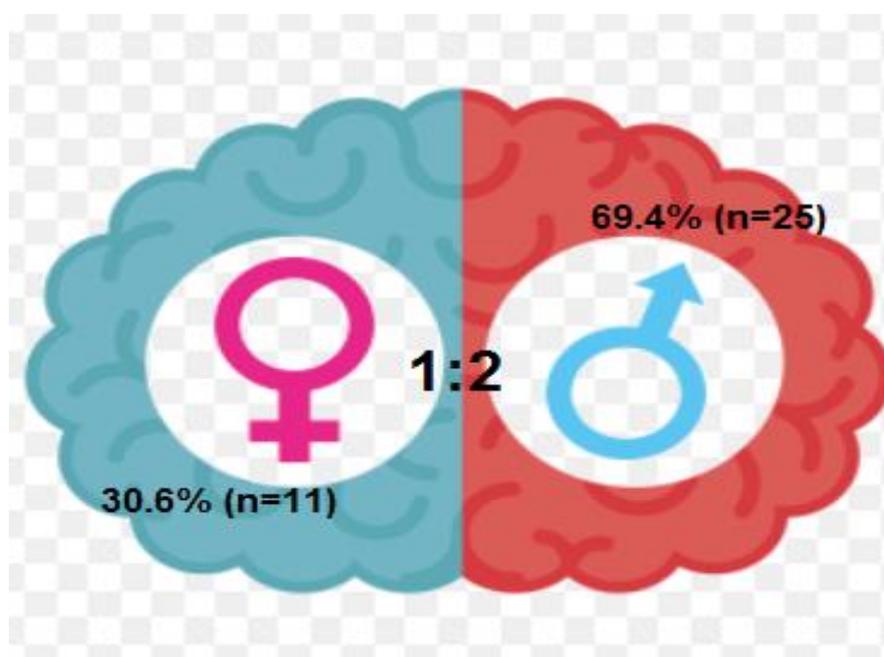
8. RESULTADOS

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

Durante el periodo de marzo a julio del 2017, en el cual se atendieron a 207 pacientes con diagnóstico de TCE leve, en el Instituto Nacional de Pediatría, se reclutaron 36 pacientes (17%) de la población atendida; el 19.3% (n=40) no se incluyó por contar con algún antecedente patológico que interfiriera con un buen estado de salud neurológico; 27% (n=56) por estar fuera de las primeras 24 horas posteriores al traumatismo; 25.6% (n=53) no aceptaron.

De los 36 pacientes reclutados, 75% (n=27) presentaron 15 puntos en la escala de coma de Glasgow, 22.2% (n=8), 14 puntos; y 2.8% (n=1) obtuvo 13 puntos. Con predominio del sexo masculino en un 69.4% (n=25), con una relación hombre: mujer, 2:1. (Figura 6)

Figura 6. Distribución porcentual por género de la población pediátrica con TCE leve.



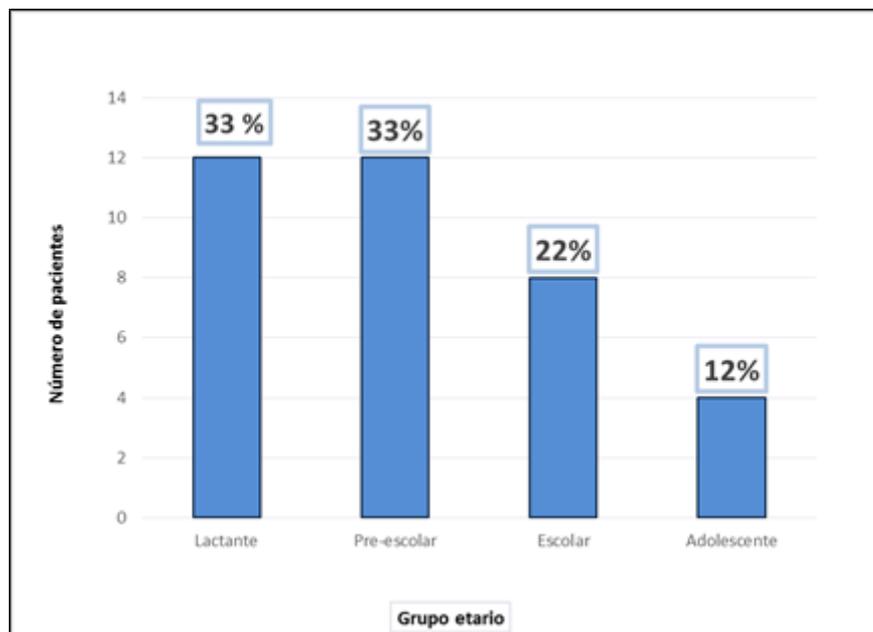
De los 36 pacientes reclutados para nuestro estudio el 77% (n=28) se clasificaron dentro del nivel 3, 16.6% (n=6) se clasificaron dentro del nivel 2, y el 5.5% (n=2) con el nivel 1. De los cuales el 94% (n=34) provinieron de la Ciudad de México (Figura 7). Estos pacientes

presentaron en un 33% en los grupos etarios, correspondientes a Lactantes y Prescolar (n=12) (Gráfico 1).

Figura 7. Procedencia geográfica de los pacientes reclutados



Gráfico 1. Distribución por grupo etario de la población de estudio.



Dentro de los antecedentes personales patológicos, encontramos que el 3% (n=1) fue prematuro, y el 28% (n=10) contaba con algún antecedente posnatal no neurológico

(enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedades respiratorias, antecedentes quirúrgicos, acidosis tubular renal, dermatitis atópica, comunicación interauricular tipo OS, hipoacusia neurosensorial bilateral moderada, Síndrome de aspiración de meconio) y el 72% (n=26) no contó con ningún antecedente.

Hasta el 53% (n=19) de los casos registrados reportan que el sitio más común donde se presentó el accidente fue en casa (Gráfico 2), en cuanto al mecanismo de lesión lo más común fue una caída, con el 80% (Gráfico 3).

Gráfico 2. Frecuencia del sitio donde ocurrió el evento de TCE.

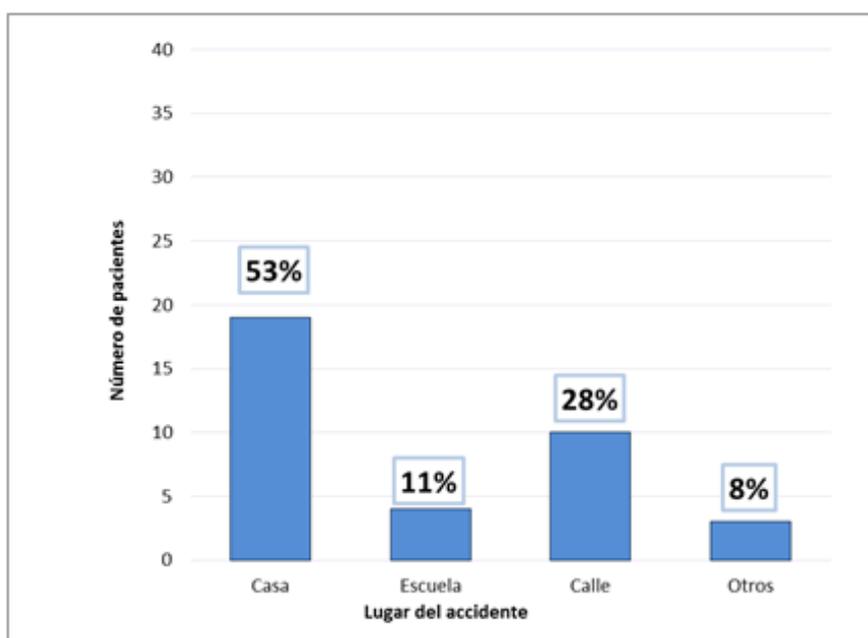
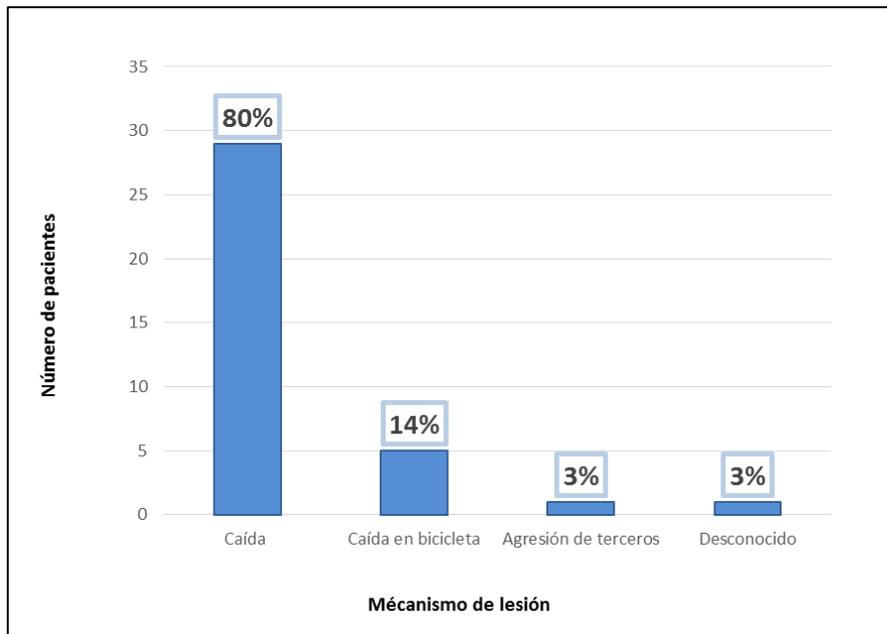


Gráfico 3. Frecuencia de distribución del mecanismo de trauma en la población estudiado.



De los 36 pacientes, sólo el 14% (n=5) presento otro traumatismo corporal acompañado al TCE, la manifestación clínica predominante fue la cefalea postraumática (75%, n=27), seguida por el vómito postraumático (56%, n=20) (Gráfico 4). Cabe mencionar que, de los 36 pacientes, 80.5% (n=29) se les realizó Tomografía de Cráneo, donde la principal alteración fue el hematoma subgaleal en un 27.7% (n=10) (Gráfico 5).

Gráfico 4. Manifestaciones clínicas del TCE presentes en la población de estudio.

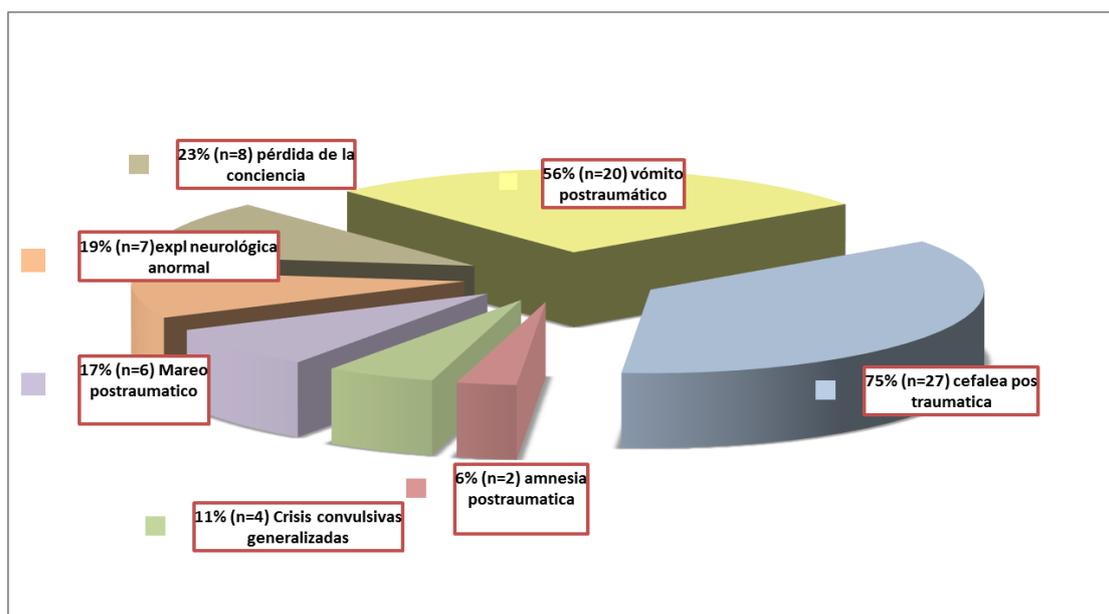
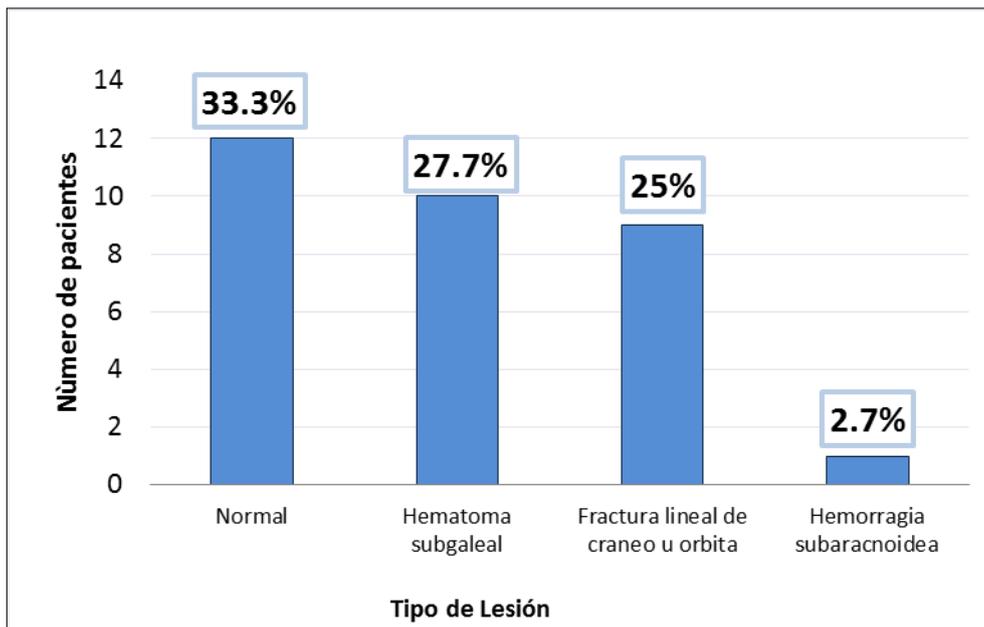
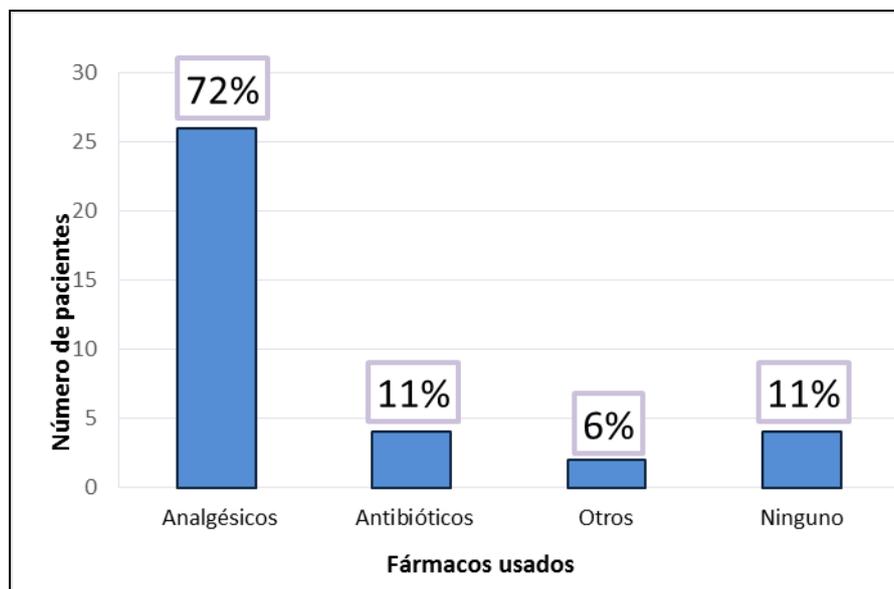


Gráfico 5. Hallazgos en Tomografía de Cráneo.



De los 36 pacientes reclutados el 72% (n=26) fue tratado con analgésicos, 11% (n=4) con antibióticos, 6% (n=2) con otros medicamentos (buprenorfina, dexametasona), 11% (n=4) sin medicamentos.

Gráfica 6. Medicamentos usados en nuestro grupo de estudio.



El 11% (n=4) presento alteraciones secundarias (sinusitis maxilar, laberintitis, crisis convulsivas, marcha atáxica). Cabe señalar que solo el 22% (n=8) de los pacientes

continuo en seguimiento (Cuadro. 7). De acuerdo a lo referido por los padres, se reportó como síntoma principal el dolor en el sitio del trauma el 27.7% (n=10), solo en el 5.5% (n=2) perduro hasta el día 60, seguido de irritabilidad con un promedio de 11% del día 7 al día 28 posterior al trauma (Cuadro 8).

Cuadro 7. Afecciones secundarias

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	24 HORAS	14 días	30 días	60 y 90 días
Lesiones Ausentes 89% (n=32)				
Pacientes en seguimiento 22% (n=8)				
L E S I O N E S 11% (n=4)	Sinusitis Maxilar	Consulta externa de cirugía Maxilofacial y oftalmología	Resolución completa Irritabilidad, cambio en el ciclo del sueño.	Dolor en sitio del golpe y cefalea leve
	Crisis convulsivas	Consulta externa de neurología Crisis convulsivas		Epilepsia postraumática
	Marcha atáxica Mareos	Consulta externa de audiología		Vértigo posicional paroxístico benigno postraumático
	Mareos y nauseas	Laberintitis mixta		

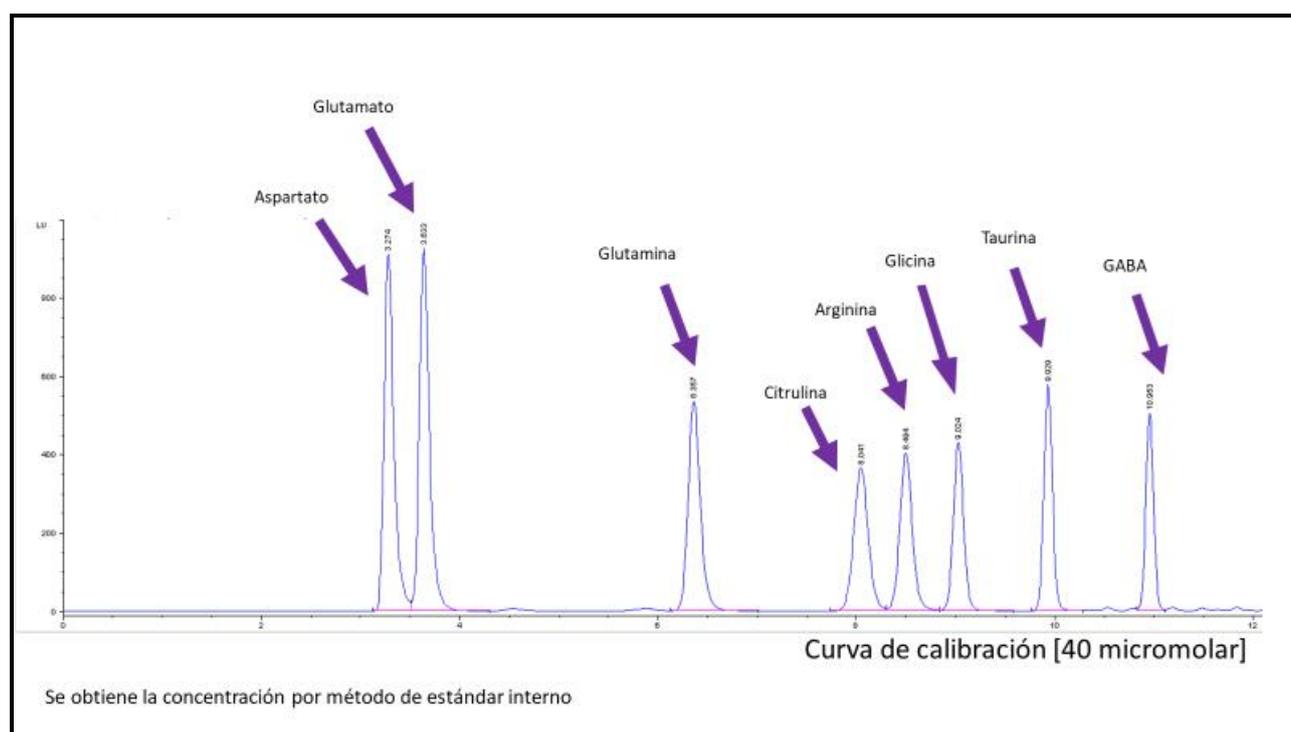
Cuadro 8. Afecciones en el seguimiento del paciente.

TIEMPO / SINTOMA	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90
Dolor en sitio del golpe	10	5	1	2	
Irritabilidad	3	4	5		
Cefalea	4	1		1	
Cambios en el apetito	3	1	1		
Apatía		1			
Mareo y nauseas			1	1	
Agresividad	1	1	1	1	
Ninguna	14 (40%)	23 (64%)	28 (80%)	31 (86%)	34 (100%)

8.2. Niveles plasmáticos de Glutamato y GABA, 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).

Los valores correspondientes a las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos de interés, en paciente con TCE leve de la población estudiada fueron determinadas mediante HPLC, el cromatograma obtenido que delimita la presencia de los aminoácidos separados e identificados de acuerdo a el proceso analítico se muestra en el Gráfico 9, donde se señalan las posiciones donde se registra la señal para cada aminoácido, que el procedimiento analítico nos permite determinar (Gráfico 7).

Gráfico 7. Representación gráfica (cromatograma) de las señales registradas correspondientes de los aminoácidos presentes en plasma.

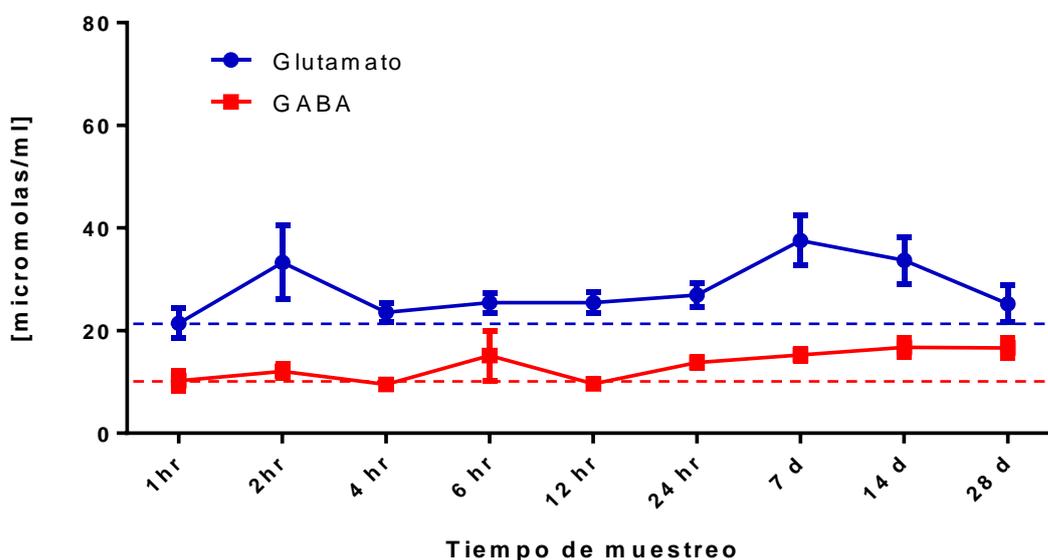


Nota: Cromatograma, donde en el eje de las ordenadas se muestra la intensidad de la señal emitida, mientras en el eje de las abscisas corresponde al tiempo en minutos, correspondiente a la duración del proceso de separación, así como la cuantificación de concentraciones conocidas de estándares de los aminoácidos de interés. La señal registrada corresponde a la respuesta obtenida a una concentración de 40 micromolar de cada estándar de los aminoácidos de estudio.

Con respecto a las concentraciones plasmáticas de glutamato y GABA (micromolas/ml), observamos, que los niveles de glutamato fueron mayores en todos los tiempos estudiados (ANOVA, seguida por Pos hoc Wilcoxon, $p < 0.05$; Gráfico 10). Cabe mencionar que las concentraciones de glutamato, en el tiempo de 1 hora de transcurrido el evento fueron de 21.4 ± 2.8 [micromolas/ml], estas aumentaron en la segunda hora 33.2 ± 7.1 [micromolas/ml], regresando a su valores del tiempo inicial, e incrementando a las 24 horas (26.9 ± 2.3 [micromolas/ml]), así como a los días 7 y 14 (37.5 ± 4.8 y 33.6 ± 4.5 [micromolas/ml], respectivamente), y regresando a sus valores iniciales al día 28 (Gráfico 10).

Con respecto a concentraciones de GABA, en el tiempo de 1 hora de transcurrido el evento fueron de 10.2 ± 1.8 [micromolas/ml], estas se mantuvieron constantes hasta las 24 horas de transcurrido el evento, donde se observa un incremento continuo hasta el día 28, al observar una concentración 16.6 ± 1.8 [micromolas/ml] (Gráfico 8).

Gráfico 8. Niveles plasmáticos de Glutamato y GABA expresados en micromolas /ml, en el periodo de estudio de la población pediátrica con TCE leve.



8.3. Relación excitación-inhibición en la población de estudio.

Los valores obtenidos para el índice de excitación-inhibición (E/I), son resultado del coeficiente de las concentraciones plasmáticas de glutamato entre las de GABA, en los

diferentes tiempos de estudio en la población pediátrica estudiada. Donde se observa que el índice E/I varía dependiendo del tiempo de estudio, el cuál aumenta a partir de las 4 horas de transcurrido el evento, disminuyendo al día 28 por debajo del valor encontrado al tiempo de 1 hora (Tabla 1). Los que nos indica que esta variación esta principalmente modificada por los niveles de Glutamato, observados durante la historia natural de la enfermedad, y no por el GABA.

Tabla 1: Valores del índice E/I, de la población con TCE leve, en el periodo de estudio.

Tiempo	1hr	2hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr	7 d	14 d	28 d
E/I	2.16±0.2	2.26±0.2	3.34±0.8	3.84±1.1	4.38±1.1	3.06±0.9	3.45±0.7	4.26±1.8	1.56±0.3

9. DISCUSIÓN

El traumatismo craneo encefálico es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, debido a la alta tasa de morbilidad y comorbilidad que representa, así como a la discapacidad permanente que deja entre los sobrevivientes. (Manrique Martínez, Alcalá Minagorre, 2010) Esto sustenta la necesidad, del estudio de la fisiopatología que se presenta en este evento neurológico agudo, lo que nos llevó a realizar este estudio, donde actualmente es el primer reporte experimental, que permite sugerir que existen alteraciones directas entre el sistema glutamatérgico y GABAérgico en población pediátrica con TCE leve, así como en el índice E/I, que representa la relación bioquímica entre ambos sistemas de neurotransmisión clásica y que pueden ser parte del daño subsiguiente al TCE.

Características clínico terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE leve.

En el presente estudio se reclutaron 36 pacientes con TCE leve, que acudieron al departamento de urgencias en el INP, con edad entre 1 día y hasta los 18 años. Con relación hombre, 2: mujer, 1, similar a lo reportado a nivel mundial (Chiaretti A, et al 2002)

El grupo etario más afectado en la población de este estudio fueron los lactantes y preescolares con 33% cada uno, estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura

internacional (Brain Injury Association of América, 2013), el principal estado de procedencia fue la Ciudad de México, esto se deriva a la ubicación del INP.

En la población de estudio se determinó que el accidente que derivó al TCE fue en el hogar con el 53% de los traumas y cuyo mecanismo fue la caída hasta en un 80%, seguido por accidentes como el uso de bicicleta sin casco, como fue reportado previamente por Aguilar-Girón (2014), y cuyos datos concuerdan con otras series como las reportadas por Acosta-Bastidas (2017). Peeters *et al* (2015) realizó una revisión en la cual encontró como principales causas de TCE, accidentes de tránsito seguidos de las caídas, estas últimas como la principal causa de TCE leve en la población europea.

Dentro de las manifestaciones clínicas descritas en la población de estudio, a las 24 horas se encontró: cefalea postraumática en un 75%, vómito postraumático en un 56%, donde a los 28 días, el 11% de los pacientes presentó afecciones secundarias (sinusitis maxilar, laberintitis, crisis convulsivas y marcha atáxica). La presencia de cefalea y vómito postraumático son síntomas frecuentes reportados en TCE, mencionados en APLS 2015. (Stephen, *et al*, 2015), mientras que Novack, *et al* (2016) reportaron en este tipo de población (TCE leve con 14 y 15 puntos de acuerdo a la ECG), que la presencia de conmoción cerebral previa, antecedentes de migraña, discapacidad de aprendizaje o trastorno de ansiedad se asociaron con la disminución de la calidad de vida, estudios realizados desde la semana 4, de ocurrido el evento. Además concluyen que los niños con sintomatología pos contusional tuvieron una calidad de vida física, emocional, social y escolar significativamente más baja que los niños sin síntomas pos contusionales, por lo menos durante 12 semanas después del trauma. (Novack, *et al*, 2016). Karpersky (2018) menciona que la cefalea es la queja más común después de una conmoción cerebral, en una revisión de la literatura no hay ensayos controlados con placebo y la mayoría de las pruebas se extrapolan de algunos ensayos no controlados y de la población adulta. Guskiewicz *et al* (2000) encontró que el 86% de los pacientes adolescentes con TCE leve presentaban cefalea postraumática, Eisenberg (2014) informó que el 85% de los pacientes pediátricos que acudieron al departamento de urgencias pediátricas presentaron cefalea pos traumática.

En nuestra población de estudio, se realizó TAC de cráneo al 80.5% (n=29) de los pacientes, de los cuales el 30.5% (n=11) no presenta ninguna alteración, el 27.7% (n=10) hematoma subgaleal, el 25% (n=9) con algún tipo de fractura, el 2.7% (n=1) con

hemorragia subaracnoidea. Kupperman, *et al*, (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. Pinto *et al* (2012) 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.

El 89% de los pacientes fue atendido únicamente con analgésicos, este tratamiento depende de la valoración inicial que se realiza al paciente a su llegada, y de la escala del dolor análoga, que es la más comúnmente utilizada en pacientes de edad pediátrica, en nuestro grupo de trabajo únicamente se incluyeron pacientes con TCE leve. No existe en la literatura médica, ningún esquema de tratamiento específico. Se recomienda que en la fase aguda de la lesión se use Paracetamol hasta la exclusión de una hemorragia intracraneal, dado el aumento del riesgo de sangrado con AINE, estos se deben evitar hasta posterior a las 24 horas de la lesión o en caso de intervención neuroquirúrgica. (Blume, 2015). Existen recomendaciones para el uso de analgesia en pacientes con cefalea como parte del síndrome pos contusional, con duración más allá de 1 mes, similares a los esquemas usados para la cefalea migrañosa en la población pediátrica, sin embargo no hay estudios comparativos que determinen la eficacia de los mismos en los pacientes que son afectados de manera crónica, pues en la mayoría de los casos, llega a ser una enfermedad autolimitada. (Blume 2015)

Niveles plasmáticos de Glutamato y GABA, en diferentes periodos de estudio.

En la actualidad no existen estudios que hayan determinado los niveles plasmáticos de glutamato y GABA en sangre periférica, en población pediátrica, durante las etapas tempranas (28 días) del evento traumático. Nuestro estudio es el primero en determinar dichos parámetros bioquímicos, con la finalidad de entender el papel de los aminoácidos en la fisiopatología del TCE leve, en población pediátrica, nosotros encontramos que las concentraciones de glutamato presentan un aumento y posterior regreso a los valores iniciales a una hora de presentado el evento, mientras que GABA presentó un incremento sostenido a partir de las 24 horas de estudio, estos datos nos permiten sugerir que aunque el evento es agudo y pareciera de baja relevancia clínica, los cambios bioquímicos ya son susceptibles en la etapa temprana posterior al evento de TCE.

El primero en estudiar esta relación en LCR fue Yamamoto, *et al*, 1999, donde confirma que los niveles de glutamato en LCR, se elevan posterior a una lesión de tipo traumático, al

medir Glutamato en LCR por microdiálisis cerebral a 16 pacientes adultos con TCE grave y comparó con pacientes que contaban con hidrocefalia y PIC normal. Yamamoto reporta que las concentraciones control de glutamato en LCR fueron de 1.13 micromolas/L \pm 0.49, en su estudio describe que las concentraciones máximas se encuentran entre el día 1 y 2 posterior a la lesión llegando a 3.20 \pm 3.62 micromoles/L y que a partir del día 3 y 4 los niveles comienzan a descender gradualmente, sin embargo, se sostienen por arriba del valor normal a partir del día 4. En particular, nosotros observamos en el estudio realizado que los niveles de glutamato aumentan a partir de las 2 horas posteriores al trauma hasta 33.26 micromolas/mL en sangre periférica, con una normalización a los 28 días.

Por otro lado, Chamoun R. en el 2010 reportaron los niveles de glutamato en LCR, con microdiálisis cerebral de la región lesionada, cada hora posterior a TCE grave, durante un lapso de 120 horas y encontraron que los valores altos de glutamato (>20 micromolas/L) fueron predictivos de un mal resultado. La tasa de mortalidad fue del 30.3% entre los pacientes con niveles de glutamato >20micromolas/L, en comparación con el 18% entre aquellos con niveles <20 micromolas/L. Reconocieron dos patrones generales de elevación: 1) los niveles de glutamato tendieron a normalizarse durante el periodo de monitoreo, 2) los niveles de glutamato tienden a aumentar con el tiempo o permanecer anormalmente elevados Estos patrones y tendencias se correlacionaron con las tasas de mortalidad y el resultado funcional a 6 meses. La tasa de mortalidad fue del 17,1% para el Patrón 1 en comparación con el 39,6% para el Patrón 2. (Chamoun, 2010)

Bullock *et al.*, (1995), mediante el uso de la microdiálisis intracerebral, en TCE grave (7 pacientes se midieron en el hemisferio que presentó hematoma subdural agudo, 1 paciente con hematoma epidural, 4 pacientes en la zona cortical edematosa posterior a resección quirúrgica, 5 pacientes solo se insertó la sonda de microdiálisis posterior a TCE). En los pacientes sin complicaciones isquémicas secundarias, los niveles aumentaron de manera transitoria normalizándose 12 horas, posterior a la lesión. Los pacientes con eventos isquémicos y contusiones se elevaron de 6 a 50 veces, permaneciendo durante 4 días. Los pacientes con eventos isquémicos secundarios, los niveles llegaron a 20-50 veces por arriba de la basal, persistiendo más de 4 días. Lo que nos indica que posiblemente los niveles de glutamato se correlacionan con PIC alta y gravedad de la lesión.

Índice de excitación/inhibición, en población pediátrica con TCE leve.

Por otra parte, en este estudio se dio a la tarea de establecer los cambios bioquímicos existentes en la población pediátrica con TCE leve, mediante la cuantificación de los niveles plasmáticos de glutamato y GABA, y de la relación que entre ellos se presenta al determinar el índice E/I el cual se ha visto modificado en eventos neurológicos agudos, crónicos.

Lo que nos lleva a determinar que este equilibrio entre el balance E/I está dado por las alteraciones en los niveles del Glutamato que por las variaciones del GABA. Lo que podemos correlacionar con la curva de niveles de Glutamato, es que este neurotransmisor es el que sufre variaciones más importantes en el transcurso del tiempo posterior al traumatismo en comparación con GABA, quien no sufre variaciones en los niveles plasmáticos reportados, lo que podría explicar el desequilibrio entre la excitación e inhibición.

Haider B, et al en 2006, estudiaron la actividad de la red cortical en vivo, generada a través de un equilibrio dinámico entre la excitación y la inhibición, utilizando microelectrodos de tecnecio en hurones macho, a través de los cuales registraron unidades extracelulares de estímulos o unidades individuales, encontrando que las descargas sinápticas intracelulares registradas durante los estados "up", son mezcla del equilibrio E/I. La E/I mantiene proporcionalidad durante la actividad continua de la red, es decir en la misma proporción, en situaciones de funcionamiento normal.

La excitación y la inhibición son un principio funcional, básico que subyace en varias actividades corticales. (Okun, et al, 2009) El área de respuesta excitadora está representada por el neurotransmisor Glutamato (Medina Marín AM, et al, 2002), y la región inhibitoria se representa por el GABA, que es el principal neurotransmisor de tipo inhibitorio. (Cortes Romero, et al, 2011).

Los modelos de función cortical a menudo suponen que la excitación e inhibición están equilibradas, recientemente Haider, et al, (2006) demostró que la actividad de la red neuronal espontánea *in vitro* contiene un equilibrio preciso de excitación e inhibición; solo en la corteza cerebral intacta. Dehghani, et al, 2016, en su estudio balance dinámico E/I, en el neocortex humano demostró que el balance E/I está equilibrado por las poblaciones neuronales y durante una convulsión, algunas células excitadoras y algunas células inhibitorias aumentan su disparo mientras que algunas disminuyen o incluso dejan de

disparar, de tal manera que el equilibrio subyace en un modelo de red de neuronas inhibitorias y excitadoras interconectadas.

Guerriero (2015), demostró que de 2-4 semanas posterior al impacto cortical cerebral, la señalización de glutamato aumenta en las redes corticales, principalmente en el tejido peri lesional, sugiere que los cambios en las poblaciones celulares, provocan pérdida de interneuronas GABA o diferentes poblaciones para glutamato/GABA, alterando la señalización. (Guerriero, 2015)

Pavlov N, *et al*, (2011) indujo a diferentes ratas una lesión cerebral por percusión con fluido lateral, posteriormente estudio sus cerebros en diferentes momentos después de la lesión, con inmunohistoquímica PARV, demostró una pérdida progresiva de inhibición fásica en células granular dentada, que no se limita al lugar de la lesión, preservando la inhibición tónica, y que después de 1 a 6 meses existe pérdida progresiva de interneuronas PARV (+) (población celular primaria entre el hipocampo, que continene redes perineuronales en su superficie). En concomitancia con cambios en la expresión del receptor GABA-A, posterior a un TCE y reducción de la inhibición de la célula granular dentada, lo que provoca que sean menos capaz de responder a los aumentos del impulso excitador, es decir, no lo inhiben (Pavlov, *et al*, 2011).

Cantú, *et al*, (2014), se enfocó a estudiar la señalización de glutamato y sus propiedades temporales en la corteza lesionada de ratas, la dividieron en dos grupos a uno le provocaron un impacto cortical cerebral con un instrumento neumático, y a otro solo le realizaron la craneotomía sin lesión, y determinaron la señalización de glutamato a través de un biosensor de glutamato. Encontró que los cortes de cerebro de la corteza lesionada por CCI generaron con frecuencia al menos un evento epileptiforme cuando se estimularon en el umbral, mientras que los cortes lesionados simulados no tenían eventos epileptiformes. Comprobaron que la señalización de la red de glutamato aumenta 2 a 4 semanas después de una lesión cerebral traumática ya que las trazas del biosensor de glutamato de ambos grupos de tratamiento revelaron un gran aumento en la señalización de glutamato inmediatamente después de la estimulación en cortes con lesiones CCI, mientras que prácticamente no se observó señal de glutamato en los cortes de control con daños simulados. También bloquearon la neurotransmisión inhibitoria con GABAzine, evocaron un estímulo epiléptico de gran amplitud, fue virtualmente indistinguibles entre los

cortes dañados y los cortes con ICC. sugiere que la actividad eléctrica provocada en ausencia de inhibición mediada por el receptor GABA_A es bastante similar tanto en el córtex lesionado como en el CCI.

En la literatura internacional, aún no se conocen los mecanismos bioquímicos exactos que se presentan a nivel cerebral, posterior a un traumatismo y que llevan al desequilibrio de este balance entre excitación e inhibición y que pueden contribuir con la permanencia de las comorbilidades asociadas. Por lo que, el grupo de trabajo continuará con el estudio de los niveles plasmáticos de los diferentes aminoácidos que actúan como neurotransmisores, así como el índice bioquímico que existe entre ellos, en población pediátrica con TCE leve.

10. CONCLUSIONES

Nuestra población de estudio presenta características clínicas y terapéuticas similares a las reportadas en la literatura mundial. Donde las concentraciones plasmáticas de glutamato fueron mayores a las encontradas para GABA, con perfiles bioquímicos diferentes, que derivan a variaciones en el índice de E/I, en el cual se sugiere que es debido a los cambios en las concentraciones de glutamato encontradas en los diferentes tiempos de estudio. Estudios clínicos sugieren que la lesión tisular inducida por un traumatismo a nivel cerebral provoca pérdida de ciertas células y alteraciones en la señalización de glutamato y GABA, con el incremento de glutamato a nivel cerebral, lo que sugiere alteraciones en el equilibrio E/I. Los niveles de glutamato presentan fluctuación a lo largo de la evolución natural de la enfermedad, sin embargo, en los estudios hasta ahora reportados coinciden en una elevación significativa a partir del 4to día, con permanencia de los niveles elevados de glutamato posterior a los 14 días.

Debido a que nuestro estudio fue evaluado en pacientes con TCE leve, los niveles de glutamato alcanzados no son predictores de mortalidad, sin embargo, habrá que valorar en el transcurso del tiempo, posterior a los 28 días, el hallazgo de otras manifestaciones clínicas de relevancia.

11. REFERENCIAS

1. Acosta Bastidas MA, García González E, Bracho Marxh A. *Pediatría*. 2010; 66(1): 60-72.
2. Acosta Bastidas MA, García González E, Bracho Marxh A. Traumatismo craneoencefálico en Pediatría. (www.pediatría.gob.mx/residentes/archivos/urgencias). 2017.
3. 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. 1-33p.
4. Albarracín S, Bladeón ME, Sangronis E, Cucufate Petruschina A, Reyes F, L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. *ALAN* 2016.
5. Arguello J, Traumatismo craneoencefalico OMS-PAHO.ORG 2018. <http://www.paho.org/relacsis/index.php/areas-de-trabajo/grupo-red-fci/item/938-tce-traumatismo-craneoencefalico>
6. Arkhipov VI, Kapralova MV. Expression of metabotropic glutamate receptors after hippocampal injury. *Bull Exp Biol Med*. 2014. 156(4):457-460.
7. Ariza González M, Pueyo Benito R, Serra Grabulosa JM, Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefalicos. 2004; 20(2): 303-316.
8. Arudine M, Tymiansky M. Molecular mechanism of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004; (61): 657-668.
9. Baez E, Echeverría V, Cabezas R, Ávila-Rodríguez M, García Segura LM, Barreto GE. Protection by Neuroglobin Expression in Brain Pathologies. *Frontiers in Neurology*; 2016; 7 (146).1-10.
10. Baratti CA, Boccia MM, Blake MG, Krawczyk MC. El Sistema Glutamatérgico como una nueva diana para fármacos antidepresivos más eficaces. *Rev Farm*. 2015;157 (1-2): 26-36.
11. Bárcena Orbe A, Rodríguez Arias CA, Rivero Martín B, Cañizal García JM, Mestre Moreira C, Calvo Pérez JC, *et al.* *Neurocirugía*. 2006; 17: 495-518.
12. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks Heddwen, *Ganong Fisiología Médica*, McGraw Hill, 2016.
13. Blume, HK *Curr Pain Headache Rep*. 2015; 19 (9): 42.

14. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab*; 2004 (24): 133–150.
15. Bullock, R, Zauner, A, Mysers, JS, Marmarou, A, Woodward, JJ, Young, HF. Evidence for prolonged release of excitatory amino acids in severe human head trauma. Relationship to clinical events. *Ann NY Acad Sci*; 1995 (59):290–298.
16. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años. México. Secretaría de Salud. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica 002-008. 2008.
17. Chamoun R, Suki D, Gopinath S, Goodman G, Robertson C. Role of Extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *JNS*. 2010;113(3):564-570.
18. Chiaretti A1, Piastra M, Pulitanò S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R, *et al*. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2002; 18(3-4):129-36.
19. Choi DW. Glutamate Neurotoxicity in Cortical Cell Culture is Calcium Dependent. *NSL*. 1985;(58): 293-297.
20. Choi DW, Excitotoxic Cell Death. *Journal of Neurobiology*. 1992; 23 (9): 1261-1276.
21. Choi DW. Glutamate receptors and the induction of excitotoxic neuronal death. *Progress in Brain Research*. 1994; 100:47-51.
22. Cooper JR, Bloom FE, Roth R, *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed, New York, Oxford, 1996.
23. Cooper P. Head injury. New York: McDraw- Hill. Medical Publishing Division. 4th ed. Cap. 13, 2000. 349-396.
24. Cortes C, Galindo F, Galicia S, Flores A. GABA: ¿Dualidad funcional? Transición durante el neurodesarrollo. *Rev Neurol*. 2011;52,665-75.
25. Dehghani N, Peyrache A, Telenczuk B, Le Van Quyen Michel, Halgren E, Cash S, Hatsopoulos N, Destexhe A. Dynamic Balance of Excitation and Inhibition in Human and Monkey Neocortex. *Sci Rep* .2016; 6: 1-12.
26. Eberhard M, Pose G, Mora X, Vergara M. Maltrato Infantil, TEC y diagnóstico por imágenes, *Rev Chil Pediatr* 2011;82(3): 231-237.
27. Eisenberg MA, Meehan WP, Mannix R. Duration and course of post-concussive symptoms. *Pediatrics*. 2014;133(6):999–1006.
28. Engel J. Excitation and inhibition in Epilepsy. *Can J Neurol. Sci*. 1996;23: 167-174.

29. Enrich-Piris F. Efectos del balance excitación-inhibición en una población neuronal. (Tesis Doctoral) Universitat de les Illes Balears, Facultat de Ciències. 2014-2015.
30. 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. *Exp Neurol*. 2001. 167(2):435-444.
31. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. 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. 2010.
32. Fuch S, Yamamoto L., Stephen K. *Medicina de Emergencias Pediátricas*. 5ta ed, Estados Unidos, Jones and Bartlett Learning, 2015. Chapter 6, Trauma, p 204-257.
33. García JJ, Manrique I, Trenchs V, Suárez A, Martín L, Travería FJ, *et al*. Registro de traumatismos craneoencefálicos leves: Estudio multicéntrico de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. *An Pediatr*. 2009. 71:31-7.
34. Gaspar P, Bustamante L, Silva H, Acoitiz F. Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J Neurochem*. 2009; 111, 891-900.
35. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *Journal of Emergency Medicine*. 1993; 11 (1), 5-11.
36. Globus, MY-T, Alonso, O, Dietrich, WD, Busto, R, Ginsberg, MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: Effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem*. 1991; 65:1704–1711.
37. Globus MY, Busto R, Martinez E, Valdés I, DietrichWD, Ginsberg MD. Comparative effect of transient global ischemia on extracellular levels of glutamate, glycine, and gamma*aminobutyric acid in vulnerable and nonvulnerable brain regions in the rat. *J Neurochem*. 1991; 57(2):470-478.
38. Greenberg M. *Handbook of neurosurgery*. 5th ed. New York: Thieme Medical Publisher; 2001. 637-81.
39. Gomes Leal W, Corkill DJ, Picanco Diniz CW. Systematic analysis of axonal damage and inflammatory response in different White tracts of acutely injured rat spinal cord. *Brain Research*. 2005; (1066) 57-70
40. Gómez Ramos L. Traumatismo craneoencefálico en el servicio de pediatría del Hospital regional "1 de Octubre" ISSSTE. *Revista de especialidades médico-quirúrgicas*. 2004. 9(2):40-46.

41. Guskiewicz KM, Weaver NL, Padua DA, Garrett WE. Epidemiology of concussion in collegiate and high school football players. *Am J Sports Med.* 2000; 28: 643–50
42. Guerriero R, Giza C, Rotenberg A. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015: 27.
43. Guimares JS, Freire MA, Lima RR, Souza-Rodriguez RD, Costa AM, dos Santos CD, et al. Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. *Revisión en neurociencia* 2009;48(6): 304-310.
44. Hall E. Johon, Guyton y Hall, *Tratado de Fisiología Médica*, 13 ed, Elsevier, 2016.
45. Heider B, Duque A, Hasenstaub A, McCormick D. Neocortical Network Activity In Vivo Is Generated through a Dynamic Balance of Excitation and Inhibition. *JNeurosci.* 2006; 26(17):4535-4545.
46. Informe sobre la salud en el mundo. Organización Mundial de la Salud. (www.OMS.org). 2008.
47. 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.* 2003. 21(3-4):171-176.
48. Jenner JR, Stephens JA. Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J Physiol.* 1982 Dec; 333:405-419.
49. Kacperski, J. *Pediatr Drugs.* 2018; 20 (5): 385-393. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s40272-018-0299-8>
50. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, et al. Protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir.* 2010. 152(1):1-17.
51. 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; 374:1160-1170.
52. Lozano Losada A. Trauma Craneoencefálico aspectos epidemiológico y fisiopatológicos. Universidad Surcolombiana-NEIVA HUILA 63-76.
53. Manrique Martínez I. Alcalá Minagorre P. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. Manejo del traumatismo craneal pediátrico. Centro de Salud de Alfaz del Pí, Alicante. 2010.

54. Martínez Quintero DA. Regulación del sistema Glutamatérgico Glial (Glutamina Sintetasa y GLAST) por la Activación de los Transportadores de Glutamato de Alta Afinidad. (Tesis de maestría). México: Sinvestav; 2014.
55. Mayen Casas JC, Guerrero Torres N, Caro Lozano J, Zuñiga Carrasco IR. Aspectos clínicos y epidemiológicos del Trauma cráneo encefálico en México Sistema único de información, sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2008, 25 (26).
56. Medina Ceja L, Guerrero Cazarez H, Canales Aguirre A, Morales Villagran A, Feria Velaszo A. Structural and functional characteristics of glutamate transporters: How they are related to epilepsy and oxidative stress. *Rev Neurol*. 2007;45(6): 341-352.
57. Medina Marín AM, Escobar Betancourth MI, Sistema glutamatérgico, primera parte: Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2002; 31; (3): 187-212.
58. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91(11):1637-40.
59. Mordecai P. Blaustein MD, Joseph P.Y. Kao PhD, Donald R. Matteson PhD, Cellular Physiology and Neurophysiology, 13, 160-184.
60. Muñana Rodríguez JE, Ramírez Elias A. Escala de coma de Glasgow: origen, análisis y uso apropiado. *Enfermería Universitaria* 2014; 11(1): 24-35.
61. Muñoz Santanach D, Trench Sainz de la Maza V, González Forster E, Luacez Cubells C. Niños con traumatismo craneal leve en urgencias: ¿es necesaria la radiografía de cráneo en pacientes menores de 2 años? *Neurocirugía*. 2014; 25(4):149-153.
62. 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. Chapter 49, Traumatismo Craneoencefálico; p 240-247.
63. Okijama Y., Nishi Y. Analysis of inhibitory and excitatory actions of dopamine on chemoreceptor discharges of carotid body of cat in vivo. *Jpn J Physiol*. 1981;31 (5):695-704.
64. Okun M, Lamp Ilan. Balance of excitation and inhibition. San Diego CA: Scholarpedia, Disponible en: http://www.scholarpedia.org/article/Balance_of_excitation_and_inhibition
65. Owens DF, Kriesgtein AR. ¿Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3: 715-727.
66. 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

67. Pimienta Jimenez HJ, Medina Marín AM, Escobar Betancourth MI. Sistema glutamatérgico II: Alteraciones en isquemia, Alzheimer y esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2003; 32 (1) 51-76.
68. Tasker R, Adelson D. Head and Espinal Cord Trauma. Donald H, Nichols DG, Shaffner D. Rogers' *Textbook of Pediatric Intensive Care*, 5th ed, Lippincott Williams and Wilkins; 2015. 1861-1919.
69. Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Czosnyka M, et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain*. 2011;134 (pt 2)484-494.
70. Truccolo W, Donoghue J, Hochberg L, Eskandar E, Madsen J, Anderson W, et al. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. *Nature Neuroscience*. 2011;14 (5) 635-643.
71. Ritter AC, Kammerer CM, Brooks MM, Conley YP, Wagner AK. Genetic variation in neuronal glutamate transport genes and associations with posttraumatic seizure. *Epilepsia*. 2016. 57(6):984-993.
72. Sandoval-Salazar C, Ramírez-Emiliano J, Solís-Ortiz S. El Sistema de inhibición GABAérgico implicado en la regulación de la ingesta alimentaria y obesidad. *Rev Mex Neuroci*, 2013; 14(5):262-271.
73. Silva G, Furie K. Biomarkers in Neurology. *Clinical Trials in the Neurosciences*. Basel, Karger. 2009; 25:55-61.
74. Stefani MA, Modkovski R, Hansel G, Zimmer ER, Kopczynski A, Muller AP, et al. Elevated glutamate and lactate predict brain death after severe head trauma. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017. 4(6):392-402.
75. Streit WJ, Microglial Response to Brain Injury: A brief synopsis. *Toxicologic Pathology* 2000; 28 (1): 28-30.
76. Takahashi JL, Giuliani F, Power C, Imai Y, Yong E. Interleukin-1B Promotes Oligodendrocyte death through Glutamate Excitotoxicity. *Ann Neurol* 2003;53: 588-595.
77. Toro Gómez J, Yepes Sanz M, Palacios Sánchez Eduardo. *Neurología. Manual Moderno* 2010.
78. Truccolo W, Donoghue J, Hochberg L, Eskandar E, Madsen J, Anderson W, et al. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. *Nat Neurosci*. 2011; 14(5):635-643.

79. Vargas Sanabria M. Abordaje del Trauma Cranéo Encefálico en Patología Forense. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2014; 3 (3).
80. Verkhratsky A, Kirchhoff F. NMDA Receptors in glia. *Neuroscientist*. 2007. 13:28-37.
81. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, *et al*. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*. 1998; 89:971–982.
82. Waterhouse C. The Glasgow Coma Scale and other neurological observations. *Nurs Standard*. 2004; 19 (33): 56-64.
83. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 99(1): 4-9.
84. Yamamoto T1, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, Marmarou A. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;75:17-9.
85. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R, Marmarou. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir* 2011. Suppl. 75:17-9.
86. Yamaura I, Kazunori Y, Nakahara S, Nagamine T, Baba h, Uchida K, Komiya S. Mechanism of Destructive Pathologic Changes in the Spinal Cord under chronic mechanical compression. *SPINE*, 2002; 27(1): 21-26.
87. <http://www.paho.org/relacsis/index.php/areas-de-trabajo/grupo-red-fci/item/938-tce-traumatismo-craneoencefalico>
88. 00