



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

**“IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO EN
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO: ANÁLISIS DE LOS FACTORES
CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS ASOCIADOS AL DESENLACE CLÍNICO DEL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

PÉREZ ARREDONDO ADÁN

TUTORES:

**Dra. María de la Luz Navarro Angulo
Facultad de Medicina**

**Dra. Liliana Carmona Aparicio
Instituto Nacional de Pediatría**

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., septiembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este estudio se realizó de manera conjunta con las colaboraciones y apoyo del Laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de Medicina, UNAM, 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.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante la realización de mis estudios, con el número expediente 547418.

Así mismo, agradezco la subvención otorgada al proyecto por parte del CONACyT con el número 261721 y al Instituto Nacional de Pediatría por el financiamiento a través del protocolo 030/2015.

Gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), de la Universidad Nacional Autónoma de México, por su financiamiento al proyecto IN223417.

A la Doctora Irma Zarco Padrón.

Por haber creído en mí y ayudarme a que yo hiciera lo mismo.

Por su enseñanza, por su consejo, por su tiempo, por su ejemplo.

Por su amistad.

1. Las condiciones en las cuales nos hallamos actualmente son el resultado de nuestros anteriores pensamientos. Si una persona habla o actúa motivada por un mal pensamiento, el dolor irá tras ella, como la rueda del carro tras la pezuña del buey que lo arrastra.

2. Las condiciones en las cuales nos hallamos actualmente son el resultado de nuestros anteriores pensamientos. Y si una persona habla o actúa motivada por un buen pensamiento, la dicha le seguirá en todo momento, como la sombra compañera sigue a un viajero.

Dhammapada. Versos gemelos. Buda.

Clama a mí, y yo te responderé, y te enseñaré cosas grandes y ocultas que tú no conoces.

Jeremías 33:3.

En la parte inferior del escalón, hacia la derecha, vi una pequeña esfera tornasolada, de casi intolerable fulgor. Al principio la creí giratoria; luego comprendí que ese movimiento era una ilusión producida por los vertiginosos espectáculos que encerraba. El diámetro del Aleph sería de dos o tres centímetros, pero el espacio cósmico estaba ahí, sin disminución de tamaño. Cada cosa (la luna del espejo, digamos) era infinitas cosas, porque yo claramente la veía desde todos los puntos del universo. Vi el populoso mar, vi el alba y la tarde..., vi una plateada telaraña en el centro de una negra pirámide..., vi racimos, nieve, tabaco, vetas de metal, vapor de agua..., vi en Inverness una mujer que no olvidaré, vi la violenta cabellera, el altivo cuerpo, vi un cáncer en el pecho..., vi la noche y el día contemporáneo..., vi caballos de crin arremolinada, en una playa del Mar Caspio en el alba, vi la delicada osatura de una mano, vi a los sobrevivientes de una batalla..., vi la circulación de mi sangre oscura, vi el engranaje del amor y la modificación de la muerte, vi el Aleph y en el Aleph la tierra, vi mi cara y mis vísceras, vi tu cara, y sentí vértigo y lloré, porque mis ojos habían visto ese objeto secreto y conjetural, cuyo nombre usurpan los hombres, pero que ningún hombre ha mirado: el inconcebible universo.

“El Aleph”, Jorge Luis Borges [fragmento].

Reconocimientos

Agradezco al Laboratorio de Neuroendocrinología (Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM) por haberme abierto las puertas para incursionar en este proyecto, por todas las facilidades y apoyo para que se llegara a un buen término.

Agradezco al Laboratorio de Neurociencias y al Departamento de Urgencias del INP por haber compartido la visión que teníamos y el objetivo que buscamos: el bienestar de los pacientes. Su colaboración para el desarrollo del proyecto y la obtención de la información lo hizo posible.

Agradezco al Departamento de Neuroquímica del INNN por aceptar sumarse al esfuerzo y corroborar que tres son mejor que uno; por nutrirnos con su experiencia. La determinación de los perfiles bioquímicos se realizó en esta institución y sus comentarios para el protocolo fueron fundamentales.

Agradezco a mis tutoras, la Dra. María de la Luz Navarro Angulo y la Dra. Liliana Carmona Aparicio, por todo lo aprendido de ustedes, eso es invaluable para mí.

Agradezco a la Dra. Marina Martínez Vargas. Sus comentarios y aportaciones fueron moldeando el proyecto. Agradezco su tiempo invertido en el desarrollo de la base datos, el posterior análisis y correcciones del texto.

Agradezco al Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez por todo lo aportado en el diseño metodológico, por sus supervisiones y revisiones constantes y por las largas horas compartidas para el análisis de los resultados.

Mi más sincero y grato reconocimiento a Luisa Galeote y Fernando León, por todo su apoyo dentro y fuera del hospital.

Agradezco y reconozco los valiosos comentarios y sugerencias que en todo momento recibí por parte de mi comité de sinodales, quienes han estado al tanto y han seguido este proyecto desde el principio: Dra. Aurora de la Peña Diaz, Dr. Camilo Ríos Castañeda, Dr. Paul Carrillo Mora, Dra. María de la Luz Navarro Angulo y Dra. Liliana Carmona Aparicio.

Agradecimientos

Son un sin fin de personas a las que tengo que agradecer y una enorme combinación de circunstancias que se fueron sucediendo hasta llegar a este momento, hasta llegar al punto que me encuentro frente al teclado de la computadora.

Escribo estas líneas en una tarde de septiembre de 2018, es la última sección antes de cerrar éste capítulo y creo que en realidad es el comienzo de todo, al menos para mí, aquí comenzó todo y de alguna forma quiero agradecer a todos aquellos que han estado y estuvieron siempre presentes y los que no (sé que su falta de presencia no fue ausencia, los sentí conmigo en todo momento), los que hablaron y los que guardaron silencio (el silencio es otra forma de comunicar algo), los que hicieron algo y los que no hicieron nada (al final no hacer nada también es hacer algo), gracias por sus abrazos y por soltar cuando fue necesario.

Les agradezco a todos su amor, su cariño, su amistad, su apoyo, su respeto.

Gracias Tita, Cuco, Cosita, Viejito, mis primeros grandes ejemplos y mis cimientos. Marina, Xchelito, Atzini y Zyany (mi Huesitos), por enseñarme como late el corazón fuera de la fisiología cardiovascular. Lupita, Aleph, Zaid y Gamaliel (hermoso Gamita), por ayudarme a comprender las estrellas en el cielo. A Beda, por mostrarme un camino más allá y por andarlo. A José, por lo que fuiste y por lo que representas siempre. A Víctor Ramos, Alberto Pacheco, Marisol Lozano, Alma Castillo, Luz Franco, Lourdes Medina, Marisol Pérez, Luisa Galeote, Fernando León, Isabel, Román, Carlos Núñez, Paty, Marco, Argelia, Abril, Pablo, Víctor Anaya y Emmanuel Sandoval a todos ustedes por hacer más grande mi familia y mi felicidad.

A todos mis profesores y maestros. A todos mis alumnos. A todos mis pacientes.

A los integrantes del laboratorio de Neuroendocrinología: Luz (gracias a usted por su calidez humana, por su enorme paciencia, por su liderazgo y por las palmadas en la espalda para seguir adelante, muchas gracias por todo Doctora, esto fue posible gracias a usted), Marina, Francisco, Rubén, Ana, Graciela, Ricardo, Antonio. Gracias por estar, hemos aprendido mucho unos de otros

A Liliana Carmona por su tenacidad, por su experiencia, porque juntos aprendimos de errores y de éxitos, pero sobre todo por ser mi guía en esta aventura.

A todos ustedes quiero decirles: **“LO LOGRAMOS MUCHACHOS”**.

Om mani padme hum

CARTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

México, D.F.; a 30 de Abril de 2015.
REGISTRO: 030/2015.

DR. EDUARDO CÁZARES RAMÍREZ
SERVICIO DE URGENCIAS
PRESENTE.

Nos complace informarle que su proyecto titulado: **"Identificación de Biomarcadores de origen aminoacídico en pacientes con traumatismo craneoencefálico"**. Ha sido registrado y aprobado con el número **030/2015**, por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación, el 14 de abril de 2015, este proyecto se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría y fue aprobado en base a las normas vigentes de la Dirección de Investigación.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un periodo de 36 meses de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

Esperamos que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra solicitamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada.

Asimismo se deja sentado los documentos que fueron aprobados.

1. Carta dirigida al Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación
2. Solicitud de autorización de Proyectos de Investigación
3. Protocolo en español
4. Carta de Consentimiento
5. Carta de Asentimiento
6. Hoja de recolección de información

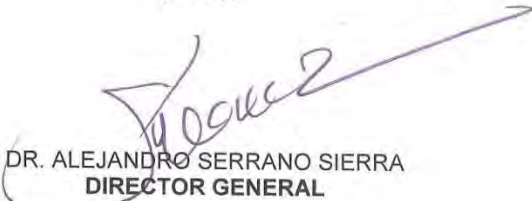
Sin más por el momento, me despido de Usted.

ATENTAMENTE


DRA. MARÍA DOLORES CORREA BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA

Vo.Bo.


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

c.c.p. Dr. Silvestre García de la Puente.- Secretario Técnico del Comité de Investigación.

LISTA DE ABREVIATURAS

μl	Microlitros
μM	Micromolar
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza
AST	Aspartato aminotransferasa
BUN	Nitrógeno Ureico en Sangre
Ca^{2+}	Calcio
CDE-TBI	“Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury”
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CIE 10 (S06)	Clasificación Internacional de Enfermedades (traumatismo intracraneal no especificado).
CLAR o HPLC	Cromatografía Líquida De Alta Resolución
CPK-MB	Creatinfosfocinasa isoenzima MB
CPK-MM	Creatinfosfocinasa isoenzima MM
Cr	Creatinina
DOF	Diario Oficial de la Federación
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEG	Electroencefalograma

ELISA	“Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”
eNOS	Sintasa de óxido nítrico endotelial
EUA	Estados Unidos de América
FA	Fosfatasa alcalina
GABA	Ácido gamma amino butírico
GABA _A	Receptor a GABA tipo A
GABA _B	Receptor a GABA tipo B
GCP	Good Clinical Practice
GCS	Escala de Coma de Glasgow
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial
GGTP	γ -glutamyl transpeptidasa
GOS	Escala de Resultados de Glasgow
IC	Intervalo de confianza
ICH	“Harmonised Tripartite Guideline”
ICT	Tecnología de chip integrado
iGlu	Receptor ionotrópico de glutamato
IMC	Índice de masa corporal
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
iNOS	Sintasa de óxido nítrico inducible
INP	Instituto Nacional de Pediatría
INR	Razón normalizada internacional
IRM	Imagen por resonancia magnética
K ⁺	Potasio

L-COSY	Localized Correlation Spectroscopy (espectroscopía de correlación localizada)
LIC	Lesiones intracraneales
M	Molar
Mg/dl	Miligramos por decilitro
Mg ²⁺	Magnesio
mGlu	Receptor metabotrópico de glutamato
Min	Minutos
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mmHG	Milímetros de mercurio
ms	Milisegundos
Na ⁺	Sodio
Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	Bomba sodio/potasio ATPasa
nm	Nanómetro
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartico
nNOS	Sintasa de óxido nítrico neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Sintasa de óxido nítrico
NSE	Enolasa neuronal específica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPA	Orto-ftaldehido
pH	Potencial de hidrogeniones
PNS	Programa Nacional de Salud
rpm	Revoluciones por minuto

S100 β	S100 calcium binding protein β
SDS-PAGE	Gel de Poliacrilamida Adicionado con Dodecil Sulfato de Sodio
SINAIS	Sistema Nacional de Información en Salud
SNC	Sistema nervioso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSA	Secretaria de Salud
TAC	Tomografía Axial Computarizada
Tau-T	Transportador de taurina
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
TRACK-TBI	“Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury”
UCHL1	Ubiquitin Carboxil-terminal Hidrolasa L1

ÍNDICE

ABREVIATURAS	viii
RESUMEN	xvii
1. ANTECEDENTES	1
1.1. Generalidades del traumatismo craneoencefálico (TCE)	1
1.2. Epidemiología del TCE en pediatría	2
1.3. Características clínico-patológicas del TCE pediátrico	5
1.3.1. Aspectos neuroanatómicos en pediatría	5
1.3.2. Clasificación y evaluación del TCE	6
1.3.3. Manejo clínico del TCE pediátrico	9
1.4. Mecanismos fisiopatológicos del TCE	11
1.5. Sistemas de neurotransmisión involucrados en el TCE	13
1.5.1. Sistema Glutamatérgico	13
1.5.1.1. Sistema glutamatérgico y TCE	14
1.5.1.2. Niveles plasmáticos de glutamato en el TCE ...	15
1.5.2. Sistema GABAérgico	17
1.5.2.1. Sistema GABAérgico y TCE	18
1.5.2.2. Niveles plasmáticos de GABA en el TCE	20
1.5.3. Otros aminoácidos y su participación en el TCE	20
1.5.3.1. Glutamina	20
1.5.3.2. Taurina	22
1.5.3.3. Arginina y citrulina	23
1.6. Biomarcadores para TCE en edad pediátrica	25
1.6.1. Principales candidatos a biomarcadores en TCE pediátrico	28
2. JUSTIFICACIÓN	30

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
5. OBJETIVOS	32
5.1. Objetivo General	32
5.2. Objetivos Particulares	32
6. MÉTODOS	32
6.1. Diseño del estudio	32
6.2. Población de estudio	33
6.3. Ubicación del estudio	33
6.4. Procedimiento	34
6.5. Criterios de selección	35
6.6. Variables de estudio	36
6.7. Procesamiento de las muestras biológicas	45
6.8. Cuantificación de aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR o “HPLC”)	45
6.9. Cuantificación de parámetros bioquímicos: Glucosa, Urea, Creatinina, Nitrógeno Ureico, Ácido Úrico, Colesterol, Triglicéridos, Leucocitos, Eritrocitos, Hemoglobina, Plaquetas	46
6.10. Análisis estadístico e interpretación de los datos	47
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
8. RESULTADOS	49
8.1. Características demográficas de los pacientes pediátricos con TCE	49
8.2. Distribución y frecuencia de las características clínicas de los pacientes pediátricos con TCE	50

8.3. Principales mecanismos de lesión del TCE	52
8.4. Técnicas diagnósticas de laboratorio y gabinete complementarias para la evaluación del TCE	53
8.5. Tratamiento farmacológico del paciente con TCE.....	54
8.6. Tiempo de hospitalización y el empleo de la intubación orotraqueal en el paciente con TCE	55
8.7. Desarrollo de afecciones posteriores al TCE	56
8.8. Principales secuelas derivadas del TCE	56
8.9. Seguimiento posterior al TCE	57
8.10. Análisis bivariado de las características demográficas, clínicas y terapéuticas relacionadas con el desenlace clínico en pacientes pediátricos con TCE	57
8.11. Perfil aminoacídico en plasma de población pediátrica sin TCE	63
9. DISCUSIÓN	69
9.1. Análisis de las características demográficas y clínicas asociadas al paciente con TCE en nuestra población de estudio y otras semejantes	69
9.2. Análisis del tratamiento farmacológico en pacientes con TCE en nuestra población de estudio y otras semejantes	73
9.3. Análisis de la relación entre las características demográficas, clínicas, terapéuticas y el desenlace clínico	74
9.4. Análisis del perfil aminoacídico en plasma de población pediátrica sin TCE	86
9.5 Limitaciones del estudio	93
10. CONCLUSIONES	93
11. PERSPECTIVAS	96

12. ANEXOS	97
12.1. Anexo 1. Resumen de candidatos a biomarcadores en traumatismo craneoencefálico	97
12.2. Anexo 2: Formato de recolección de datos	104
12.3. Anexo 3: Consentimiento y Asentimiento informado	107

13.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
---------------------------------------	-----

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Exploración física con evaluación de escala de coma de Glasgow	8
Cuadro 2. Gravedad en la escala de coma de Glasgow y correlación clínica	9
Cuadro 3. Marcadores bioquímicos en daño orgánico	27
Cuadro 4. Variables de estudio	36
Cuadro 5. Programa de gradiente de los amortiguadores para el sistema de HPLC	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución porcentual de los datos clínicos relacionados con TCE	51
Tabla 2. Distribución porcentual de las características del mecanismo de lesión asociadas con TCE	52
Tabla 3. Relación entre el grado de severidad del TCE en función de las características demográficas	57
Tabla 4. Relación entre el grado de severidad del TCE y el principal mecanismo de lesión	58
Tabla 5. Relación entre el grado de severidad del TCE y la presentación clínica de los pacientes pediátricos	58

Tabla 6. Relación entre el grado de severidad del TCE y el resultado de las técnicas diagnósticas complementarias	59
Tabla 7. Relación entre el grado de severidad del TCE y el tratamiento farmacológico	60
Tabla 8. Relación entre el grado de severidad del TCE y la estancia intrahospitalaria	61
Tabla 9. Relación entre el grado de severidad del TCE y afecciones secundarias	62
Tabla 10. Características de la población sin TCE	63
Tabla 11. Distribución promedio del perfil aminoacídico	64
Tabla 12. Distribución promedio del perfil bioquímico	65
Tabla 13. Relación del grupo etario con las características de la población	66
Tabla 14. Relación del grupo etario con el perfil aminoacídico	66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Resultado de los hallazgos anormales por tomografía axial computarizada (TAC)	54
Gráfica 2. Afecciones secundarias asociadas al TCE	55
Gráfica 3. Tratamiento farmacológico del paciente con TCE	56
Gráfica 4. Relación del género con la concentración de aminoácidos en plasma	68
Gráfica 5. Relación del índice de masa corporal con la concentración de aminoácidos en plasma	68

Resumen

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa, la cual puede consistir en un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión. La naturaleza, intensidad, dirección y duración de esta fuerza determina el patrón y gravedad de daño. El TCE constituye uno de los principales problemas de salud y socioeconómico a nivel mundial, es la primera causa de mortalidad y discapacidad entre individuos jóvenes. En México, las lesiones por traumatismos son la cuarta causa de muerte en la población general y representan la primera causa de muerte en población entre las edades de 1 a 19 años, con una incidencia creciente. Por lo que, es relevante su estudio desde un abordaje poblacional (donde se describan las características clínicas-terapéuticas y la relación de estas con los factores asociados al desenlace clínico en el paciente con TCE), así como fisiopatológico para comprender los mecanismos bioquímicos (alteraciones de los sistemas de origen aminoacídico, como el glutamatérgico y el GABAérgico, posibles biomarcadores de la gravedad de este tipo de evento neurológico), que subyace a los eventos agudos (morbilidad) y crónicos (secuelas) de este padecimiento, por lo que, esta información puede favorecer la atención médica del paciente pediátrico con TCE.

Objetivo: Analizar la relación de los factores clínicos y terapéuticos asociados con el desenlace clínico del paciente pediátrico con traumatismo craneoencefálico en un hospital de tercer nivel.

Metodología: Previa autorización de los comités de investigación y ética, se realizó el estudio en dos etapas. La etapa uno fue en un diseño observacional, analítico, transversal y retrospectivo para abordar la información procedente del expediente clínico del paciente pediátrico con TCE; en la segunda etapa, enfocada en el perfil bioquímico, se realizó un diseño observacional, descriptivo, transversal y

prospectivo para determinar los niveles plasmáticos de los aminoácidos de estudio en población pediátrica sin TCE. El procedimiento dirigido para la recolección de información del expediente incluyó a pacientes pediátricos diagnosticados con TCE, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en el periodo de enero 2004 a diciembre 2014 y se estudiaron 60 variables que incluyeron aspectos demográficos, clínicos, bioquímicos y terapéuticos.

Con respecto a la determinación de los niveles plasmáticos de aminoácidos, se reclutaron voluntarios sanos sin TCE y se determinaron los niveles plasmáticos basales normales de la concentración de los aminoácidos por HPLC en esta población, también se recopiló información demográfica y clínica. Para el análisis estadístico, se diseñaron modelos univariado y bivariado, que permitieron cumplir los objetivos del estudio.

Resultados: Del estudio derivado de la información obtenida del expediente clínico, de 1368 pacientes, 231 cumplieron criterios de inclusión, donde predominó el género masculino 56.7%, con edades entre 1 día a 18 años, con diagnóstico de TCE en cualquier grado de severidad (55.5% leves, 16.5% moderados y 28% graves). Se analizaron variables demográficas, clínicas, terapéuticas, de diagnóstico y evolución, relacionadas con el TCE y que repercuten sobre el desenlace clínico. Se desarrollaron modelos univariado y bivariado con criterio estadístico con un nivel de significancia de $p < 0.05$ para considerar las diferencias como relevantes. Se encontró significancia estadística por grupos de edad, con una mayor frecuencia de TCE leve, seguido del grave, el cual está más asociado a accidentes vehiculares, a pesar de ser la caída el principal mecanismo de lesión. La pérdida de la conciencia por más de 1 minuto, la presencia de alteraciones mentales, la exploración neurológica anormal, el estado epiléptico, los signos de fractura de base cráneo y el déficit neurológico están relacionados con el desenlace clínico. Los resultados tomográficos con significancia estadística fueron la presencia de fractura, edema cerebral, hematoma intraparenquimatoso, hemorragia

subaracnoidea y la contusión hemorrágica. El tratamiento farmacológico más agresivo se dio en el TCE grave. El manejo neuroquirúrgico, una mayor estancia intrahospitalaria y la intubación orotraqueal por más de 24 horas están relacionados con el grado de severidad y éste con el desarrollo de afecciones secundarias; se observó una mayor discapacidad al egreso de los pacientes con TCE grave, sin excluir su presencia en los leves y moderados. Se observó una baja frecuencia del seguimiento de estos pacientes.

Con respecto al estudio bioquímico, para determinar los niveles plasmáticos de aminoácidos en población pediátrica, se cuantificó la concentración media de los aminoácidos en estudio (glutamato, aspartato, glutamina, glicina, citrulina, taurina, arginina y ácido gamma amino butírico [GABA]), a partir de 33 voluntarios sin TCE, en edades entre 1 día y 18 años, se agruparon por rangos de edad, género e índice de masa corporal y no se observaron diferencias significativas en las concentración halladas, a excepción del glutamato y aspartato que muestran tendencia a disminuir conforme aumenta la edad. En ningún caso se obtuvo la cuantificación del GABA, probablemente por su bajo nivel en estado fisiológico normal.

Conclusiones: Los resultados encontrados en este trabajo contribuyen al entendimiento de los factores involucrados en la fisiopatología de los pacientes con TCE en edades pediátricas y en especial en la población mexicana. Los grupos de neonatos, lactantes y escolares presentan la mayor incidencia de TCE moderado y grave. El género del paciente no está asociado con la incidencia. El principal mecanismo de lesión, en los grupos de menor edad, son las caídas, mientras que los accidentes automovilísticos son los que se relacionan con el grado de severidad en los grupos de mayor edad. El empleo de la TAC se debe de llevar a cabo bajo criterios específicos. Las concentraciones elevadas de glucosa y lactato en suero están relacionadas con la presencia de TCE grave y un peor pronóstico; además, estos pacientes tienden a desarrollar afecciones secundarias no neurológicas. Los aminoácidos juegan un papel importante durante el desarrollo cerebral y pueden

estar relacionados con los procesos fisiopatológicos que se presentan posterior a un TCE; sin embargo presentan variaciones que dependen de la edad y del índice de masa corporal, por lo que es necesario considerar sus niveles basales de concentración plasmática por grupo etario, índice de masa corporal y género del paciente para que puedan ser empleados como potenciales biomarcadores en los pacientes pediátricos con TCE.



Fig. 1. Von Gersdorff. *Feldtbuch der Wundartzney*. Strassberg, J. Schott, 1517. Illustration showing the method of elevating depressed skull fractures. Right third and twelfth nerve palsies and left facial weakness are present. (From Von Gersdorff, Hans. *Feldtbuch der Wundartzney*, 1527, Wellcome Library, London.)

Tomada de Heegaard y Biros, 2007.

1. Antecedentes

1.1 Generalidades del Traumatismo Craneoencefálico (TCE)

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa, la cual puede consistir en un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión (Menon *et al*, 2010). La naturaleza, intensidad, dirección y duración de esta fuerza determina el patrón y gravedad de daño (Mass *et al*, 2008). Constituye uno de los principales problemas de salud y socioeconómico a nivel mundial, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte y el segundo como causa de discapacidad entre individuos jóvenes (OMS, 2008).

La incidencia global de TCE se estima en 939 casos por 100 000 personas, lo que significa que aproximadamente 69 millones de personas sufren un TCE anualmente en todo el mundo (Dewan *et al*, 2018). Entre las causas más comunes de TCE están los accidentes de tránsito con aproximadamente un 75%, y afecta más a los jóvenes menores de 25 años, motociclistas y personas que manejan en estado de ebriedad (SSA, 2014; Mayén *et al*, 2008).

La carga económica debida al TCE, no sólo incluye la atención de las lesiones, además involucra otras áreas como la rehabilitación, la atención psicológica, la recuperación de la capacidad productiva y la adaptación a las limitaciones orgánicas. Se ha señalado que por cada muerte ocasionada por un traumatismo se originan dos casos de discapacidad (PNS 2001-2006), lo cual representa un costo económico muy elevado reportándose, por ejemplo, en Estados Unidos de América, un gasto de 60 billones de dólares en el año 2000 por costos médicos directos y costos indirectos por el total de TCE ocurridos (Finkelstein *et al*, 2006), mientras que

en el 2010 el costo fue de aproximadamente 76.5 billones de dólares (Faul *et al*, 2010).

En conjunto, el proceso de urbanización y los nuevos hábitos de vida a nivel mundial han favorecido la incidencia del TCE por lo que, este evento es una causa cada vez más importante de morbilidad y mortalidad (OMS, 2008). Para evitar mayor daño en los pacientes con trauma es importante que sean llevados a centros hospitalarios con recursos suficientes y personal capacitado para la atención del paciente traumatizado (Wainwright *et al*, 2016; Agrawal y Branco, 2016).

Cabe destacar que la formación de grupos de trabajo y el análisis de bases de datos de pacientes han constituido una herramienta eficaz para tener un mayor entendimiento de las características de esta población, procedimientos diagnósticos o terapéuticos y poder plantear mejoras en la atención del paciente pediátrico con TCE. Ejemplo de esto es el esfuerzo internacional por la creación del proyecto: “Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury” (CDE-TBI), el primero en su clase que busca unificar conceptos acerca del traumatismo craneoencefálico con base a criterios a nivel mundial, para la formación de una base de datos, y así ser usados por la comunidad internacional. En 2012, CDE-TBI reporta el gran impacto que tiene este evento neurológico en la población en general, así como la falta de investigación en esta área y las necesidades especiales que tienen los pacientes por debajo de los 18 años (Miller *et al*, 2012).

1.2. Epidemiología del TCE en pediatría

El TCE es una de las condiciones de traumatismo más frecuentes y delicadas en lo que refiere a la atención prehospitalaria y hospitalaria. Actualmente se considera un problema de salud a nivel mundial con una incidencia aproximada en la población general de 500 millones por año. Este problema está asociado con la presencia de traumatismos por accidentes en la edad pediátrica. Las lesiones craneoencefálicas

tienen relación en un 75% con los ingresos por trauma y ocurren en el 50% de los niños con politraumatismo (Gómez, 2004; Heladia, 2003). El TCE es la principal causa de muerte traumática en la edad pediátrica y es responsable de secuelas cognitivas, epilepsia y discapacidad física, su incidencia en los países industrializados es de 200 casos por cada 100,000 niños al año, donde el 7% corresponden a graves, con una mortalidad del 30% y una morbilidad (secuelas) del 40% (Aispuro, 2008).

En los Estados Unidos de América cada año 1.7 millones de personas sufren un TCE, entre los cuales se presentan 52,000 muertes, 275,000 hospitalizaciones y 1,365,000 atenciones médicas de emergencia. De este total, en el grupo de edad de los 0 a los 19 años, ocurren 697,347 TCE, 631,146 atenciones de emergencia, 60,033 hospitalizaciones y 6,169 muertes. Las principales causas son: caídas 35.2%, accidentes por vehículo automotor 17.3%, eventos de golpes repetitivos (incluye choque con objetos en movimiento o estacionarios) 16.5%, asaltos 10% y causas desconocidas 21% (Faul *et al*, 2010).

El 8% de las muertes en el mundo son a causa de accidentes, en la edad pediátrica se incrementa después del primer año de vida y el 40% o más se asocian a trauma craneoencefálico (Paredes, 2000; Garduño, 2008). En México, las lesiones por traumatismos son la cuarta causa de muerte en la población general y representan la primera o segunda causa de muerte en población entre las edades de 1 a 19 años, la mortalidad debida al TCE es sólo superada por los problemas cardiovasculares, la diabetes mellitus y el cáncer (INEGI, 2015; DOF, 2013); aunque si se considera que la edad media de su población diana se sitúa en edades más tempranas, es responsable de más años de vida perdidos que las tres primeras causas.

En todos los grupos de edad, el sexo más afectado es el masculino, donde la relación hombre-mujer es de 3:1. Según datos reportados en la guía de práctica

clínica de “Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años”, en los servicios de urgencia, las lesiones traumáticas, corresponden al 25 % de los ingresos, de éstos el TCE en niños ocupa el 2do lugar y el 20 % resulta con discapacidades significativas (CENETEC, 2008). En un análisis de la atención médica generada por el trauma, a partir de la base de datos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), se puede inferir que el trauma genera al año 231,287 atenciones de emergencia, 10,030 muertes y 1,088,360 días de estancia intrahospitalaria, solo en pacientes en edades entre los 0 y 40 años (SINAIS, 2014).

Las causas de TCE varían con la edad, en el caso de los niños menores de 2 años es por maltrato o caídas, entre los 2 y 10 años accidentes de tránsito, caídas y accidentes de bicicleta y los mayores de 10 años deportes, accidentes de tránsito y bicicleta. Dentro del hogar, las caídas representan el 37% de los casos y de estas las causas principales son caída de cama, escaleras y de la azotea (Gómez, 2004; Heladia, 2003; Benito, 2007; RepoVigEpi, 2008). Las caídas accidentales de diferentes alturas son la primera causa de muerte por accidentes. El hogar es el sitio en donde ocurren con mayor frecuencia los accidentes, seguidos por la vía pública, las escuelas y los lugares de recreo (Paredes, 2000; Garduño, 2008).

La mayor parte de los traumatismos craneoencefálicos que se atienden son leves (82%), puede que cursen sin secuelas inmediatas, sin embargo, en ocasiones pueden producir lesiones intracraneales (LIC) que pueden ser la causa de una importante morbilidad y mortalidad (Benito, 2007; Garduño, 2000).

En el área de urgencias del INP se atendió, durante el año 2012, a 12,568 pacientes de los cuales el 25% fueron por trauma y de éstos un 28% correspondieron a TCE; la relación hombre-mujer fue 2:1, el 70 % era originario de la Ciudad de México; en orden de frecuencia, el TCE leve se presentó en el 50% de los casos, el grave en el 37 % y el moderado con el 13 %. La causa más frecuente reportada fueron los

accidentes domésticos (caídas principalmente), seguidos por los accidentes vehiculares (Aguilar, 2014).

1.3. Características clínico-patológicas del TCE pediátrico

1.3.1. Aspectos neuroanatómicos en pediatría

En comparación con la población general, los pacientes pediátricos presentan mayor frecuencia de lesión intracraneal, distinta respuesta ante la lesión y un pronóstico diferente para igual grado de lesión cerebral, debido a consideraciones anatómicas y fisiopatológicas (López-Álvarez *et al.* 2011). Estas consideraciones anatómicas están relacionadas con los procesos de crecimiento y desarrollo, como, por ejemplo, en el cráneo de un recién nacido los huesos no están fusionados a nivel de las suturas y están hechos de tejido fibroso fuerte y elástico (Stocchetti *et al.*, 2010). A diferencia de otras regiones del organismo, los huesos de la bóveda craneal se originan por un proceso de osificación membranosa y están unidos por tejido conectivo denso, que constituye las suturas (Bustamante *et al.*, 2010), en este punto el cráneo puede permitir una mayor deformidad y plasticidad para absorber las fuerzas que se ejercen sobre él (Pinto *et al.*, 2012), hasta que los huesos se fusionan por completo y van perdiendo estas propiedades, lo que ocurre entre los 12 y 18 meses de edad (Stocchetti *et al.*, 2010).

Entre otras características particulares de la población pediátrica que están en relación con el TCE, se encuentran que la diferencia de proporción entre el cráneo y el cuerpo es mayor, el cerebro continua creciendo después del nacimiento y posee un 25 % del volumen del cerebro adulto, al año de edad alcanza el 75 % de su tamaño total, a los 8 años el 90 % y en la adolescencia se ha alcanzado el 96 % (Stocchetti *et al.*, 2010; Pinto *et al.*, 2012); así mismo la maduración del sistema nervioso requiere de la mielinización, la cual comienza en las fibras periféricas, luego en la médula espinal y finalmente en el cerebro, por lo que los axones

neuronales están menos mielinizados y el tejido cerebral es más vulnerable, lo que ocasiona una mayor posibilidad de daño cerebral global (lesión difusa) que en el adulto (50 vs 30%) (Stocchetti *et al*, 2010; Mazurek, 1994).

El carácter inflexible del cráneo osificado y los tabiques intracraneales pueden contribuir a la lesión cerebral, por lo que, aunque el cráneo ejerce una función protectora al cerebro, en algunas circunstancias puede ser la estructura que ocasiona la lesión, como en las contusiones por contragolpe. La base del cráneo contiene múltiples rebordes y protuberancias que pueden lesionar los tejidos que chocan con ellos, donde las más sobresalientes son: la lámina cribosa, las apófisis clinoides, los bordes de las alas menores del esfenoides y los bordes de los peñascos de los huesos temporales (Garduño, 2000).

1.3.2. Clasificación y evaluación del TCE

El TCE se puede clasificar en tres grados según la intensidad del daño: leve, moderado y grave. La clasificación se realiza con base en el nivel de conciencia, medido según la “Escala de Coma de Glasgow” (GCS, por sus siglas en inglés). La GCS evalúa tres tipos de respuesta de forma independiente: ocular, verbal y motora. El cuadro clínico que presentará el paciente dependerá de la intensidad del TCE (Cuadro 1 y 2). La GCS tiene importancia primordialmente pronóstica. Existe una relación directa entre el puntaje de la GCS al momento del ingreso del paciente y la mortalidad secundaria al trauma junto con la probabilidad de discapacidad posterior (Rimel *et al*, 1982).

Si bien los datos clínicos de gravedad se pueden acentuar ante un paciente con disminución en la GCS, puede no existir una correlación absoluta entre el puntaje establecido, los datos clínicos y la posibilidad de LIC. Es decir, existe la posibilidad de que un paciente con 15 puntos en la GCS esté asintomático, sin signos clínicos y aún así tener riesgo de presentar LIC que pudiera requerir hospitalización,

neurocirugía o poner en peligro su vida (Cuadro 2) (Kupperman *et al*, 2009; Heegaard y Biros, 2007).

Esta entidad se conoce como trauma de cráneo menor. La Academia Americana de Pediatría define al trauma de cráneo menor como el evento en que un paciente que sufrió un traumatismo craneal presenta un puntaje de 15 en la GCS, con una exploración neurológica normal y sin evidencia clínica de fractura de cráneo (Homer y Kleinman, 1999).

Actualmente existen factores de riesgo para LIC clínicamente definidos en un estudio prospectivo de cohorte, realizado por Kuppermann y colaboradores, que nos permiten decidir cuales pacientes con estas características ameritan la realización de una tomografía axial computada de cráneo (Kuppermann *et al*, 2009).

Cuadro 1. Exploración física con evaluación de escala de coma de Glasgow				
PUNTAJE	LACTANTE	PREESCOLAR	ESCOLAR	ADOLESCENTE
Apertura ocular: al hablarle o al tacto				
4	Espontánea	Espontánea	Espontánea	Espontánea
3	Al hablarle	Al hablarle	Al hablarle	Al hablarle
2	Al dolor	Al dolor	Al dolor	Al dolor
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta
Respuesta motriz: al hablarle o al tacto				
6	Adecuada al hablarle	Adecuada al hablarle	Adecuada al hablarle	Adecuada al hablarle
5	Al estímulo cutáneo	Al estímulo cutáneo	Al estímulo cutáneo	Al estímulo cutáneo
4	Defensa al dolor	Defensa al dolor	Defensa al dolor	Defensa al dolor
3	Flexión anormal	Flexión anormal	Flexión anormal	Flexión anormal
2	Extensión anormal	Extensión anormal	Extensión anormal	Extensión anormal
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta
Respuesta verbal: al hablarle o al tacto				
5	Sonríe-arrulla-gorjea	Sonríe-habla	Oraciones adecuadas	Orientada y conversa
4	Llora apropiadamente	Llora-balbucea	Frases adecuadas	Desorientada-Confusa
3	Grita llanto inadecuado	Grita llanto inadecuado	Palabras inadecuadas	Palabras inadecuadas
2	Quejido-gruñe	Quejido-gruñe	Sonidos inespecíficos	Sonidos inespecíficos
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

Cuadro 2. Gravedad en la escala de coma de Glasgow y correlación clínica

LEVE	MODERADO	GRAVE
GCS 14-15	GCS 9-13	GCS 8 o menos
Cefalea leve	Pérdida del estado de alerta	Focalización
Sin pérdida de la conciencia	Alteraciones de la conciencia	Lesión penetrante en cráneo
	Cefalea intensa	Fractura hundida o expuesta
	Más de tres vómitos	Disminución en la puntuación inicial del GCS ≥ 3
	Amnesia postraumática	Déficit neurológico de aparición posterior
	Convulsiones	
	Sospecha de maltrato infantil	
	Politraumatizado o trauma facial	

1.3.3. Manejo clínico del TCE pediátrico

En la actualidad las opciones terapéuticas para el TCE en población pediátrica aún son limitadas, sin disponibilidad de fármacos neuroprotectores (Alted *et al*, 2009). Aunque, el manejo terapéutico de estos pacientes es variado y dependiente del grado de severidad de la lesión, en general se manejan técnicas farmacológicas y no farmacológicas (Hubiel *et al*, 2004; Perman *et al*, 2014; American Academy of Pediatrics, 1999).

La guía de práctica clínica de “Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años” (CENETEC, 2008), estipula que el abordaje inicia por la evaluación del paciente y la realización de la historia clínica. Los puntos importantes son: a) determinar causa y mecanismo de lesión, b) tiempo transcurrido desde que ocurrió la lesión, c) nivel de conciencia después del trauma, d) estado mental subsecuente, e) alteraciones de la marcha, f) presencia de crisis convulsivas postraumáticas, g) intervenciones antes de su llegada al hospital, h) antecedentes de enfermedades y uso de fármacos, i) evolución y j) descartar maltrato (CENETEC, 2008).

El tratamiento del TCE leve se enfoca a la vigilancia y monitorización durante 24 h, que logre identificar cambios en el paciente y que lo puedan poner en riesgo (3 o más vómitos, cefalea, somnolencia, convulsiones o cambios de conducta, entre otros) (CENETEC, 2008). Para el TCE moderado-grave se debe de mantener la vía aérea permeable, adecuada ventilación y circulación con control de hemorragias, vigilar estado neurológico, proteger de la hipotermia; monitorización de datos de hipoxia y uso de analgésicos para control de dolor, con preferencia del paracetamol por su seguridad y se debe de considerar el uso de tomografía de cráneo, resonancia magnética o rayos x (CENETEC, 2008).

Con respecto al manejo farmacológico, los medicamentos de uso frecuente son: a) el acetaminofeno; b) los antiinflamatorios no esteroideos; c) los relajantes musculares; d) el propofol; y e) los barbitúricos, entre otros: mientras que en el manejo de las técnicas físicas las principales son: a) el enfriamiento del entorno; b) las soluciones frías; c) las técnicas convectivas de aire; d) así como la hemofiltración (Hubiel *et al*, 2004; Perman *et al*, 2014; American Academy of Pediatrics, 1999).

1.4. Mecanismos fisiopatológicos del TCE

La morbilidad y mortalidad del traumatismo craneoencefálico se determina por la lesión primaria, originada al momento del traumatismo, o secundaria cuyo efecto aparece tardíamente y se interviene de forma preventiva mediante un manejo adecuado del paciente (Nestler *et al*, 2000). En los pacientes pediátricos es fundamental la prevención de la lesión secundaria que, unida a la lesión primaria, incrementa la morbimortalidad en un 30 a 40% (López Álvarez *et al*, 2011).

El TCE se origina cuando la cabeza sufre la influencia de una fuerza mecánica externa que puede ocasionar cualquier grado de lesión del tejido cerebral (Agrawal y Branco, 2016). Puede ser ocasionado por 1) una carga impulsiva (cuando la cabeza se mueve como resultado del movimiento o impacto en alguna otra parte del cuerpo, como el “latigazo cervical”) y 2) una carga de impacto (la cabeza choca con un objeto estacionario o es golpeada por un objeto en movimiento o alguna otra fuerza) (Pinto *et al*, 2012).

La carga de impacto ocasiona el fenómeno de contacto (se observa lesiones como fracturas de cráneo y contusiones en la piel cabelluda) y efectos de golpe y contragolpe (la transmisión y reflexión de las ondas de presión en y a través del cerebro) (Pinto *et al*, 2012; Garduño, 2000). Independientemente del trauma directo, el daño cerebral inicial puede ser ocasionado por un proceso de aceleración, desaceleración o fuerzas rotacionales (De la Torre-Gómez *et al*, 2014). La intensidad, el sitio, la duración y la dirección de la energía ejercida, así como la forma en que responden a ella las estructuras craneales, determinarán la magnitud del daño y si una lesión será focal, difusas o ambas (Garduño, 2008) Las fuerzas de aceleración lineal producen lesiones superficiales y los movimientos rotacionales las lesiones cerebrales profundas (McLean, 1995).

Las dos condiciones que conducen a la mayoría de las lesiones primarias son el fenómeno de contacto y la inercia. Dentro de las lesiones locales por contacto encontramos las fracturas lineales y deprimidas, los hematomas epidurales y las contusiones por golpe, en las lesiones distantes por contacto están las fracturas en el lado opuesta al sitio del impacto, las fracturas de la base y las contusiones por contragolpe. Entre las lesiones por inercia se encuentra el hematoma subdural, contusiones por contragolpe y la lesión axonal difusa. Las contusiones son más comunes debajo del sitio donde hay una fractura de cráneo, o en las regiones frontal anteroinferior, temporal anterior y occipital, donde el cerebro en movimiento golpea contra el cráneo durante la aceleración y desaceleración (Garduño, 2000).

La lesión primaria, que ocurre en el momento del impacto y no es reversible, incluye el desgarramiento de los trayectos de la materia blanca, contusión cortical, daño axonal, hematoma intracerebral, hematoma epidural y subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, y el edema difuso; a nivel celular los eventos tempranos del neurotrauma incluyen microporación de membranas, desajuste de canales iónicos y los cambios conformacionales de las proteínas, con un daño mayor, los vasos sanguíneos pueden desgarrarse ocasionando microhemorragias e isquemia de tejido cerebral, que puede ser extensa o más comúnmente perilesional (Menon *et al*, 2008; Pinto *et al*, 2012; Agrawal y Branco, 2016).

A diferencia de la lesión primaria, la lesión secundaria, que corresponde a los efectos tardíos, es un proceso potencialmente reversible, mediante una terapia adecuada (Nestler *et al*, 2000). Es dependiente del manejo e intervención médica, ya que corresponde a las lesiones subsecuentes a la lesión primaria: 1) una cascada de eventos celulares que se inician a través de la liberación de neurotransmisores excitadores, mediados por la acumulación de calcio intracelular en las neuronas y que resulta en muerte celular tardía; 2) efectos de hipertensión intracraneal y de lesiones con efecto de tumor; y 3) las secuelas de la isquemia como resultado de

hipoxia sistémica, hipercapnia e hipotensión (Bejarano, 2008; Agrawal y Branco, 2016).

Con estas lesiones se genera una depleción de glucosa y de glucógeno, falla de la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ y de otras bombas que disminuyen el umbral de excitación, con lo que aumentan la frecuencia de disparo de potenciales de acción, liberación de neurotransmisores excitadores tales como glutamato, entrada masiva de Ca^{2+} , activación de proteasas, lipasas, sintasa de óxido nítrico y endonucleasas, entre otras enzimas (Nestler *et al*, 2000), y finalmente se presenta la necrosis y/o apoptosis; sin embargo, también se inducen respuestas de neuroprotección, como es la activación del sistema GABAérgico (Lee *et al*, 2000; Lyden 1997).

1.5. Sistemas de neurotransmisión involucrados en el TCE

El neurotransmisor excitador glutamato y el inhibidor ácido gama-aminobutírico (GABA) son los neurotransmisores predominantes en el sistema nervioso central (SNC) (Petroff, 2002). El desbalance entre los sistemas inhibidores y excitadores puede llevar a una hiperexcitabilidad mediada por los receptores a glutamato. Efectivamente, la liberación de glutamato y la activación de sus receptores ionotrópicos son los principales eventos que resultan en la muerte celular, como consecuencia de un TCE o de un ataque isquémico cerebral con hipoxia aguda (Lee *et al*, 2000).

1.5.1. Sistema Glutamatérgico

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC, sus múltiples funciones abarcan la proliferación, maduración y supervivencia de las neuronas, la formación, remodelación y eliminación de sinapsis, así como el refinamiento y la formación de circuitos y mapas topográficos sensoriales (Dingledine *et al*, 1999). Posee dos familias de receptores: los ionotrópicos (iGlu) y los metabotrópicos

(mGlu). Los iGlu están involucrados en la neurotransmisión rápida en el cerebro y se clasifican en receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y receptores a kainato (Dingledine *et al*, 1999). Los iGlu forman un canal catiónico que permite el paso selectivo de iones Na^+ , K^+ o Ca^{2+} , produciendo una despolarización de la neurona (Nestler *et al*, 2000). Los mGlu se acoplan a proteínas G y regulan la actividad de enzimas de membrana y canales iónicos, median, en el SNC, una actividad sináptica excitadora, más lenta y prolongada que los iGlu (Pin y Duvoisin, 1995).

El glutamato, al ser liberado en la presinapsis, activa a los receptores tipo AMPA, lo que provoca un cambio en el potencial de membrana de la célula postsináptica, esto induce la activación de los receptores NMDA, que se encuentran bloqueados por Mg^{2+} , el cual tiene que ser retirado del poro; por otra parte, también se necesita que se ligue el glutamato al receptor junto con un coagonista, como la glicina, para que exista permeabilidad al Ca^{2+} , lo que finalmente despolarizará a la membrana postsináptica (Nestler *et al*, 2000; Bejarano, 2008; Lee, 2000; Lyden, 1997, Zoghbi *et al*, 2000; Obrenovitch, 2008; Dingledine *et al*, 1999; Pin y Duvoisin; Nowak *et al*, 1984; Mayer *et al*, 1984; Seeburgh *et al*, 1995).

1.5.1.1. Sistema glutamatérgico y TCE

En el TCE el sistema glutamatérgico media la muerte cerebral a través de diversos procesos que involucran una serie de cascadas de señalización, múltiples e interdependientes; por ejemplo, se presenta un incremento en el glutamato extracelular inmediatamente después de un TCE (Faden *et al*, 2001). Además, se ha observado que el bloqueo farmacológico de receptores de glutamato poco después de la lesión cerebral incrementa la recuperación en animales de laboratorio (Faden *et al*, 2001).

Aunque la activación excesiva de los receptores NMDA es considerada dañina, existen evidencias, que sugieren que la actividad de estos receptores, a un nivel fisiológico, es indispensable para la supervivencia de diversos tipos neuronales (Hardingham, 2009). Cabe mencionar que se ha observado que la distribución de los receptores NMDA no se circunscribe a las neuronas, también puede encontrarse en la glía (Verkhratsky, 2007). Esto abre otras posibilidades en el estudio de la actividad de este receptor y los factores externos que lo activan durante el daño cerebral.

Respecto al efecto de un TCE en la expresión de los receptores NMDA, se ha observado un incremento inicial seguido de decremento en el número de receptores en distintas áreas del cerebro, como el hipocampo (Biegon *et al*, 2004; Benveniste, 2009), sin embargo, en corteza cerebral hay datos contradictorios respecto al incremento inicial (Schumann *et al*, 2008). López-Picón y colaboradores observaron que la expresión de receptores de NMDA presenta una variación en las estructuras afectadas posterior a un TCE y que ésta variación también depende del tiempo transcurrido desde la lesión (condición subaguda de 5 a 6 días y condición crónica de 40 a 42 días) (López-Picón *et al*, 2016); además, se ha observado que la composición de las subunidades del receptor varía después de un traumatismo (Giza *et al*, 2006), o bien después de un evento isquémico (Liu *et al*, 2009).

1.5.1.2. Niveles plasmáticos de glutamato en el TCE

Un incremento en la concentración de glutamato en el líquido extracelular cerebral aumenta el daño producido por el TCE, debido a mecanismos de neurotoxicidad y esto se ha asociado a varios eventos o enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas, que incluyen al traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral, hipoxia cerebral y hemorragia intracerebral, entre otras (Zlotnik *et al*, 2011).

El glutamato es transportado hacia la sangre por difusión facilitada, en un gradiente electroquímico bajo, lo que favorece el aumento de la concentración de glutamato en el plasma sanguíneo. Otro factor importante de la presencia de glutamato en plasma son los mecanismos para remover el glutamato del espacio extracelular cerebral. En un experimento realizado por Gottlieb y colaboradores, donde se administró glutamato marcado radiactivamente en la cisterna magna de ratas, se reportó que en pocos minutos el 80% de éste ya era detectado en sangre periférica (Gottlieb *et al*, 2003).

En el TCE los niveles elevados de glutamato en sangre se correlacionan inversamente con los resultados neurológicos en modelos de TCE en ratas. En humanos se ha observado que, en pacientes en estado de coma secundario a TCE existe un incremento diferencial en la concentración de glutamato en arteria y vena yugular (Leibowitz *et al*, 2012).

Por lo que, otros autores han planteado que el estudio de los factores que afectan los niveles de glutamato en sangre puede facilitar la comprensión de los mecanismos que protegen al cerebro del exceso de glutamato y resultar en un mejor pronóstico ante un TCE (Zlotnik *et al*, 2011).

A pesar de que 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, el objetivo fue determinar la relación entre marcadores bioquímicos y el resultado neurológico de

los pacientes de la cohorte. Los marcadores analizados fueron lactato, piruvato, glucosa, glicerol, relación lactato/piruvato y glutamato y se correlacionaron con la escala de Glasgow "Outcom", a los 6 meses postraumatismo. Las cuantificaciones de los biomarcadores se realizaron con microdiálisis cerebral durante los primeros 7 días posteriores al trauma. Sus resultados demostraron que los niveles de glutamato fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron. También se determinó que las primeras 72 horas, posteriores al TCE, son un periodo fisiológicamente inestable y con la máxima vulnerabilidad tisular. Con las cuantificaciones de marcadores durante este periodo (72 horas) se pudieron determinar los resultados favorables y desfavorables en la cohorte (Timofeev *et al*, 2011). Sin embargo, son inexistentes los estudios en población pediátrica que determinen la relación de los niveles de glutamato en plasma como un potencial biomarcador en el TCE.

1.5.2. Sistema GABAérgico

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC. Cerca del 30% de todas las sinapsis usan GABA como neurotransmisor (Sieghart y Sperk, 2002). Existen dos tipos de receptores a GABA: GABA_A y GABA_B. Un creciente grupo de evidencias sugieren un papel en la alteración GABAérgica en el desarrollo de padecimientos neurológicos y psiquiátricos en humanos, incluyendo la enfermedad de Huntington, epilepsia, Parkinson, alcoholismo, esquizofrenia, ansiedad, trastornos del sueño y de los procesos de memoria y el aprendizaje, así como en el retardo mental (Sieghart y Sperk, 2002; Olsen y Sieghart, 2008).

El receptor GABA_A es el que se encuentra más ampliamente distribuido en el SNC. Está formado por un canal iónico transmembranal que conduce predominantemente iones cloruro por lo que disminuye la excitabilidad. Además del sitio de unión a GABA, este receptor tiene sitios de unión a benzodiazepinas, barbitúricos,

neuroesteroides, anestésicos y convulsivantes (bicuculina y picrotoxina) (Sieghart y Sperk, 2002).

El receptor GABA_B pertenece a la familia de los receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G que contienen siete dominios transmembranales; están acoplados directamente a canales de K⁺. Al activarse estos receptores disminuye la conductancia de Ca²⁺ y se inhibe la producción de AMPc mediada por proteínas G. Los receptores GABA_B pueden mediar tanto la inhibición postsináptica como la presináptica (Olsen y DeLorey, 1999). Así, los receptores GABA_B postsinápticos producen una inhibición más lenta y prolongada que los GABA_A. Los receptores GABA_B presinápticos parecen regular la liberación de GABA y glutamato, así como de otros neurotransmisores incluyendo noradrenalina, dopamina, serotonina y sustancia P (Olsen y DeLorey, 1999).

1.5.2.1. Sistema GABAérgico y TCE

Reportes recientes han demostrado que el incremento en la neurotransmisión GABAérgica puede tener un efecto neuroprotector en la isquemia cerebral (Galeffi *et al*, 2000; Green *et al*, 2000). Shuaib y colaboradores observaron, en modelos animales, un aumento en la concentración de GABA extracelular inmediatamente posterior a isquemia cerebral, identificándolo como un mecanismo neuroprotector, pero en los siguientes 4-7 días se encontró un decremento de este neurotransmisor, lo que podría estar contribuyendo al daño celular (Shuaib *et al*, 1994). El incremento inicial también se ha encontrado posterior a un TCE, mediante microdiálisis, en hipocampo dorsal de rata (Zhong *et al*, 2006). Además, se observó un incremento en la concentración de GABA en humanos con daño cerebral o hemorragia subaracnoidea (Hutchinson *et al*, 2002).

Por otra parte, se determinó que durante las primeras 24 horas, posteriores a un TCE, se presenta una disminución en la concentración de GABA en líquido

cefalorraquídeo extraído por punción lumbar (Toczyłowska *et al*, 2006). Estudios realizados en gerbo mostraron que, en sujetos previamente sometidos a un evento isquémico de corta duración (preacondicionamiento), existía una mayor neuroprotección en el hipocampo cuando eran sometidos a un evento isquémico de mayor duración, lo cual estaba asociado a un incremento de la unión del ligando con el receptor GABA_A (Sommer *et al*, 2003); además se presenta una progresión de la lesión, principalmente en las regiones peri-infarto, por hiperexcitabilidad neuronal, asociada con una regulación a la baja del receptor GABA_A (Liu *et al*, 2009). López-Picón y colaboradores observaron que posterior a un TCE, en un modelo de percusión lateral de fluidos, se presenta una disminución progresiva en la densidad del receptor GABA_A, sobre todo en tálamo ipsilateral y en el área de la corteza perilesional, lo que proporciona información sobre la evolución de las patologías secundarias reportadas posterior a un TCE (deterioro cognitivo y epilepsia) (López-Picón *et al*, 2016).

Por otro lado, la administración de benzodiazepinas atenúa el daño producido por un traumatismo cerebral inducido mediante el modelo de percusión de fluidos en rata, mientras que la bicuculina lo incrementa (O`Dell *et al*, 2000). Utilizando este mismo modelo de traumatismo, Sihver y colaboradores en 2001 encontraron una disminución en la capacidad de unión a GABA_A, 2 y 12 horas postrauma; sin embargo, se observó un incremento en los RNAm de las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA_A, después de una lesión isquémica (Sihver *et al*, 2001; Neuman-Haefelin *et al*, 1999).

En cuanto a la participación del receptor GABA_B, aunque está menos analizada, existen datos que señalan que la administración de baclofeno, mejora los síntomas de espasticidad causados por traumatismo cerebral (Cuny, 2003), y cuando se administra durante la isquemia o la reperusión temprana, se presenta una neuroprotección significativa en cultivos de hipocampo *in vitro* (Dave *et al*, 2005).

1.5.2.2. Niveles plasmáticos de GABA en el TCE

Se ha postulado que el GABA puede modular la actividad glutamatérgica y por lo tanto juega un papel clave en la fisiopatología del traumatismo craneoencefálico. Con ensayo de microdiálisis cerebral se ha observado que el GABA, al igual que el glutamato, incrementa sus valores de concentración en modelos de isquemia global inducida (Benveniste, 2009; Berthet *et al*, 2014). En un estudio realizado por Suzuki y colaboradores, donde se colectaban muestras de sangre de pacientes adultos con TCE grave, directamente de la vena yugular y una arteria periférica, para el análisis de la concentración de aminoácidos, se encontró un aumento en los niveles de glutamato, GABA, aspartato, glutamina y cisteína, en comparación a pacientes sin TCE (Suzuki *et al*, 2002). En cuanto al GABA se encontró un incremento mayor en sangre de la vena yugular. Lo anterior pudiera indicar que las concentraciones de aminoácidos pueden ser influenciadas por el TCE mismo o por respuestas generales promovidas por el TCE y que pudieran afectar la función cerebral (Suzuki *et al*, 2002). Al igual que con el glutamato, hacen falta más estudios para determinar la relación existente entre el TCE y las concentraciones de GABA en suero y su potencial uso como biomarcador ante un TCE.

1.5.3. Otros aminoácidos y su participación en el TCE

1.5.3.1. Glutamina

La glutamina es un aminoácido neuroactivo y estructural sintetizado de manera regular a partir del glutamato extracelular, el cual es recapturado por las células de la glía y convertido por medio la enzima glutamina sintetasa, la cual no se encuentra expresada en neuronas. El principal papel de la glutamina sintetasa es evitar la toxicidad debido a la acumulación del glutamato extracelular (Tapiero *et al*, 2002).

Estudios de inmunohistoquímica en un modelo de TCE en ratas Sprague-Dawley han demostrado el aumento en la expresión de la glutamina sintetasa después del establecimiento de la lesión traumática. Sin embargo, también se ha caracterizado la reducción de actividad de dicha enzima, debido al estrés oxidante ocasionado por la formación de radicales libres producidos durante el establecimiento del daño secundario, por lo que la síntesis de la glutamina, aunque significativa, no es proporcional a la expresión de su sintetasa. La glutamina, es un metabolito de origen glial, que provee de importante información en padecimientos que cursan con gliosis o neuroinflamación, por lo que se le ha estudiado como un biomarcador para la enfermedad de Alzheimer y la hepatitis (Jorgensen *et al*, 1997).

En el año 2003, Richards y colaboradores, describieron la correlación entre el aumento en la proporción molar glutamina/glutamato con un mejor pronóstico de desenlace a 90 días después de la lesión en 9 pacientes pediátricos con TCE a los cuales se les realizó microdiálisis en la corteza frontal de manera posterior a su ingreso hospitalario con valor en la escala de coma de Glasgow de 8 o menos (Richards *et al*, 2003). Posteriormente, en un grupo de pacientes adultos con TCE ingresados para su hospitalización con una mediana de 6 puntos en la escala de coma de Glasgow, caracterizaron la cinética de la glutamina durante 14 días en líquido cefalorraquídeo, mediante espectroscopia de protones de alta resolución encontrando un aumento significativo en cada medición (0, 1, 3, 7 y 14 días), con respecto a la concentración encontrada en un grupo control (17.26 ± 4.23 unidades arbitrarias), la concentración máxima fue determinada a los 3 días (57.87 ± 9.47 unidades arbitrarias) (Toczyłowska *et al*, 2006).

Por otra parte, Lin y colaboradores, reportaron en un estudio de imagen realizado mediante la técnica de resonancia magnética nuclear bidimensional (L-COSY), un aumento significativo (30%) en la cantidad de glutamina en el giro cingulado de voluntarios con un historial previo de lesiones traumáticas repetidas

(principalmente atletas) con respecto a un cerebro de pacientes sin antecedentes de TCE (Lin *et al*, 2015).

1.5.3.2. Taurina

La taurina (ácido 2-amino-etano-sulfónico) es un osmolito orgánico que proporciona sustratos para la formación de sales biliares, está involucrado en la regulación del volumen celular y juega un papel importante en la modulación de la concentración del calcio intracelular. Es uno de los aminoácidos más abundantes en el cerebro, médula espinal, leucocitos, células musculares y cardíacas, la retina y muchos otros tejidos en todo el cuerpo; el principal transportador de la taurina es TauT, un miembro de la familia de los transportadores de neurotransmisores que incluyen a los de serotonina, creatina y GABA (Ripps y Shen, 2012).

En la literatura se encuentra ampliamente reportada la relación de la taurina con los cambios de volumen celular desencadenados por diferentes modelos y padecimiento neurológicos que producen daño secundario a isquemia (Nilsson *et al*, 1990). Este papel se encuentra asociado a su participación como osmolito, lo cual se ha demostrado mediante la caracterización del aumento en su concentración extracelular y su disminución en la intracelular. El edema celular inducido por el glutamato liberado durante la cascada excitotóxica posterior a un TCE se encuentra relacionado directamente a una regulación compensatoria de la taurina. La liberación no vesicular de la taurina es un importante mecanismo de protección para evitar la lisis celular, ya que al liberarse al medio extracelular la taurina, existe un cambio en la dirección de la movilización de los iones y el agua (Stover y Unternerg, 2000).

Se ha propuesto a la taurina como un biomarcador de pronóstico en pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea. En el trabajo de Barges-Coll de 2013, se asoció, que, en aquellos pacientes con un pobre pronóstico, existían altas

concentraciones plasmáticas de taurina (173.1 $\mu\text{mol/l}$) a diferencia de aquellos identificados con buen pronóstico (49.7 $\mu\text{mol/l}$). Así mismo se determinó una relación inversa de la concentración de taurina con la capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas (índice de Barthel), proponiéndose que estos cambios en la concentración del aminoácido involucrarían el desarrollo de edema al identificar también una relación inversa con la concentración plasmática de K^+ , así el desarrollo de edema permitiría explicar por qué algunos pacientes aun con un déficit neurológico moderado no tienen un resultado favorable (Barges-Coll *et al*, 2013). Por su parte, Qureshi y colaboradores identificaron en un modelo *in vivo* de hemorragia subaracnoidea, mediante microdiálisis, el aumento extracelular de la concentración de taurina (622 pg/ml) a partir de los 30 min posteriores a la lesión, asociando su aumento con alguna posible participación en la adaptación fisiológica ante cambios en la osmolaridad (Qureshi *et al*, 2003).

Otro trabajo en el cual se han reportado cambios en los niveles de taurina en plasma fue realizado con pacientes que sufrieron algún evento cerebrovascular, destacando el incremento de este aminoácido como indicador de daño y su disminución al recibir algún tratamiento al ser hospitalizados (Ghandforoush-Sattari *et al*, 2011).

1.5.3.3. Arginina y citrulina

Durante la cascada excitotóxica que desencadena el daño secundario posterior al establecimiento del TCE se genera óxido nítrico (NO), el cual puede mediar la activación de los receptores NMDA que responden al incremento del glutamato extracelular (Rao *et al*, 1999). El óxido nítrico, es una molécula mensajera de gran importancia en varios tejidos. En las neuronas, es sintetizado por la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) y en las células endoteliales vasculares por la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). En contraste con las anteriores isoformas de la NOS que son constitutivas, existe una isoforma inducible por la respuesta inmune

del organismo (iNOS). En cualquiera de los tres casos, la NOS de células endoteliales, neuronas, glía y macrófagos utiliza a la L-arginina como el sustrato, el cual es convertido a citrulina y óxido nítrico (Martens-Lobenhoffer *et al*, 2007). Existen reportes previos de estudios básicos y clínicos realizados con la intención de encontrar un biomarcador en plasma relacionado con la producción de óxido nítrico como un marcador de la gravedad de daño después de sufrir un TCE. Seki y colaboradores caracterizaron el aumento de la taurina y una disminución temporal en la concentración de glutamina en líquido cefalorraquídeo de pacientes adultos hospitalizados por TCE con un puntaje de 8 o menos en la escala de coma de Glasgow a su ingreso y observaron que durante las primeras 108 horas después de la lesión, la arginina no mostró valores diferentes estadísticamente significativos de los encontrados en el grupo control (Seiki *et al*, 2005). En concordancia con este estudio, otro grupo reportó que en un modelo de TCE en ratas Sprague-Dawley, el cual fue seguido hasta las 72 horas después del establecimiento de la lesión, el nivel de arginina en plasma no fue significativamente diferente del encontrado en el grupo control. Sin embargo, la concentración de citrulina disminuyó de manera significativa a las 48 horas y permaneció en niveles bajos hasta las 72 horas posteriores de la lesión (Louin *et al*, 2007).

Además, se ha reportado en pacientes adultos con TCE, que en líquido cefalorraquídeo se presenta un aumento máximo significativo en la concentración de arginina a las 48 horas y una disminución significativa en la concentración de citrulina persistente hasta los 14 días, ambas posteriores al TCE (Toczyłowska *et al*, 2006). Adicionalmente, se han realizado otros estudios con la finalidad de correlacionar los niveles en la producción de óxido nítrico como la concentración total de nitritos y nitratos con los niveles de sustrato (arginina) y co-producto (citrulina) en plasma, suero y líquido cefalorraquídeo con resultados controversiales entre sí (Jeter *et al*, 2012). Sin embargo, en padecimientos que cursan con daño secundario derivado de isquemia cerebral como la hemorragia subaracnoidea y el infarto cerebral, se ha encontrado una disminución significativa

en la concentración plasmática de arginina 24 horas después del evento; esta diferencia podría explicarse debido al artefacto derivado de que la concentración total de arginina en plasma, es resultado del balance entre su velocidad de desaparición por la síntesis proteínica, catabolismo y su velocidad de aparición a partir de la ingesta de alimento, así como de la proteólisis, representando su flujo a partir de las sintasas de óxido nítrico solo un 15% aún en caso de activación de la isoforma inducible (Cherian *et al*, 2000; Luiking y Deutz, 2007).

En cualquier caso, es necesario seguir explorando el valor diagnóstico y pronóstico de los niveles plasmáticos de la arginina y de la citrulina, de sus cocientes y de su correlación con la cantidad de óxido nítrico producido, medido como el nivel de nitritos y nitratos.

1.6. Biomarcadores para TCE en edad pediátrica

Un biomarcador es una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (Atkinson *et al*, 2001). Un biomarcador molecular, consiste en una o más biomoléculas cuantificables de biofluidos o tejidos afectados, que proporcionan información diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Se espera que un biomarcador, para TCE, se pueda observar y describir en suero en fase aguda (minutos), que tenga una distribución bien definida en el tiempo, que sea proporcional al mecanismo y a la extensión de la lesión y que tenga tanta especificidad como sensibilidad; además, debe de reflejar diferencias en sexo y grupos de edad. Finalmente, un biomarcador debe indicar el mecanismo fisiopatológico de daño al sistema nervioso central (Kôvesdi *et al*, 2010).

En la actualidad las herramientas clínicas más comúnmente utilizadas para clasificar y diagnosticar un TCE son la Escala de Coma de Glasgow y el apoyo de imagenología (tomografía axial computarizada o resonancia magnética). Es posible

identificar diferentes grados de traumatismo y reconocer algunos patrones de daño estructural a nivel craneoencefálico, sin embargo, no proveen información acerca de los mecanismos fisiopatológicos responsables del déficit neurológico encontrado en los pacientes (Kobeissy *et al*, 2008). En las últimas dos décadas se han presentado avances en el estudio y desarrollo de biomarcadores con la finalidad de entender cuáles son los cambios celulares, bioquímicos y moleculares durante los eventos de TCE, aun sin alcanzar la sensibilidad y especificidad que permitan el adecuado manejo del paciente y faciliten las evaluaciones terapéuticas (Ingebrigtsen y Romner, 2003; Kôvesdi *et al*, 2010).

El desarrollo de biomarcadores toma importancia desde la perspectiva en que ayudaría al clínico en el manejo y tratamiento del paciente con TCE, facilitaría un diagnóstico más certero, ayudaría en la toma de decisiones y haría posible establecer el pronóstico del paciente; con lo que se podría prever cuál paciente requiere de estudios suplementarios (tomografía, resonancia magnética, etc.), se establecería una terapéutica personalizada y se podrían planificar los servicios de rehabilitación (Zetterberg *et al*, 2013; Agoston *et al*, 2017). Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y preciso, significa una mejora en los resultados clínicos obtenidos. Todas estas ventajas que se presentan en la práctica médica tienen repercusión directa sobre las inversiones monetarias en sistemas de salud, representando una reducción en costos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

El uso de biomarcadores séricos en la práctica clínica ayuda a evaluar cuantitativamente y a definir el daño en el órgano o sistema afectado. Son de gran utilidad para establecer la existencia de patología en muchos órganos y favorecen la toma de decisiones en el tratamiento de la patología (Cuadro 3).

Cuadro 3. Marcadores bioquímicos en daño orgánico

Órgano	Biomarcador
Corazón	Troponina I, creatinfosfocinasa isoenzima MB (CPK-MB).
Hígado	Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), γ -glutamil transpeptidasa (GGTP).
Páncreas	Lipasa, amilasa.
Riñón	Nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina (Cr).
Músculo	Creatinfosfocinasa isoenzima MM (CPK-MM).
Cerebro	¿?

Aunque existe un incremento en las demandas de biomarcadores para el manejo de los pacientes con TCE y se ha avanzado en las últimas dos décadas en la investigación en humanos y modelos animales, no existe hasta la fecha actual, un biomarcador cerebral específico que se haya establecido por consenso para su aplicación en este padecimiento. Debe de destacarse que las guías de tratamiento del TCE no incluyen nunca recomendaciones para el uso clínico de biomarcadores.

Los biomarcadores han sido identificados usando una combinación de métodos, tales como inmunoafinidad, electroforesis con SDS-PAGE, espectrometría de masas, métodos basados en anticuerpos específicos como inmunoblots o ELISAS, y más recientemente, a través de tecnologías ómicas que permiten el estudio de todo el sistema biológico involucrado (Pineda *et al*, 2004; Bandyopadyhay *et al*, 2005; Feala *et al*, 2013).

Usualmente, los niveles de moléculas con potencial uso como biomarcador se incrementan después del traumatismo y se encuentran en concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, dependiendo de la magnitud del daño y

posteriormente es posible encontrarlas en el torrente sanguíneo e inclusive en otros fluidos corporales (Romeo *et al*, 2005). Actualmente, la investigación en biomarcadores séricos empleados en población pediátrica con TCE es muy escasa, principalmente porque se encuentra con varias limitantes: el reclutamiento difícil, la toma las muestras y la evaluación de los resultados (Berger, 2006). Esto hace que tome importancia el estudio sobre los biomarcadores en edad pediátrica, que permitan comprender que sucede con esta población y mejorar el pronóstico de los pacientes, con resultados favorables a largo plazo.

1.6.1. Principales candidatos a biomarcadores en TCE pediátrico

S100B. Es uno de los biomarcadores más ampliamente estudiados para TCE. La posibilidad de usar los niveles séricos de S100B en el manejo del TCE fue propuesta inicialmente en 1995. En la Unión Europea es usado como una herramienta de cribado por su alta sensibilidad, principalmente en TCE grave. Otro punto importante es el costo beneficio de la cuantificación de S100B, a diferencia de la TAC es más sensible en el diagnóstico y se puede usar más tempranamente, con un costo de hasta 10 % del total de una TAC y del 2-5 % del costo de un día de observación hospitalaria (Undén y Romner, 2009; Ruan *et al*, 2009). Sin embargo, no es único en el sistema nervioso central y se puede elevar en ausencia de TCE, además, posee una baja especificidad y se ha reportado que su nivel es dependiente de la integridad de la barrera hematoencefálica (Undén y Romner, 2010; Bloomfield *et al*, 2007; Shinozaki *et al*, 2009; Jeter *et al*, 2013). En cuanto a su estudio en población pediátrica, son más limitados los reportes y los resultados varían entre sí, sin poder demostrar su utilidad en diagnóstico y pronóstico de esta población.

Proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Los estudios en humanos han demostrado que existe un incremento de esta molécula posterior a un TCE moderado/grave y que disminuye gradualmente después del tercer día. Además, se demostró que su elevación en fase aguda se relaciona con un resultado desfavorable y que es posible

correlacionar su elevación en suero con hallazgos de imagenología (Kôvesdi *et al*, 2010; Diaz-Arrastia *et al*, 2014; Nysten *et al*, 2006). Sin embargo, no se encuentran diferencias en la elevación entre pacientes con politrauma y los pacientes con TCE; además de poseer una alta sensibilidad, pero moderada especificidad (Feala *et al*, 2013). No se tienen reportes de esta proteína en pacientes con TCE moderado ni en población pediátrica.

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolasa L1 (UCHL1). Esta ha sido reportada como una molécula con concentración elevada en líquido cefalorraquídeo y en suero, muchos días después de ocurrido el TCE y que los valores más altos corresponden a aquellos pacientes que mueren (Brophy *et al*, 2011). Su elevación también se ha documentado en neonatos posterior a encefalopatía isquémica hipóxica moderada y severa (Douglas-Escobar *et al*, 2010). En un estudio realizado en población pediátrica, se encontró que existen niveles elevados de UCHL1 posterior a TCE moderado y grave (Berger *et al*, 2012). Los resultados en el estudio de esta molécula no son concluyentes, hacen falta más estudios al respecto.

Enolasa neuronal específica (NSE). Se ha reportado que esta molécula se eleva posterior a TCE, principalmente en el líquido cefalorraquídeo, dificultándose su determinación en suero. Su incremento en suero, en pacientes con TCE leve, es apenas superior a la concentración encontrada en pacientes controles (Kôvesdi *et al*, 2010). Ingebrigtsen y colaboradores, encontraron que posee una alta especificidad, pero una sensibilidad inadecuada (Ingebrigtsen y Romner, 2003). Se han observado dos picos de elevación de su concentración, el primero dentro de las primeras 12 horas posteriores al TCE y un segundo incremento que se reportó en pacientes con un pronóstico desfavorable o fatal y que está relacionado a un segundo daño neuronal, como la hipoxia o la hipotensión (Kôvesdi *et al*, 2010).

Estudios en niños demuestran que la NSE presenta una elevación distinta, dependiendo de si el TCE es accidental o debido a maltrato infantil (Berger *et al*,

2005). La sensibilidad y la especificidad son inadecuadas para determinar resultados, además de que no solo el TCE puede elevar la concentración de NSE, se ha demostrado su elevación en cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, neuroblastomas e infarto isquémico (Jeter *et al*, 2013).

En el anexo 1 se resumen algunas moléculas con potencial uso como biomarcadores ante un TCE.

En conclusión, el estudio de los biomarcadores en TCE, es un campo donde se requiere de más investigación, que admite nuevas biomoléculas como candidatos que estén relacionados con el proceso fisiopatológico del daño causado; que promueve la formulación de hipótesis para su estudio y comprobación y que requiere de la generación de nuevo conocimiento y propuestas para el abordaje de este padecimiento tan heterogéneo. Y aún más, el estudio de nuevos biomarcadores nos debe de permitir ofrecer un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico a nuestra población pediátrica, de la cual sabemos y entendemos muy poco.

2. JUSTIFICACIÓN

El traumatismo craneoencefálico es un evento grave y agudo que deja secuelas importantes en los individuos que lo sufren, entre ellas las discapacidades físicas o hasta la muerte. Debido a que la incidencia de TCE en niños es una preocupación creciente que se encuentra aunada a la falta de información disponible en México acerca del mismo, resulta de gran relevancia el estudio y entendimiento de la población pediátrica con este padecimiento. En nuestro país, el TCE se encuentra entre las primeras causas de mortalidad en población de 1 a 19 años. En el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, es una de las principales causas de atención; sin embargo, no existen estudios previos que aborden esta problemática. Por lo que, el desconocimiento de la relación existente entre las

características clínicas, bioquímicas, terapéuticas y los factores asociados al desenlace clínico hacen necesarios estudios que aborden esta problemática en la población pediátrica con TCE.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque existen antecedentes que reportan las características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes pediátricos con TCE, estos son descriptivos y no concluyentes, lo que imposibilita determinar los factores asociados al desenlace clínico. Esto hace necesaria la realización de investigación que resulte en la generación de información adecuada para promover decisiones clínicas y terapéuticas, así como, políticas basadas en evidencias para el abordaje clínico y manejo terapéutico de los pacientes pediátricos con TCE. Por lo que nosotros, estudiaremos las variables del perfil clínico-terapéutico de los pacientes pediátricos con TCE, que nos permitan conocer cuáles son los factores que están involucrados en el desenlace clínico e iniciaremos con la caracterización bioquímica (evaluación plasmática de los principales aminoácidos involucrados en dicho padecimiento), en población pediátrica.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son y cómo se relacionan los factores involucrados en el perfil clínico, bioquímico y terapéutico de la población pediátrica con TCE, del Instituto Nacional de Pediatría, que permiten determinar el desenlace clínico?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Analizar la relación de los factores clínicos y terapéuticos asociados con el desenlace clínico del paciente pediátrico con traumatismo craneoencefálico en un hospital de tercer nivel.

5.2. Objetivos Particulares

1. Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos con TCE.
2. Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con TCE, así como los factores asociados.
3. Describir la evolución y desenlace clínico de los pacientes pediátricos con TCE
4. Analizar las características demográficas, clínicas y terapéuticas en relación con el grado de severidad del TCE en pacientes pediátricos.
5. Describir las características demográficas en población pediátrica sin TCE.
6. Describir el perfil aminoacídico en población pediátrica sin TCE.

6. MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

El diseño del estudio se realizó según la descripción de Feinstein (Feinstein, 1985).

Para el análisis de la información proveniente del expediente clínico el tipo de estudio fue:

- Por su finalidad, analítico.

- Por su secuencia temporal, transversal.
- Por su control de asignación, observacional.
- Por su inicio, con relación a la cronología de los hechos, retrospectivo.

Para determinar los niveles plasmáticos de los aminoácidos en población pediátrica sin TCE el tipo de estudio fue:

- Por su finalidad, descriptivo.
- Por su secuencia temporal, transversal.
- Por su control de asignación, observacional.
- Por su inicio, con relación a la cronología de los hechos, prospectivo.

6.2. Población de estudio

Se trabajó con 1368 números de expediente de pacientes pediátricos que fueron atendidos por TCE, con clasificación CIE 10 de S06 (Traumatismo intracraneal), del INP, en edades desde 1 día hasta 18 años, que acudieron entre el 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2014 a consulta por este evento. Para determinar los niveles plasmáticos basales de los diferentes aminoácidos de interés, se reclutaron de forma voluntaria a 33 sujetos pediátricos, en edades desde 1 día hasta 18 años, originarios de la Ciudad de México y Zona Metropolitana.

6.3. Ubicación del estudio

Este estudio se realizó con las colaboraciones del Departamento de Urgencias y del Laboratorio de Neurociencias, del Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como del Laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de Medicina, UNAM.

6.4. Procedimiento

Fase 1: Creación de hoja de recolección y llenado de la misma.

Para llevar a cabo esta investigación se diseñó de manera específica una hoja de recolección de datos (Anexo 1), que nos permitiera reunir la información correspondiente a las variables del estudio. Las variables incluidas se seleccionaron posterior a la revisión de la literatura internacional. Los datos para el llenado de la hoja provinieron de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con TCE, en el periodo de estudio, de la consulta de urgencias del INP.

La integración de las variables se realizó en conjunto con médicos e investigadores, participantes del estudio; se homologaron los criterios para la recolección y se realizaron reuniones para revisión de las definiciones operacionales y conceptuales. Para la validación de la información se usó un criterio de un tercer juez. Una vez que la hoja de recolección fue aprobada, se procedió a la revisión y captura de los datos del expediente; en esta parte se contó con la participación de médicos del servicio de urgencias del INP y de los investigadores del estudio.

Fase 2: Creación de base de datos y captura.

Al tiempo que se elaboró la hoja de recolección, se inició el diseño de la base de datos para el vaciamiento de la misma. Se utilizó el programa estadístico SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”, versión 23). Con asesoría metodológica y estadística se capturaron los datos recolectados de los formatos previamente descritos y se realizaron pruebas intermitentes para garantizar su consistencia y probar la calidad de la hoja de recolección. También se diseñó una base de datos para el análisis de los resultados de los voluntarios sin TCE.

Fase 3: Reclutamiento de voluntarios sin TCE y análisis de los datos.

Para la determinación de la concentración plasmática de aminoácidos, se reclutaron voluntarios sin TCE, a través de consentimientos informados y cartas de

asentimiento informado (Anexo 2). Se realizó un examen físico a cada paciente. Se obtuvieron datos de relevancia clínica como el género, edad, peso, talla y antecedentes patológicos. Por la mañana, posterior a un ayuno de 12 horas, se tomaron muestras sanguíneas de la vena braquial, las cuales se procesaron en laboratorios clínicos y de investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (procedimientos descritos en las siguientes secciones. Los datos obtenidos fueron ingresados en su base correspondiente. Por último, se realizó un análisis estadístico con desarrollo de un modelo bivariado.

6.5. Criterios de selección

Para el análisis de la información proveniente del expediente clínico:

- Inclusión:
 - Pacientes pediátricos en edades de 1 día a 18 años.
 - Diagnóstico de TCE en cualquiera de los diferentes grados de severidad.
 - Haber recibido atención médica en el Instituto Nacional de Pediatría, dentro de las primeras 24 horas posteriores al evento.
 - Haber acudido en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2014.
 - Contar con expediente clínico completo y detallado.
- Exclusión:
 - Existir documentación de comorbilidades neurológicas asociadas en el paciente (epilepsia, trastornos del espectro autista, trastornos del aprendizaje, discapacidad intelectual o enfermedades del sistema nervioso).
- Eliminación:
 - Documentar cambio de diagnóstico inicial.

Para el análisis de los niveles plasmáticos de aminoácidos proveniente de sujetos pediátricos sin TCE:

- Inclusión:

- Pacientes pediátricos en edades de 1 día a 18 años.
- Con autorización para inclusión en el protocolo de estudio por parte del responsable y, de ser necesario, del paciente.
- Exclusión:
 - Existir documentación de comorbilidades neurológicas asociadas en el paciente (epilepsia, trastornos del espectro autista, trastornos del aprendizaje, discapacidad intelectual o enfermedades del sistema nervioso).

6.6. Variables de estudio

Las variables estudiadas se eligieron en referencia a publicaciones de consenso internacional especializadas en traumatismo craneoencefálico pediátrico (Kuppermann *et al*, 2009; Maas *et al*, 2011; Schonfeld *et al*, 2014). Estas son descritas en el cuadro 4:

Cuadro 4. Variables de estudio				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición
Género	Nominal	Del latín <i>genus / generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1. Masculino 2. Femenino	Femenino, masculino
Edad actual	Cuantitativa	Del latín <i>ætas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Años, meses y/o días cumplidos	Años, meses, días
Nivel socioeconómico	Ordinal	Estado referido al ingreso económico.	1. N 2. X 3. I 4. II 5. III 6. IV 7. V 8. VI	N, X, 1, 2, 3, 4, 5, 6
Ocupación	Nominal	Actividad realizada por el sujeto estudiado.	1. Estudiante 2. Trabajador	Estudiante, trabajador
Procedencia	Nominal	Lugar de nacimiento.	1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Coahuila 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Ciudad de México	Entidad federativa

			10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. México 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas	
Peso	Cuantitativa	Medida resultante de masa ocupa por el cuerpo humano.	Kg	Kg
Talla	Cuantitativa	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la cabeza,	cm	Cm
Índice Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa	Medida referida a la relación peso y altura de una persona.	Kg/m	kg/m ²

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición																		
Sitio donde ocurrió el TCE	Nominal	Ubicación geográfica en espacio donde se encontraba el paciente al momento de sufrir el TCE.	<ol style="list-style-type: none"> Casa Escuela Calle Otros Desconocido 	Casa, escuela, calle, otros, desconocido.																		
Tipo de TCE	Nominal	Categorización de la forma en que se presentó el impacto en la región craneoencefálica.	<ol style="list-style-type: none"> Cerrado Penetrante Aplastamiento 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.	<table border="1"> <tr> <td>1. Accidente vehicular.</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>2. Accidente peatonal.</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>3. Accidente en bicicleta</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>4. Caída</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>5. Maltrato</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>6. Golpe de objeto en movimiento.</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>7. Agresión de tercero.</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>8. Desconocido</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> <tr> <td>9. Otro</td> <td>1. Presente 2. Ausente</td> </tr> </table>	1. Accidente vehicular.	1. Presente 2. Ausente	2. Accidente peatonal.	1. Presente 2. Ausente	3. Accidente en bicicleta	1. Presente 2. Ausente	4. Caída	1. Presente 2. Ausente	5. Maltrato	1. Presente 2. Ausente	6. Golpe de objeto en movimiento.	1. Presente 2. Ausente	7. Agresión de tercero.	1. Presente 2. Ausente	8. Desconocido	1. Presente 2. Ausente	9. Otro	1. Presente 2. Ausente	Accidente de vehicular, accidente peatonal, accidente en bicicleta, caída, maltrato, golpe con objeto en movimiento, agresión de tercero, desconocido, otro.
1. Accidente vehicular.	1. Presente 2. Ausente																					
2. Accidente peatonal.	1. Presente 2. Ausente																					
3. Accidente en bicicleta	1. Presente 2. Ausente																					
4. Caída	1. Presente 2. Ausente																					
5. Maltrato	1. Presente 2. Ausente																					
6. Golpe de objeto en movimiento.	1. Presente 2. Ausente																					
7. Agresión de tercero.	1. Presente 2. Ausente																					
8. Desconocido	1. Presente 2. Ausente																					
9. Otro	1. Presente 2. Ausente																					
Grado de TCE	Ordinal	Categorización de la gravedad de un impacto en la región craneoencefálica.	<ol style="list-style-type: none"> Leve Moderado Severo 	leve, moderado, grave																		
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																		
Cantidad de aminoácidos en sangre	Cuantitativa	Magnitud referida a la concentración plasmática de sustancias químicas con componentes funcionales amino-carboxi terminales.	μM	μM																		
EEG	Nominal	Registro de superficie de la actividad eléctrica	<ol style="list-style-type: none"> Normal Anormal No se realizó 	Normal, Anormal, No se realizó																		

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional		Unidad de Medición
TAC	Nominal	Tomografía axial computarizada, conocida por las siglas TAC 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. La tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto	1. Normal 2. Anormal 3. No se realizó	1. Fractura 2. Edema 3. Hematoma epidural 4. Hematoma subdural 5. Hematoma intraparenquimatoso 6. Isquemia 7. Hemorragia subaracnoidea 8. Contusión hemorrágica 9. Hematoma subgaleal. 10. Otro	Normal, fractura, edema, hematoma, isquemia, No se realizó
IRM	Nominal	Imagen por resonancia magnética, es una técnica no invasiva que utiliza la exposición del cuerpo a un campo magnético para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar	1. Normal 2. Anormal 3. No se realizó	1. Fractura 2. Edema 3. Hematoma epidural 4. Hematoma subdural 5. Hematoma intraparenquimatoso 6. Isquemia 7. Hemorragia subaracnoidea 8. Contusión hemorrágica 9. Daño axonal difuso 10. Hematoma subgaleal. 11. Otro.	Normal, anormal, no se realizó. Fractura, edema, hematoma epidural, hematoma subdural, hematoma intraparenquimatoso, isquemia, hemorragia subaracnoidea, contusión hemorrágica, daño axonal difuso, hematoma subgaleal, otro.
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 traumatismo craneoencefálico.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición
<i>Anesia postraumática</i>	Nominal	Pérdida de la memoria inducida por un evento traumático.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
<i>Pérdida de la consciencia</i>	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
<i>Cefalea postraumática</i>	Ordinal	Dolor en la región de la cabeza.	1. Sin dolor 2. Leve 3. Moderado 4. Severo	Sin dolor, leve, moderado, severo
<i>Vómito postraumático</i>	cuantitativo	Conocido como emesis, 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
<i>Mareo postraumático</i>	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
<i>Alteración mental (somnolencia, agitación, preguntas repetitivas, respuesta lenta a comunicación verbal)</i>	Nominal	Desequilibrio de la conducta de un individuo en vigilia.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
<i>Signos de fractura de base del cráneo</i>	Nominal	Datos anatómicos obtenidos de exploración que indiquen falta de integridad en el cráneo.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
<i>Fractura de cráneo palpable</i>	Nominal	Falta de integridad de la estructura ósea referente al cráneo.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente
<i>Déficit neurológico (alteraciones en los pares craneales, sensibilidad o motor)</i>	Nominal	Falta de reflejos neurológicos.	1. Presente 2. Ausente	Presente, ausente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional		Unidad de Medición
Sospecha de intoxicación por alcohol o drogas	Nominal	Indicio de la toma de alguna sustancia que afecte su estado fisiológico normal.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente
Presencia de otro trauma corporal importante	Nominal	Identificación de alguna lesión adicional al trauma craneoencefálico.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente
Referencia posterior a la atención en urgencias.	Nominal	Lugar a donde es enviado el paciente posterior a la atención inicial del servicio de urgencias.	1. Casa 2. Piso 3. Terapia intensiva 4. Terapia intermedia 5. Quirófano 6. Defunción		Casa, piso, terapia intensiva o intermedia, quirófano, defunción.
Tiempo que tardo en recibir la atención	Cuantitativa	Periodo comprendido desde el impacto que derivó al trauma craneoencefálico al momento de su atención.	Minutos		Minutos
Periodo del día en que sufrió el TCE	Nominal	Del latín <i>períodus</i> . Este término se utiliza para designar el intervalo de tiempo en que el paciente fue atendido.	1. Día 2. Noche		Día, noche
Mano dominante	Nominal	Mano que predomina para realizar actividades.	1. Derecho 2. Izquierdo		Derecha, izquierda
Antecedentes patológicos	Nominal	Información referente al estado de salud del paciente previo al evento de trauma craneoencefálico.	1. Prematuro	1. Presente 2. Ausente	Prematuro, prenatales, posnatales, congénitos, hidrocefalia, epilepsia, sistema de derivación ventrículo peritoneal, trastornos metabólicos, problemas del aprendizaje, trastornos de la coagulación, otros.
			2. Prenatales	1. Presente 2. Ausente	
			3. Posnatales	1. Presente 2. Ausente	
			4. Congénitos	1. Presente 2. Ausente	
			5. Hidrocefalia	1. Presente 2. Ausente	
			6. Epilepsia	1. Presente 2. Ausente	
			7. Sistemas de derivación ventrículo peritoneal	1. Presente 2. Ausente	
			8. Trastornos metabólicos	1. Presente 2. Ausente	
			9. Problemas de aprendizaje	1. Presente 2. Ausente	
			10. Trastornos de la coagulación	1. Presente 2. Ausente	
			11. Otro	1. Presente 2. Ausente	

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medición
Hemoglobina	Cuantitativa	Parámetro bioquímico, que indica la cantidad de proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno en sangre.	g/dL	g/dL
Leucocitos	Cuantitativa	Células sanguíneas efectoras de la respuesta inmunitaria.	10 ³ /uL	10 ³ /uL
Tiempos de coagulación	Cuantitativa	Tiempo que tarda el plasma en coagularse. Se utiliza para su medición el TP, TPT e INR.	Segundos y porcentaje	Segundos y porcentaje
Lactato	Cuantitativa	Intermediario de la glucosa en el músculo esquelético, cardíaco, eritrocitos y otros tejidos.	mU/mL	mU/mL
Electrolitos sanguíneos	Cuantitativa	Minerales presentes en la sangre que llevan una carga eléctrica. En este caso se usarán Na, K, Mg, Ca y Cl	mEq/L	mEq/L
Plaquetas	Cuantitativa	Fragmentos citoplasmáticos pequeños irregulares y carentes de núcleo, útiles para la hemostasia.	10 ³ /uL	10 ³ /uL
Creatinina	Cuantitativa	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina y que es filtrada por los riñones.	mg/dL	mg/dL
Transaminasas	Cuantitativa	Enzimas con función metabólica en el interior de las células, se encuentran en muchos órganos: hígado, corazón y riñones.	mU/mL	mU/mL

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional		Unidad de Medición
Presión sanguínea	Cuantitativa	Fuerza o presión ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de los vasos sanguíneos.	mmHg		mmHg
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa	Latidos que presenta el corazón un minuto.	Latidos por minuto		lpm
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa	Respiraciones que se presentan en un minuto.	Respiraciones por minuto		rpm
Saturación de oxígeno	Cuantitativa	Grado de saturación de la hemoglobina con el oxígeno.	%		%
Temperatura	Cuantitativa	Magnitud escalar relacionada con la energía interna. Magnitud referida a las nociones de calor o frío medido con termómetro	Grados centígrados		°C
Hematoma subgaleal	Nominal	Acumulo de sangre entre la aponeurosis epicraneal y el perostio.	1. Presente 2. Ausente	1. Parietal 2. Occipital 3. Temporal 4. Frontal	Presente, ausente.
Crisis convulsivas	Nominal	Actividad eléctrica desorganizada en el cerebro que conlleva hallazgos físicos o cambios de comportamiento.	1. Presente 2. Ausente	1. Generalizada 2. Focalizada 3. Estado epiléptico	Presente, ausente. Generalizada, focalizada, 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.
Medición de presión intracraneal	Cuantitativa	Medición de la relación dinámica entre el cráneo y su contenido.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.
Terapéutica	Nominal	Uso de maniobras, estrategias o sustancias para el manejo del paciente con trauma craneoencefálico.	1. Presente 2. Ausente	1. Ketorolaco 2. Paracetamol 3. Ibuprofeno 4. Dfh (definilhidantoína o fenitoína) 5. Metamizol 6. Midazolam 7. Diazepam 8. Buprenorfina 9. Vecuronio 10. Lidocaina 11. Tramadol 12. Dexametasona 13. Tiopental 14. Vitamina k 15. Dopamina 16. Propofol 17. Metilprednisolona 18. Manitol 19. Soluciones hipertónicas 20. Norepinefrina 21. Fentanil 22. Antibiótico 23. Otro	Ketorolaco Paracetamol Ibuprofeno Fenitoína) Metamizol Midazolam Diazepam Buprenorfina Vecuronio Lidocaina Tramadol Dexametasona Tiopental Vitamina k Dopamina Propofol Metilprednisolona Manitol Sol. hipertónicas Norepinefrina Fentanil Otros Ninguno

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional		Unidad de Medición
Terapia no farmacológica	Nominal	Uso de terapéutica que no involucra el uso de fármacos.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativo	Tiempo que el paciente pasa internado desde su ingreso.	1. Menos de 1 día 2. De 1 a 2 días 3. De 3 a 7 días 4. Más de 7 días		Menos de 2 días, de 1 a 2 días, de 3 a 7 días, más de 7 días.
Intubación por más de 24 horas.	Nominal	Requerimiento de ventilación mecánica por más de 1 día	1. No se intubo 2. Menos de 24 horas 3. Más de 24 horas		
Desarrollo de afecciones secundarias	Nominal	Enfermedades o patologías que se presentan posterior o como consecuencia de una enfermedad primaria.	1. Presente 2. Ausente	1. Hipotensión arterial 2. Hipertensión arterial 3. Hipoxemia 4. Fiebre 5. Hiperglucemia 6. Cardiacas 7. Pulmonares 8. Renales 9. Abdominales 10. Infecciosas 11. Neurológicas 12. Metabólicas	Presente, ausente.
Diagnóstico de discapacidad al alta	Nominal	Falta o limitación de alguna capacidad física o mental que se presenta como resultado del TCE y es diagnosticada al alta.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.
Estado vegetativo al alta	Nominal	Condición clínica en la que una persona no da signos evidentes de consciencia de sí o del ambiente y parece incapaz de interactuar.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.
Defunción	Nominal	Muerte de una persona	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.
Buena recuperación al alta	Nominal	Proceso en el que un apersona se recupera adecuadamente posterior a un evento patológico.	1. Presente 2. Ausente		Presente, ausente.

6.7. Procesamiento de las muestras biológicas

La toma de muestra de sangre se realizó a través de una flebotomía periférica en el voluntario pediátrico. La flebotomía se considera un procedimiento con riesgo mínimo, donde los eventos asociados son el dolor, el malestar o la formación de hematomas en el sitio de punción. Cabe mencionar, la posibilidad de infección en el sitio de punción, por lo que se realizó con los cuidados debidos de asepsia y antisepsia como medidas de prevención. Con la finalidad de reducir el dolor ocasionado por el procedimiento, se estandarizó, a cuando mucho, 2 intentos de flebotomía y todas bajo anestesia tópica (parches anestésicos marca Emla®). Las muestras sanguíneas fueron 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 mantuvieron en red fría hasta ser centrifugadas, para ser aisladas del paquete celular y obtener el plasma. El plasma se almacenó a -70°C, hasta la cuantificación de los aminoácidos glutamato, GABA, aspartato, glutamina, glicina, citrulina, arginina y taurina por cromatografía líquida de alta resolución y detección fluorométrica.

6.8. Cuantificación de aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR o “High Performance Liquid Chromatography, HPLC”)

Los aminoácidos previamente mencionados se cuantificaron con un equipo de CLAR Agilent Technologies, modelo 1100 acoplado a un detector fluorométrico, usando el software para análisis “Chemstation” v. 10.03. Para la determinación de estos aminoácidos se tomó una alícuota de 100 µl del plasma recolectado y se le adicionaron 10 µl de ácido perclórico al 70%, 10 µl de una solución saturada de carbonato de potasio y 400 µl de fase móvil en condiciones iniciales (60% Buffer de acetatos pH=5.9 y 40% de metanol) con agitación de medio minuto entre cada adición. Posteriormente la mezcla fue centrifugada a 12000 rpm durante 10 minutos. Se tomaron 10 µl del sobrenadante y se mezclaron con 10 µl de orto-ftaldehído

(OPA; SIGMA) preparado en buffer de boratos 0.3M con pH= 10 con el fin de derivatizar los aminoácidos de interés para su detección y cuantificación con el detector fluorométrico. La longitud de onda de excitación utilizada fue de 360 nm y la onda de emisión fue 450 nm. El tiempo de análisis por muestra recolectada fue de 23 minutos.

El proceso cromatográfico incluyó un programa de gradiente (Cuadro 5) para una columna cromatográfica de alta resolución (Agilent Technologies, mod. ZORBAX AAA, de 150 X 4.6mm y tamaño de partícula de 3.5 μ m), para separar los diferentes aminoácidos presentes en la muestra. La velocidad de flujo inicial fue de 0.5 mL/min a 35°C. El sistema de gradiente consiste en una solución amortiguadora de acetatos con pH de 5.9 (A) y metanol (B), 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).

Cuadro 5: Programa de gradiente de los amortiguadores para el sistema de HPLC			
Tiempo (min)	V. de flujo (ml/min)	Buffer A	Buffer B
0.00	0.500	60	40
2.00	0.500	60	40
4.00	0.500	62.40	37.6
8.00	1.150	65.30	34.7
15.10	1.200	1.00	99.0
18.00	1.200	1.00	99.0

6.9. Cuantificación de parámetros bioquímicos: Glucosa, Urea, Creatinina, Nitrógeno Ureico, Ácido Úrico, Colesterol, Triglicéridos, Leucocitos, Eritrocitos, Hemoglobina, Plaquetas.

Las muestras sanguíneas se tomaron de la vena braquial en todos los pacientes y se recolectaron en tubos específicos para cada análisis a efectuar. Una vez obtenida la muestra, se transportó en red fría hasta el laboratorio clínico del Instituto Nacional

de Neurología y Neurocirugía (INNN), se prepararon, se identificaron y se presentaron a los instrumentos para la determinación bioquímica.

Biometría hemática: las determinaciones de estos parámetros se realizaron en instrumentos multicanales automatizados por impedancia. El principio de impedancia en el conteo de células sanguíneas se basa en el aumento de la resistencia producida cuando una célula sanguínea con baja conductividad pasa a través de un campo eléctrico. El número de intermitencias indica la cifra de células sanguíneas y la amplitud de cada intermitencia es proporcional al volumen de la célula.

Química sanguínea: se realizó en equipos automatizados, los cuales cuentan con un sistema de doble cánula o sonda, cuyo rendimiento máximo es de 2000 ensayos potenciométricos y fotométricos por hora. Método fotométrico: se basa en una rejilla de difracción cóncava que selecciona 16 longitudes diferentes de onda (monocromática y dicromática). La cubeta de reacción de vidrio es rectangular, la lámpara fotométrica es una lámpara de halógeno y tungsteno. El detector de luz emplea una red de fotodiodos de silicón. Método potenciométrico. El sistema mide simultáneamente los iones Na^+ , K^+ , Cl^- con la tecnología del chip integrado (ICT). Esta se basa en electrodos, selectivos a los iones en estado sólido contenidos en un solo chip.

6.10. Análisis estadístico e interpretación de los datos

Los datos reportados fueron expresados de acuerdo con la variable en proporciones, en media aritmética \pm desviación estándar, en IC95%, mediana, y en el intervalo intercuartil, y en el caso de los niveles plasmáticos de los aminoácidos determinados en la media de la concentración (expresados en μM) \pm desviación estándar.

Para el análisis estadístico univariado de los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio, se utilizaron para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión con el fin de modelar el comportamiento de las variables observadas.

En el análisis bivariado, para la comparación de dos proporciones se usó el estadístico de contraste X^2 , observando el cumplimiento de los supuestos de esta prueba. Para analizar la tendencia entre las proporciones, cuando se contrastaron más de dos proporciones, se utilizó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel ($X^2_{\text{TLM-H}}$).

Para contrastar la diferencia de medias entre los grados de severidad y las variables cuantitativas en estudio, se utilizó el gráfico de cajas y bigotes para analizar su distribución. Para verificar el supuesto de normalidad de las variables independientes se utilizó el estadístico de Kolmogorov Smirnov; para comprobar la diferencia entre las medias se utilizó el estadístico de contraste F de Snedecor del análisis de la varianza (ANOVA).

Se define como criterio estadístico, un nivel de significancia de $p < 0.05$ para considerar las diferencias como relevantes; se reportó in IC 95%.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se sometió a la aprobación del Comité de Investigación del INP. Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos originados en las guías de buenas prácticas clínicas (ICH y GCP) y en cumplimiento de los requerimientos regulatorios locales vigentes. Los datos recolectados durante la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

8. RESULTADOS

Se trabajó con 231 pacientes pediátricos con TCE, del INP, en edades desde 1 día hasta 18 años, que contaron con expediente completo y que acudieron entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014 a consulta por este evento. Cabe mencionar que, en una primera búsqueda intencionada de los pacientes comprendidos entre el periodo de enero 2004 a diciembre 2014, se obtuvo un registro en el servicio de archivo clínico de un total de 1368 números de expediente de pacientes que fueron atendidos por TCE, con clasificación CIE 10 de S06 (traumatismo intracraneal). Sin embargo, el expediente de aquellos pacientes que cumplen la mayoría de edad o que han estado inactivos por más de 5 años consecutivos ya no estuvieron disponibles para su consulta; por lo que se optó por trabajar con aquellos expedientes vigentes (a partir del año 2008).

Exclusión de expedientes. De enero 2008 a diciembre 2014 el número de pacientes con expediente en registro con diagnóstico de TCE fue de 793, de estos pacientes 74 no correspondieron al diagnóstico de TCE, 37 no fueron del periodo en estudio y se eliminaron para evitar sesgos de selección, 18 fueron defunciones y no se logró obtener el expediente completo y 433 no cumplieron criterios de inclusión.

8.1. Características demográficas de los pacientes pediátricos con TCE

De los 231 pacientes, 131 fueron del género masculino y 100 del género femenino. Para la edad se obtuvieron rangos: 41.7% comprendidos entre 0 a 2 años (neonatos y lactantes); 22.2% de 3 a 5 años (preescolar); 25.2% de 6 a 11 años (escolar); y el 10.9% de 12 a 18 años (adolescentes). Respecto a la distribución por índice de masas corporal se encontró peso bajo en un 16.3 %, normal un 64.1%, sobrepeso en el 10.5% y obesidad en 9.1%. En cuanto al nivel socioeconómico, los tres primeros estratos representaron el 86.6% con 64 pacientes en el nivel I, 84 en el II y 45 en el III. La ocupación de los pacientes fue

de: estudiantes 119 (51.5%) y 112 (48.5%) que permanecían en el hogar. La distribución de los pacientes por las principales zonas geográficas de origen fue la siguiente: 162 (71.1%) de la ciudad de México, seguido por el Estado de México con 56 pacientes (24.6%).

8.2. Distribución y frecuencia de las características clínicas de los pacientes pediátricos con TCE

Por el grado de severidad del TCE, observado por el clínico, se encontró que 117 (55.5%) fueron leves, 59 (28%) graves y 35 (16.6%) fueron moderados. De acuerdo con el tipo de TCE, se reportó un 99.1% cerrado; y 0.45 % para penetrante y aplastamiento, respectivamente. Un punto importante que se observó en este estudio fue discrepancia, en algunos casos, entre el grado de severidad otorgado por el clínico, con base en las condiciones del paciente y el grado de severidad otorgado por la escala de coma de Glasgow, con el empleo de ésta última se reportó: TCE leve en 137 pacientes lo que representa el 66.2%, el moderado se encontró en 33 pacientes con el 15.9% y el grave en 37 pacientes con el 17.9%. Se consideró como variable dependiente (variable cualitativa) el grado de TCE observado por el clínico, por estar más acorde al estado del paciente. En la tabla 1 se muestran los datos clínicos relacionados con el TCE.

Se destaca además que en 2 casos el TCE se vio relacionado con el consumo de drogas ilícitas. En la monitorización de signos vitales se encontró: presión arterial sistólica (mmHg) media de 102.32 con IC95% 100.05 a 104.60, presión arterial diastólica (mmHg) media de 61.02 IC95% 59.37 a 62.67, presión arterial media (mmHg) 70 IC95% 26.05 a 113.95. Frecuencia cardiaca media 114.27 IC95% 110.78 a 117.76. Frecuencia respiratoria media 26.83 IC95% 25.49 a 28.17. Saturación de oxígeno (%) media 96.89 IC95% 96.05 a 97.73. Temperatura corporal media 36.49 IC95% 36.39 a 36.59. El 58.8 % de los pacientes requirieron de manejo neuroquirúrgico. Finalmente, posterior a la valoración en el

Departamento de Urgencias, 73 (33.6%) pacientes fueron referidos a quirófano por neurocirugía, 54 (24.9%) pasó a terapia intensiva, 50 (23%) a terapia intermedia, 32 (14.7%) a piso de hospitalización y 8 (3.7%) fueron dados de alta a su domicilio.

De los expedientes se obtuvo como antecedentes clínicos relevantes para el presente trabajo que el 3.9 % de los pacientes fueron prematuros, el 6.5 % tuvo algún antecedente prenatal y el 6.9 % antecedentes posnatales; entre estos antecedentes se encontró meningitis, macrocefalia, parálisis cerebral, epilepsia, trastornos metabólicos, trastornos del aprendizaje y trastornos de la coagulación.

Tabla 1. Distribución porcentual de los datos clínicos relacionados con TCE	
Variables de Estudio	Numero de Sujetos (Proporción)
Amnesia postraumática	
▪ Presente	15 (7.0) *
Pérdida de la conciencia	
▪ Menos de 1 minuto	192 (83.1)
▪ Más de 1 minuto	39 (16.9)
Cefalea postraumática	
▪ Sin dolor	116 (57.1)
▪ Leve	28 (13.8)
▪ Moderado	29 (14.3)
▪ Grave	30 (14.8)
Vómito postraumático	
▪ Presente	97 (42.9) *
Mareo postraumático	
▪ Presente	31 (14.2) *
Alteración mental	
▪ Presente	94 (42.5) *
Exploración neurológica	
▪ Normal	146 (66.4)
▪ Anormal	74 (33.6)
Hematoma subgaleal	
▪ Presente	140 (61.9) *
Hematoma subgaleal Parietal	
▪ Presente	78 (34.5) *
Hematoma subgaleal Occipital	
▪ Presente	44 (19.5) *
Hematoma subgaleal Temporal	
▪ Presente	21 (9.3) *
Hematoma subgaleal Frontal	
▪ Presente	41 (18.1) *
Crisis convulsivas	

▪ Presente	40 (17.8) *
Crisis convulsivas Generalizadas	
▪ Presente	25 (11.1) *
Crisis convulsivas Focalizadas	
▪ Presente	8 (3.6) *
Crisis convulsivas Estado epiléptico	
▪ Presente	4 (1.8) *
Signos de fractura de base de cráneo	
▪ Presente	19 (8.4) *
Fractura de cráneo palpable	
▪ Presente	35 (15.7)
Déficit neurológico	
▪ Presente	28 (12.6)
Presencia de otro trauma corporal importante	
▪ Presente	33 (14.6)
Conducta diferente en el niño observada por el cuidador	
▪ Presente	84 (37.3)

* Únicamente se muestran los datos y el % de las características presentes, el porcentaje faltante corresponde a la ausencia de dichas características.

8.3. Principales mecanismos de lesión del TCE

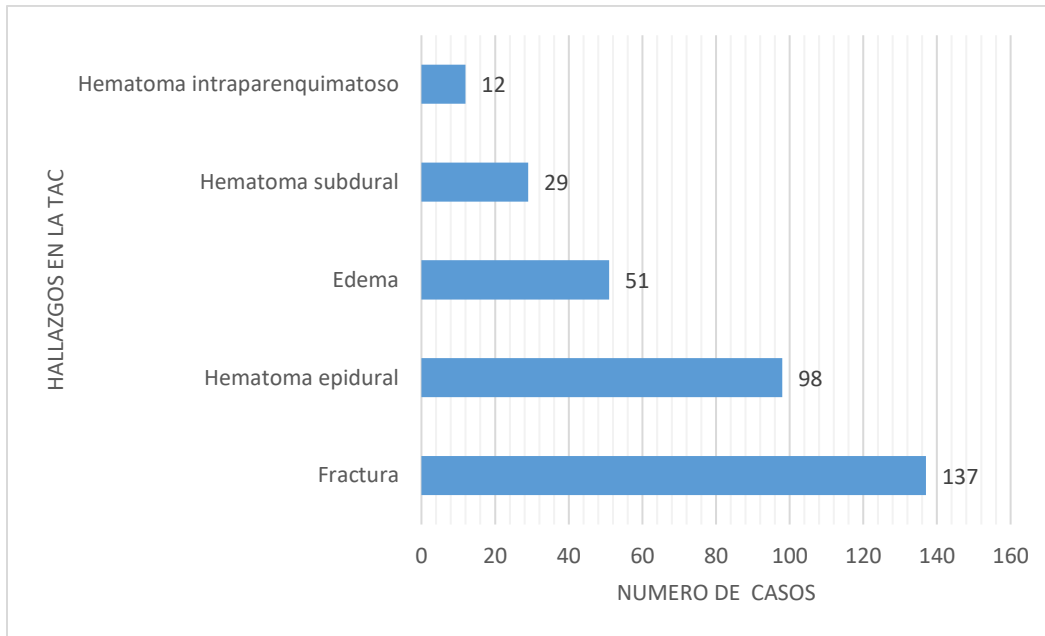
En la tabla 2 se muestran aquellas características del mecanismo de lesión asociadas con el TCE.

Tabla 2. Distribución porcentual de las características del mecanismo de lesión asociadas con TCE.	
Variables de Estudio	Numero de Sujetos (Proporción)
Sitio donde ocurrió el TCE	
▪ Casa	78 (33.8)
▪ Escuela	1 (0.4)
▪ Calle	29 (12.6)
▪ Otro lugar no especificado	123 (53.2)
Accidente vehicular	
▪ Presente	20 (8.7)
▪ Ausente	210 (91.3)
Accidente vehicular defunción	
▪ Murió ocupante	4 (20)
▪ Sin muertes	16 (80)
Accidente peatonal	
▪ Presente	13 (5.7)
▪ Ausente	217 (94.3)
Accidente en bicicleta	
▪ Presente	7 (3)
▪ Ausente	223 (97)
Caída	
▪ Presente	166 (72.2)

▪ Ausente	64 (27.8)
Maltrato	
▪ Presente	5 (2.2)
▪ Ausente	225 (97.8)
Objeto en movimiento	
▪ Presente	8(3.5)
▪ Ausente	222 (96.5)
Agresión de tercero	
▪ Presente	4 (1.7)
▪ Ausente	226 (98.3)
Periodo del día en que sufrió el TCE	
▪ Día	144 (68.9)
▪ Noche	65 (31.1)

8.4. Técnicas diagnósticas de laboratorio y gabinete complementarias para la evaluación del TCE

Dentro de los estudios para diagnosticar y abordar al paciente con TCE se realizaron los que se describen a continuación. El electroencefalograma (EEG) se efectuó en 49 pacientes, donde el 16.9 % fue anormal; mientras que la tomografía axial computarizada (TAC) se efectuó en 220 pacientes, donde el 89.2% fue anormal (Gráfica 1). Cabe mencionar que, en relación con el tipo de fractura de cráneo, se encontró un 35.8% para el tipo hundida y un 64.2 % para la lineal. La presión intracraneana se midió en el 7.4% de los pacientes totales.

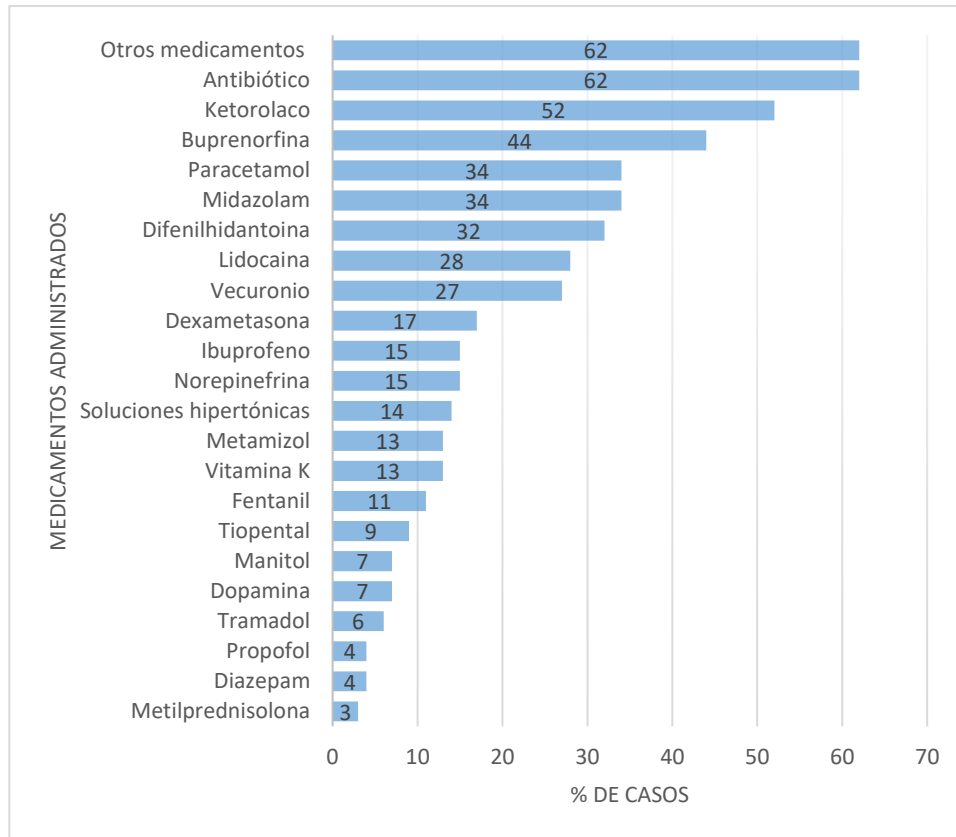


Gráfica 1. Resultado de los hallazgos anormales por TAC.

Otros parámetros que se evaluaron fueron: glucosa en sangre con una media de 139.60 y un IC95% de 128.77 a 150.42; hemoglobina: media de 12.02 IC95% 11.73 a 12.30; leucocitos: media de 13.99 IC95% 13.28 a 14.70; tiempo de protrombina: media de 12.87 IC95% 12.54 a 13.29; tiempo parcial de tromboplastina: media de 29.74 IC95% 12.54 a 13.29; razón normalizada internacional (INR): media 1.05 IC95% 1.02 a 1.07; plaquetas: media 308141.36 IC95% 289449.88 a 326832.84; lactato: media de 2.03 IC95% 1.68 a 2.37; potasio: media 3.90 IC95% 3.76 a 4.02; calcio: media 8.37 IC95% 8.05 a 8.68; sodio: media 139.09 IC95% 137.75 a 140.43; magnesio: media 2.06 IC95% 1.77 a 2.34; aspartato aminotransferasa: media 73.08 IC95% 22.98 a 123.18; alanina aminotransferasa: media 45.90 IC95% 10.72 a 81.08; creatinina: media 0.41 IC95% 0.38 a 0.45.

8.5. Tratamiento farmacológico del paciente con TCE

En la gráfica 2 se muestra la distribución de los medicamentos utilizados en el presente estudio, destacando que, de los 231 pacientes incluidos, es decir, 216 (93.5%) recibieron algún medicamento solo o combinado.



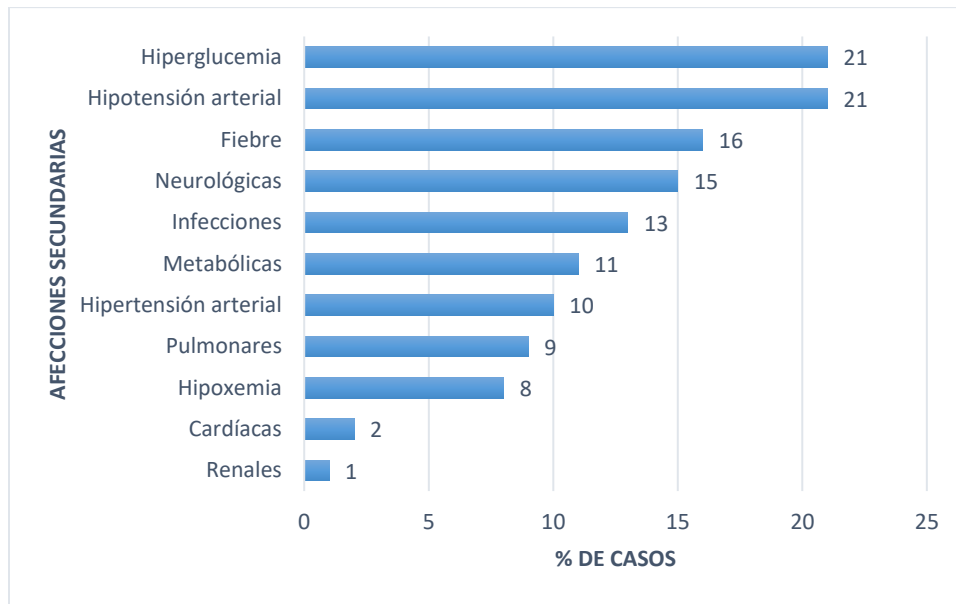
Gráfica 2. Tratamiento farmacológico del paciente con TCE.

8.6. Tiempo de hospitalización y el empleo de la intubación orotraqueal en el paciente con TCE

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, el 44.4 % requirió de 3 a 7 días, el 32.7 % de más de 7 días, el 19.7 % de 1 a 2 días y el 3.1 % de menos de 1 día. En lo que respecta a la necesidad de intubación orotraqueal, se encontró que el 57.3 % de la muestra requirió de este procedimiento en algún punto de su estancia intrahospitalaria. El 27.8 % requirió de intubación por menos de 24 horas y el 29.5 % por más de 24 horas.

8.7. Desarrollo de afecciones posteriores al TCE

En este estudio, el 25.8 % de los pacientes desarrollaron algún tipo de afección secundaria, ya fuera aislada o en comorbilidad con más de una patología. En la gráfica 3 se muestra la distribución de las afecciones secundarias asociadas al TCE.



Gráfica 3. Afecciones secundarias asociadas al TCE.

8.8. Principales secuelas derivadas del TCE

De los datos obtenidos de los expedientes clínicos, 26 pacientes fueron dados de alta con alguna discapacidad ocasionada por el TCE, lo que representa el 11.4 %, de éstos, 17 presentaron una discapacidad moderada con el 7.4 % y los restantes 9 pacientes, el 3.9 %, presentó una discapacidad grave. Por otro lado, 214 pacientes que representan el 93.4 % de la muestra fue dado de alta con una buena recuperación, mientras que 15 pacientes, el 6 %, fue dado de alta con algún tipo de secuela.

8.9. Seguimiento posterior al TCE

El seguimiento de los pacientes muchas veces se dificulta por el grado de compromiso que representa entre las instituciones de salud y los familiares del paciente, aunado al diagnóstico de egreso hospitalario. Se encontró que 32.9 % de los pacientes atendidos acudieron a consultas de seguimiento posterior al alta, con una media de 3.34 citas.

Finalmente, en lo que se refiere a la frecuencia por egresos por mortalidad, se encontró tan sólo un caso.

8.10. Análisis bivariado de las características demográficas, clínicas y terapéuticas relacionadas con el desenlace clínico en pacientes pediátricos con TCE

En la tabla 3 se muestra la distribución de las variables demográficas significativas con relación al grado de severidad.

Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve N (%)	Moderado N (%)	Grave N (%)	
Edad				
▪ 0 a 2 años	55 (47.4)	10 (28.6)	22 (37.3)	$\chi^2_{TL} = 5.365$ P = 0.005
▪ 3 a 5 años	27 (23.3)	6 (17.1)	13 (22)	
▪ 6 a 11 años	28 (24.1)	11 (31.4)	15 (25.4)	
▪ 12 a 18 años	6 (5.2)	8 (22.9)	9 (15.3)	

En la tabla 4, se muestra el principal mecanismo de lesión y características asociadas al TCE en relación con el grado de severidad.

Tabla 4. Relación entre el grado de severidad del TCE y el principal mecanismo de lesión.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Accidente vehicular				$X^2_{TL} = 5.044$ $P = 0.025$
▪ Presente	6 (5.2)	4 (11.4)	9 (15.3)	
▪ Ausente	110 (94.8)	31 (88.6)	50 (84.7)	

En la tabla 5 se observa la presentación clínica de los pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico en relación con el grado de severidad. La saturación de oxígeno se encontró relacionada con una $p=0.020$, con una media de 94 % en los pacientes con TCE grave y en los pacientes con TCE leve de 97 %.

Tabla 5. Relación entre el grado de severidad del TCE y la presentación clínica de los pacientes pediátricos.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Medición de la presión intracraneal				$X^2_{TL} = 30.034$ $P = 0.000$
▪ Presente	0 (0)	2 (5.7)	14 (23.7)	
▪ Ausente	117 (100)	33 (94.3)	45 (76.3)	
Pérdida de la conciencia				$X^2_{TL} = 12.678$ $P = 0.000$
▪ Menos de 1 minuto	105 (89.7)	29 (82.9)	40 (67.8)	
▪ Más de 1 minuto	12 (10.3)	6 (17.1)	19 (32.2)	
Alteración mental				$X^2_{TL} = 26.174$ $P = 0.000$
▪ Presente	33 (29.2)	15 (42.9)	41 (70.7)	
▪ Ausente	80 (70.8)	20 (57.1)	17 (29.3)	
Exploración neurológica				$X^2_{TL} = 48.373$ $P = 0.0$
▪ Normal	96 (85)	21 (60)	18 (31.6)	
▪ Anormal	17 (15)	14 (40)	39 (68.4)	
Estado epiléptico				$X^2_{TL} = 5.483$ $P = 0.019$
▪ Presente	0 (0)	1 (2.9)	3 (5.1)	
▪ Ausente	114 (100)	34 (97.1)	56 (94.9)	
Signos de fractura de base de cráneo				$X^2_{TL} = 6.383$ $P = 0.012$
▪ Presente	4 (3.5)	6 (17.1)	8 (13.8)	
▪ Ausente	111 (96.5)	29 (82.9)	50 (86.2)	
Déficit neurológico				$X^2_{TL} = 22.829$ $P = 0.0$
▪ Presente	4 (3.5)	6 (17.1)	17 (29.3)	
▪ Ausente	109 (96.5)	29 (82.9)	41 (70.7)	

Por otro lado, se relacionaron los hallazgos encontrados con las técnicas diagnósticas complementarias y el grado de severidad, en la tabla 6 presenta los resultados significativos obtenidos por electroencefalografía y TAC.

Tabla 6. Relación entre el grado de severidad del TCE y el resultado de las técnicas diagnósticas complementarias.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Electroencefalograma				
▪ Normal	2 (1.7)	3 (8.6)	5 (8.5)	X ² _{TL} = 22.107 P = 0.000
▪ Anormal	8 (6.8)	7 (20)	19 (32.2)	
▪ No se realizó	107 (91.5)	25 (71.4)	35 (59.3)	
Fractura*				
▪ Presente	78 (66.7)	19 (54.3)	27 (45.8)	X ² _{TL} = 7.342 P = 0.007
▪ Ausente	39 (33.3)	16 (45.7)	32 (54.2)	
Edema*				
▪ Presente	13 (11.1)	6 (17.1)	26 (44.1)	X ² _{TL} = 23.853 P = 0.000
▪ Ausente	104 (88.9)	29 (82.9)	33 (55.9)	
Hematoma Intraparenquimatoso*				
▪ Presente	2 (1.7)	4 (11.4)	5 (8.5)	X ² _{TL} = 4.566 P = 0.033
▪ Ausente	115 (98.3)	31 (88.6)	54 (91.5)	
Hemorragia subaracnoidea*				
▪ Presente	3 (2.6)	3 (8.6)	7 (11.9)	X ² _{TL} = 6.169 P = 0.013
▪ Ausente	114 (97.4)	32 (91.4)	52 (88.1)	
Contusión hemorrágica*				
▪ Presente	3 (2.6)	3 (8.6)	8 (13.6)	X ² _{TL} = 7.859 P = 0.005
▪ Ausente	114 (97.4)	32 (91.4)	51 (86.4)	

*Hallazgos obtenidos por TAC.

En el perfil sanguíneo se encontró una concentración mayor de glucosa en los pacientes con TCE grave (166.31 mg/dl IC95% 144.83 a 187.79), seguido por los moderados (135.60mg/dl IC95% 112.047 a 159.13) y finalmente los leves (114.12 mg/dl IC95% 105 a 122.83), con una p=0.000. Con relación al lactato, se observó una concentración mayor a 2 mmol/L en los pacientes graves (2.16 mmol/L) y en los moderados (2.92 mmol/L), mientras que en los leves fue de 1.39 mmo/L, con una p=0.013.

Al analizar el empleo de medicamentos con relación al grado de severidad del TCE, se observó que su ministración se diferenció por el tipo y frecuencia usados en cada grado. En la tabla 7 se muestra la relación significativa del tratamiento farmacológico y el grado de severidad.

Tabla 7. Relación entre el grado de severidad del TCE y el tratamiento farmacológico.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Ketorolaco				
▪ Presente	67 (57.3)	22 (62.9)	23 (39)	$X^2_{TL} = 4.359$ P = 0.037
▪ Ausente	50 (42.7)	13 (37.1)	36 (61)	
Paracetamol				
▪ Presente	50 (42.7)	8 (22.9)	13 (22)	$X^2_{TL} = 8.513$ P = 0.004
▪ Ausente	67 (57.3)	27 (77.1)	46 (78)	
Difenilhidantoina o fenitoína				
▪ Presente	22 (18.8)	14 (40)	33 (55.9)	$X^2_{TL} = 25.373$ P = 0.000
▪ Ausente	95 (81.2)	21 (60)	26 (44.1)	
Midazolam				
▪ Presente	13 (11.1)	14 (40)	48 (81.4)	$X^2_{TL} = 83.952$ P = 0.000
▪ Ausente	104 (88.9)	21 (60)	11 (18.6)	
Buprenorfina				
▪ Presente	30 (25.6)	19 (54.3)	48 (81.4)	$X^2_{TL} = 49.941$ P = 0.000
▪ Ausente	87 (74.4)	16 (45.7)	11 (18.6)	
Vecuronio				
▪ Presente	9 (7.7)	11 (31.4)	40 (67.8)	$X^2_{TL} = 68.922$ P = 0.000
▪ Ausente	108 (92.3)	24 (68.6)	19 (32.2)	
Lidocaína				
▪ Presente	10 (8.5)	11 (31.4)	41 (69.5)	$X^2_{TL} = 69.168$ P = 0.000
▪ Ausente	107 (91.5)	24 (68.6)	18 (30.5)	
Tiopental				
▪ Presente	2 (1.7)	2 (5.7)	15 (25.4)	$X^2_{TL} = 25.2$ P = 0.000
▪ Ausente	115 (98.3)	33 (94.3)	44 (74.6)	
Vitamina K				
▪ Presente	10 (8.5)	4 (11.4)	15 (25.4)	$X^2_{TL} = 8.826$ P = 0.003
▪ Ausente	107 (91.5)	31 (88.6)	44 (74.6)	
Dopamina				
▪ Presente	2 (1.7)	3 (8.6)	9 (15.3)	$X^2_{TL} = 11.813$ P = 0.001
▪ Ausente	115 (98.3)	32 (91.4)	50 (84.7)	
Manitol				
▪ Presente	0 (0)	3 (8.6)	11 (18.6)	$X^2_{TL} = 22.130$ P = 0.000
▪ Ausente	117 (100)	32 (91.4)	48 (81.4)	
Soluciones hipertónicas				
▪ Presente	5 (4.3)	7 (20)	20 (33.9)	$X^2_{TL} = 27.368$ P = 0.000
▪ Ausente	112 (95.7)	28 (80)	39 (66.1)	
Norepinefrina				$X^2_{TL} = 40.077$

▪ Presente	3 (2.6)	6 (17.1)	23 (39)	P = 0.000
▪ Ausente	114 (97.4)	29 (82.9)	36 (61)	
Fentanil				$X^2_{TL} = 5.802$ P = 0.016
▪ Presente	9 (7.7)	4 (11.4)	12 (20.3)	
▪ Ausente	108 (92.3)	31 (88.6)	47 (79.7)	
Antibiótico				$X^2_{TL} = 9.173$ P = 0.002
▪ Presente	64 (54.7)	27 (77.1)	45 (76.3)	
▪ Ausente	53 (45.3)	8 (22.9)	14 (23.7)	
Otros medicamentos				$X^2_{TL} = 14.810$ P = 0.000
▪ Presente	57 (48.7)	28 (80)	45 (76.3)	
▪ Ausente	60 (51.3)	7 (20)	14 (23.7)	

Con respecto al grado de severidad se observó una relación significativa en el manejo neuroquirúrgico, así como en los días de estancia intrahospitalaria y la intubación orotraqueal por más de 24 horas (tabla 8).

Tabla 8. Relación entre el grado de severidad del TCE y la estancia intrahospitalaria.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Manejo neuroquirúrgico				$X^2_{TL} = 10.882$ P = 0.001
▪ Presente	58 (50)	22 (62.9)	44 (75.9)	
▪ Ausente	58 (50)	13 (37.1)	14 (24.1)	
Días de estancia intrahospitalaria				$X^2_{TL} = 51.462$ P = 0.000
▪ Menos de 1 día	5 (4.4)	1 (2.9)	1 (1.8)	
▪ De 1 a 2 días	30 (26.3)	5 (14.7)	5 (8.8)	
▪ De 3 a 7 días	64 (56.1)	13 (32.8)	13 (22.8)	
▪ Más de 7 días	15 (13.2)	15 (44.1)	38 (66.7)	
Intubación orotraqueal por más de 24 horas.				$X^2_{TL} = 73.387$ P = 0.000
▪ No se intubó	72 (62.6)	12 (34.3)	5 (8.6)	
▪ Menos de 24 horas.	35 (30.4)	9 (25.7)	14 (24.1)	
▪ Más de 24 horas.	8 (7)	14 (40)	39 (67.2)	

En cuanto a lo observado en el desarrollo de afecciones secundarias, relacionadas con el grado de severidad del TCE, la tabla 9 muestra los resultados significativos encontrados.

Tabla 9. Relación entre el grado de severidad del TCE y afecciones secundarias.				
Variables de Estudio	Grado de Severidad			Prueba Estadística Nivel de Significancia
	Leve	Moderado	Grave	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Desarrollo de afecciones secundarias				$X^2_{TL} = 51.768$ $P = 0.000$
▪ Presente	11 (9.6)	8 (23.5)	36 (62.1)	
▪ Ausente	103 (90.4)	26 (76.5)	22 (37.9)	
Hipotensión arterial				$X^2_{TL} = 40.896$ $P = 0.000$
▪ Presente	6 (5.2)	10 (28.6)	27 (45.8)	
▪ Ausente	110 (94.8)	25 (71.4)	32 (54.2)	
Hipertensión arterial				$X^2_{TL} = 13.373$ $P = 0.000$
▪ Presente	5 (4.3)	2 (5.7)	13 (22.4)	
▪ Ausente	111 (95.7)	33 (94.3)	45 (77.6)	
Hipoxemia				$X^2_{TL} = 18.772$ $P = 0.000$
▪ Presente	1 (0.9)	4 (11.4)	11 (19)	
▪ Ausente	115 (99.1)	31 (88.6)	47 (81)	
Fiebre				$X^2_{TL} = 38.929$ $P = 0.000$
▪ Presente	5 (4.3)	6 (17.1)	25 (42.4)	
▪ Ausente	111 (95.7)	29 (82.9)	34 (57.6)	
Hiper glucemia				$X^2_{TL} = 23.557$ $P = 0.000$
▪ Presente	12 (10.3)	8 (22.9)	25 (42.4)	
▪ Ausente	104 (89.7)	27 (77.1)	34 (57.6)	
Afecciones cardiacas				$X^2_{TL} = 8.636$ $P = 0.003$
▪ Presente	0 (0)	0 (0)	4 (6.8)	
▪ Ausente	116 (100)	35 (100)	55 (93.2)	
Afecciones pulmonares				$X^2_{TL} = 17.417$ $P = 0.000$
▪ Presente	2 (1.7)	5 (14.3)	12 (20.3)	
▪ Ausente	114 (98.3)	30 (85.7)	47 (79.7)	
Desarrollo de infección				$X^2_{TL} = 33.283$ $P = 0.000$
▪ Presente	2 (1.7)	5 (14.3)	19 (32.2)	
▪ Ausente	114 (98.3)	30 (85.7)	40 (67.8)	
Afecciones neurológicas				$X^2_{TL} = 31.867$ $P = 0.000$
▪ Presente	6 (5.2)	3 (8.6)	23 (39)	
▪ Ausente	110 (94.8)	32 (91.4)	36 (61)	
Afecciones metabólicas				$X^2_{TL} = 23.686$ $P = 0.000$
▪ Presente	2 (1.7)	6 (17.1)	15 (25.4)	
▪ Ausente	114 (98.3)	29 (82.9)	44 (74.6)	
Afecciones hematológicas				$X^2_{TL} = 4.725$ $P = 0.030$
▪ Presente	1 (1.1)	0 (0)	4 (8.2)	
▪ Ausente	90 (98.9)	19 (100)	45 (91.8)	

En lo que respecta a la relación de la recuperación al alta con el grado de severidad, se observó que el 94.8 % de los pacientes con TCE leve presentó una buena recuperación, en comparación con el 97.1 % de los moderados y el 88.1 % de los graves. En el diagnóstico de discapacidad al alta, se encontró que está presente en

el 27.1 % de los graves, en el 14.3 % de los moderados y en el 2.6 % de los leves (p=0.000). La discapacidad moderada se observó con 22 % en los graves, con el 8.6 % en los moderados y 0.9 % en los leves (p=0.000); la discapacidad grave fue de 6.8 % en los graves, 5.7 % en los moderados y 0.9 % en los leves (p=0.31).

Finalmente, en relación con las citas de seguimiento, se observó que están presentes en el 47.5 % de los pacientes con TCE grave, en el 31.3 % de los moderados y en el 27.8 % de los leves (p=0.012). Los pacientes diagnosticados con TCE grave acudieron a citas subsecuentes en una media de 3.67 sesiones con un IC95% de 2.82 a 4.52, los moderados con una media de 3.57 sesiones IC95% 1.45 a 5.70 y los leves con media 3.03 sesiones con IC95% de 2.00 a 4.06.

8.11. Perfil aminoacídico en plasma de población pediátrica sin TCE

En relación con la determinación de perfil aminoacídico, se reclutaron de forma voluntaria a 33 pacientes sin TCE, de los cuales se obtuvieron las muestras sanguíneas para el análisis pertinente. Se agruparon por género, grupo etario e índice de masa corporal (tabla 10).

Tabla 10. Características de la población sin TCE.	
Variables de Estudio	Numero de Sujetos (Proporción)
Género	
▪ Masculino	19 (57.6)
▪ Femenino	14 (42.4)
Grupo Etario	
▪ 0 a 2 años (neonato y lactante)	3 (9.1)
▪ 3 a 5 años (preescolar)	2 (6.1)
▪ 6 a 11 años (escolar)	16 (48.5)
▪ 12 a 18 años (adolescencia)	12 (36.4)
Índice Masa Corporal (Kg/m)	
▪ Peso bajo	5 (15.2)
▪ Peso Normal	23 (69.7)
▪ Sobrepeso	3 (9.1)
▪ Obesidad	2 (6.1)

El estudio del perfil bioquímico se realizó con base a los objetivos planteados y en

consideración con la capacidad de escrutinio del equipo de laboratorio. Se cuantificó la concentración de 8 aminoácidos, mediante HPLC y detección fluorométrica (tabla 11) y de otros parámetros sanguíneos (tabla 12).

Tabla 11. Distribución promedio del perfil aminoacídico.	
Variables de Estudio	Media Aritmética (µM) ± Desviación Estándar IC95% Mediana Intervalo Intercuartil
Glutamato	4.46 ± 0.095 4.27 a 4.65 4.31 0.75
Aspartato	27.79 ± 1.20 25.33 a 30.24 26.31 9.20
Glutamina	132.09 ± 3.15 123.66 a 138.51 130.49 25.75
Glicina	133.97 ± 7.48 118.73 a 149.21 119.48 59.92
Citrulina	11.62 ± 0.39 10.83 a 12.41 11.16 2.85
Taurina	125.75 ± 6.87 111.75 a 139.75 114.29 71.29
Arginina	24.07 ± 1.34 21.35 a 26.80 24.05 12.93

Tabla 12. Distribución promedio del perfil bioquímico.	
Variables de Estudio	Media Aritmética ± Desviación Estándar IC95% Mediana Intervalo Intercuartil
Glucosa (mg/dl)	75.35 ± 2.45 70.35 a 80.36 77 11
Urea (mg/dl)	25.49 ± 1.08 23.28 a 27.70 25.16 7.69
Creatinina ((mg/dl))	0.53 ± 0.034 0.46 a 0.60 0.52 0.28
Nitrógeno Ureico (mg/dl)	12.03 ± 0.52 10.97 a 13.10 12 4
Ácido Úrico (mg/dl)	4.54 ± 0.19 4.16 a 4.93 4.39 1.17
Colesterol (mg/dl)	149.49 ± 5.49 138.27 a 160.71 148.58 32.41
Triglicéridos ((mg/dl))	91.73 ± 7.31 76.81 a 106.66 78.65 57.18
Leucocitos (10³/uL)	7.27 ± 0.32 6.61 a 7.93 7.42 2.74
Eritrocitos (millones/mm³)	5.23 ± 0.06 5.12 a 5.35 5.21 0.46
Hemoglobina (g/dL)	14.74 ± 0.20 14.34 a 15.15 14.60 1.33
Plaquetas (10³/uL)	290.33 ± 12.53 264.70 a 315.96 273.50 81.25

Los parámetros correspondientes a los elementos bioquímicos, no aminoacídicos, se encontraron en valores normales para la población estudiada. Se agrupó a la población por representación etaria para determinar su constitución física, la cual

se observa en la tabla 13.

Tabla 13. Relación del grupo etario con las características de la población.					
Variables de Estudio	Neonato-lactante	Prescolar	Escolar	Adolescencia	Prueba Estadística
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Nivel de Significancia
Género					
▪ Masculino	3 (100)	1 (50)	9 (56.3)	6 (50)	$X^2_{TL} = 2.55$ P = 0.47
▪ Femenino	0 (0)	1 (50)	7 (43.8)	6 (50)	
Índice Masa Corporal (Kg/m)					
▪ Peso bajo	0 (0)	1 (50)	2 (12.5)	2 (16.7)	$X^2_{TL} = 5.023$ P = 0.83
▪ Peso Normal	2 (66.7)	1 (50)	12 (75)	8 (66.7)	
▪ Sobrepeso	1 (33.3)	0 (0)	1 (6.3)	1 (8.3)	
▪ Obesidad	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (8.3)	

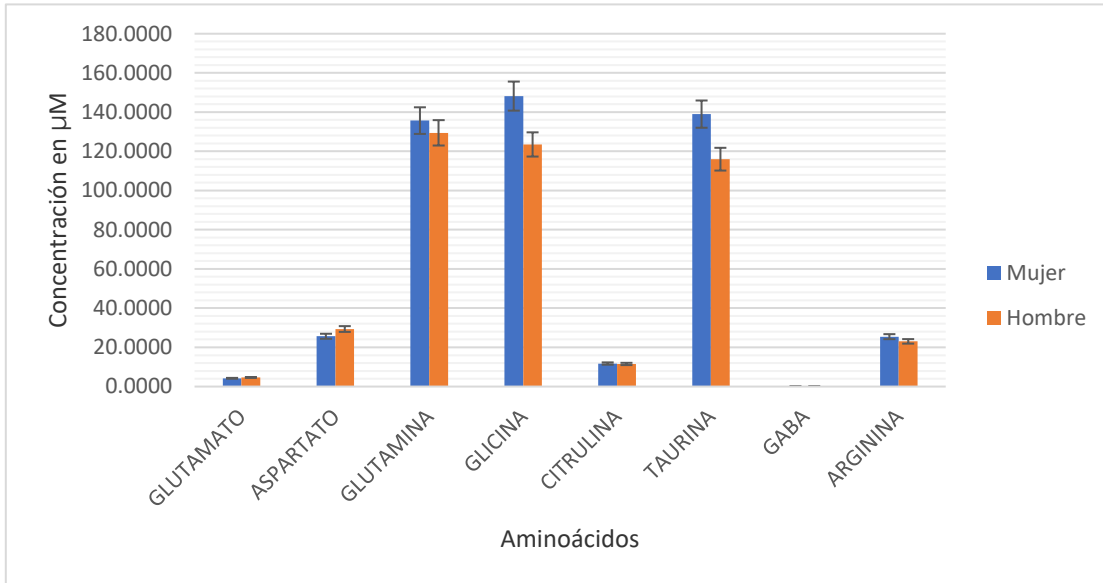
Se relacionó la concentración de los aminoácidos plasmáticos con el grupo etario y se encontró que las variaciones fueron muy pequeñas y no significativas estadísticamente, a excepción del glutamato y aspartato (tabla 14).

Tabla 14. Relación del grupo etario con el perfil aminoacídico.					
Variables de Estudio	Grupo etario				Prueba Estadística
	Neonato-Lactante	Prescolar	Escolar	Adolescente	
	Media Aritmética (µM) IC95%	Media Aritmética (µM) IC95%	Media Aritmética (µM) IC95%	Media Aritmética (µM) IC95%	Nivel de Significancia
	Mediana Desviación estándar Intervalo Intercuartil	Mediana Desviación estándar Intervalo Intercuartil	Mediana Desviación estándar Intervalo Intercuartil	Mediana Desviación estándar Intervalo Intercuartil	
Glutamato	5.52 4.62 a 6.41 5.45 0.36	4.70 0.15 a 9.24 4.70 0.51	4.46 4.21 a 4.71 4.34 0.47 0.59	4.15 3.96 a 4.35 4.08 0.31 0.38	F = 9 P = 0.000
Aspartato	39.97	31.52	27.48	24.52	F = 6.29

	30.71 a 49.23 40.91 3.73	-3.15 a 66.18 31.52 3.59	23.97 a 31 25.72 6.59 7.72	21.60 a 27.43 23.96 23.96 5.84	P =0.002
Glutamina	123.94 89.06 a 158.81 119 14.04	115.16 82.83 a 147.48 115.15 3.59	128.28 119.20 a 137.35 124.51 17.04 29.66	114.03 130.62 a 153.43 140.29 17.95 31.52	F = 2.55 P =0.75
Glicina	81.73 52.70 a 110.76 87.23 11.69	131.75 -113.26 a 376.76 131.75 27.27	127.41 107.56 a 147.25 117.49 37.23 56.97	156.16 127.42 a 184.90 153.52 45.23 92.83	F = 3.23 P = 0.37
Citrulina	10.33 6.21 a 14.45 10.43 1.66	11.43 8.82 a 14.04 11.43 0.29	11.40 10.60 a 12.68 10.60 2.41 3.48	12.26 10.85 a 13.68 11.62 2.23 3.05	F = 0.708 P = 0.555
Taurina	102.47 43.92 a 161.03 106 23.5	136.43 -593.38 a 866.23 136.43 81.23	114.43 94.13 a 134.72 103.08 38.09 59.96	144.88 123.78 a 165.99 145.59 33.22 46.89	F = 1.928 P = 0.147
Arginina	16.02 0.60 a 31.44 14.94 6.21	22 17.84 a 26.16 22 0.46	25.18 21.68 a 28.67 24.35 6.55 7.65	24.96 19.09 a 30.82 25.64 9.23 17.69	F = 1.352 P = 0.277

No fue posible la determinación del GABA, probablemente porque en estado fisiológico normal las concentraciones plasmáticas de este son muy bajas.

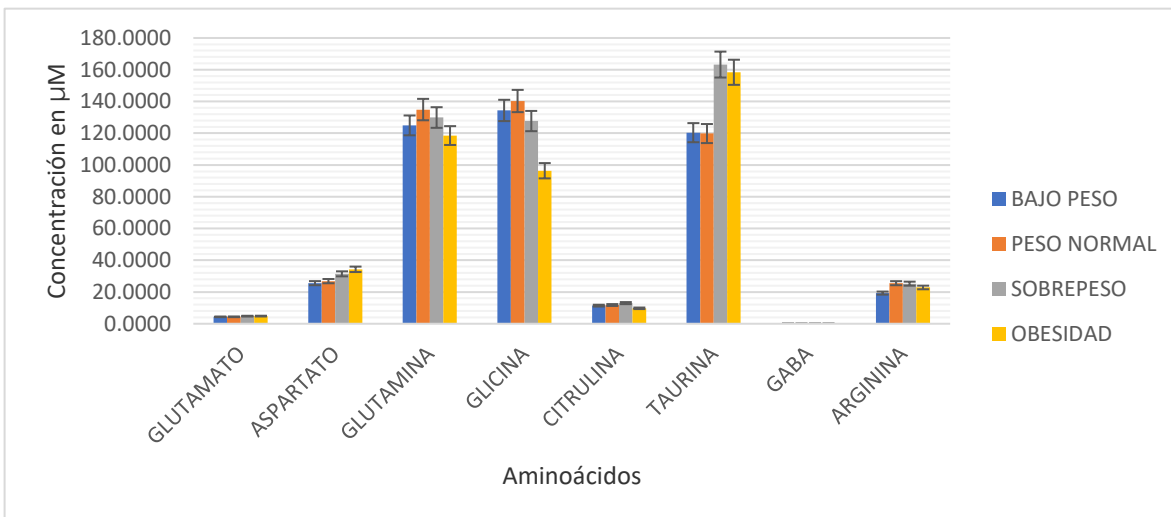
Se evaluaron las concentraciones de aminoácidos en relación con el género (gráfica 4) y el índice de masa corporal (gráfica 5).



Gráfica 4. Relación del género con la concentración de aminoácidos en plasma.

En lo referente al género, se observó una mayor concentración de glicina y de taurina en el género femenino, aunque la población necesita ser mayor para comprobarlo, los demás aminoácidos no presentan una tendencia por género.

En relación con el índice de masa corporal se encontró que algunos aminoácidos presentan una tendencia en la variación de las concentraciones respecto al sobrepeso y la obesidad.



Gráfica 5. Relación del índice de masa corporal con la concentración de aminoácidos en plasma

9. DISCUSIÓN

El TCE es un problema de salud pública y socioeconómico en todo el mundo, situándose como una de las principales causas de muerte, sobre todo en adultos jóvenes, donde es frecuente la discapacidad permanente entre los que sobreviven (Hyder *et al*, 2007). La OMS estima que para el año 2020 será la primera causa de muerte y discapacidad en la población mundial (Soto *et al*, 2014).

Aunque el TCE en edad pediátrica está asociado de igual forma que en edad adulta a discapacidad, dificultades cognitivas, sociales y conductuales (Ryan *et al*, 2014), las características clínicas, demográficas, terapéuticas y su relación con el desenlace clínico de estos pacientes en México se desconocen. En otros países, como Estados Unidos, el trauma en población pediátrica es la causa principal de muerte y discapacidad en mayores de 1 año y se estima que cada año cerca de 500 mil menores de 15 años sufren un TCE (Andelic *et al*, 2012). A pesar de que los estudios epidemiológicos son necesarios para llevar a cabo medidas preventivas, tanto del tipo primarias como secundarias y terciarias, su escasez en este campo es patente en la literatura y en la población pediátrica esta escasez es aún mayor. El TCE en este grupo de edad requiere de un estudio específico ya que los factores causales y la evolución del TCE en niños es diferente a la observada en los adultos (Vázquez-Barquero *et al*, 1990). En el INP aún no contamos con información que describa esta relación, por lo que este trabajo se enfocó a tener una evaluación inicial de la población y así analizar la relación de los factores clínicos y terapéuticos asociados con el desenlace clínico del paciente pediátrico con TCE.

9.1. Análisis de las características demográficas y clínicas asociadas al paciente con TCE en nuestra población y en otras semejantes

En cuanto al género, se observó una mayor incidencia de TCE en los hombres que en las mujeres, con una relación de 1.3:1, mientras que en la literatura se reporta

una relación que varía entre el 2:1 y 3:1 (Gómez-Ramos, 2004; Piña *et al*, 2012), sin embargo, no se encontró una diferencia significativa por sexos, lo cual también ha sido reportado por otros autores (Mushkudiani *et al*, 2007), lo que podría indicar que el TCE no es un problema de género en edad pediátrica.

En diferentes reportes de México, Europa, Asia, África, EUA y Canadá, se observa una tasa baja en la incidencia del TCE en menores de 1 año y se eleva entre los 2 y los 5 años, volviendo a descender en la edad escolar, aunque en algunos reportes se comenta un aumento en este grupo de edad (Paredes, 2000). En la población estudiada en este proyecto, se observó que los grupos etarios de mayor riesgo son de los 0 a los 2 años y de los 6 a los 11 años. Otros trabajos reportan la mayor incidencia entre los 0 a 4 años y de los 15 a los 19 años (Brain Injury Association of America, 2013). Independientemente del grupo de edad, hoy se sabe que las lesiones por TCE en niños tiene una evolución diferente a las de los adultos y que, inclusive, los niños son más vulnerables a desarrollar una discapacidad cognitiva posterior al TCE durante su crecimiento (Anderson *et al*, 2005).

En referencia al grado de severidad, en este estudio la mayor proporción correspondió a TCE leve, seguido por el grave y el moderado. Esto se encontró también en la revisión de la literatura, donde entre el 75% al 90% corresponde a TCE leve (Vázquez-Barquero *et al*, 1999; Zonfrillo *et al*, 2014) y la mayor proporción de discapacidad o de morbilidad, se presenta en las categorías de moderado y grave; en este estudio se encontró que el 14 % y 27% de los pacientes con TCE moderado y grave, respectivamente, presentaron discapacidad al alta. Algo que ha llamado la atención en los últimos años, es que cada vez hay más evidencia de que algunos pacientes, con TCE leve, pueden llegar a presentar síntomas de deterioro físico o neurocognitivo meses o años posterior al TCE (Zonfrillo *et al*, 2014; Rabinowitz *et al*, 2015).

Las causas del TCE varían de acuerdo con los grupos etarios, las más frecuentes son las caídas en menores de 12 años, seguidas por los accidentes en vehículos de motor en los adolescentes, además de los casos de maltrato infantil en menores de 2 años (Paredes-Sierra, 2000; Heladia García, 2003; Soto *et al* 2014). Este estudio mostró una relación similar a las causas, encontrando en primer lugar a las caídas, seguidas por los accidentes vehiculares, accidentes relacionados con el uso de bicicleta y finalmente el maltrato. De acuerdo con los datos de la población general en México, los mecanismos de lesión correspondieron, en el 2006, a las caídas con un 58% del total y los accidentes de tránsito a un 17% (Ávila-Burgos *et al*, 2010). Otros estudios han reportado que en primer lugar se encuentran los accidentes de tránsito y posteriormente las caídas (Vázquez–Barquero, 1999). Esta discrepancia podría radicar en la diferencia de la economía de los países, puesto que se ha reportado que a mayor industrialización las causas del TCE se inclinan por los accidentes de tránsito (OMS, 2008).

Los estudios de neuroimagen, en todos los grados de severidad del TCE, proveen información acerca de la patología macroscópica del cerebro, la cual puede ser identificada en el paciente vivo (Bigler y Maxwell, 2011). Los exámenes de gabinete como TAC, imagen por resonancia magnética (IRM), radiografías o electroencefalografía (EEG) son de ayuda para descubrir complicaciones del trauma, es decir lesiones asociadas como hematomas intracraneales o fracturas (American Academy of Pediatrics, 1999). En este proyecto se observó que la TAC se realizó en el 95.3% de todos los pacientes y se reportó alguna anormalidad en el 89.2%; no se realizó ningún estudio de IRM; el EEG se realizó en el 21.2% de los pacientes y fue anormal en el 16.9%. Por guías de práctica clínica (CENETEC, 2008) existen criterios específicos para la realización de estudios complementarios para el diagnóstico en el TCE. Para el caso de la TAC, los más sobresalientes son: Glasgow menor de 15 para menores de un año y menor de 14 para los demás pacientes, pérdida de la conciencia por más de 5 minutos (presenciada), letargia, convulsiones postraumáticas sin antecedentes de epilepsia, signos de fractura de

base cráneo, mecanismo peligroso de daño o déficit neurológico focal, entre otros (CENETEC, 2008). En el caso de la IRM, no está actualmente recomendada como el método primario de investigación para pacientes con TCE, sin embargo, está reconocido que puede aportar información adicional para establecer el pronóstico del paciente (CENETEC, 2008).

Existen 3 picos de mortalidad en el paciente con TCE: el primero ocurre en el lugar del accidente por la gravedad de las lesiones, el segundo durante las primeras horas de traslado e ingreso en el hospital y el tercer pico ocurre entre 1 y 5 semanas posterior por sepsis y falla multiorgánica (Corral, 2009); la mortalidad global del TCE es del 1.5% (Bruns y Hauser 2003; Tagliaferri *et al*, 2006); sin embargo, es en el desarrollo de morbilidad y discapacidad donde se observa el impacto del TCE. En cuanto al desarrollo de patologías (morbilidad) asociadas en los pacientes atendidos por TCE en el INP, en este estudio se encontró que el 25.8% de los pacientes desarrollaron algún tipo de éstas, entre las que destacan: alteraciones metabólicas (hiperglucemia), hipotensión arterial, afecciones neurológicas, pulmonares, hipoxemia y desarrollo de infecciones. La presencia de estas alteraciones compromete el estado del paciente, por ejemplo, se sabe que la hipotensión arterial es la más frecuente de las patologías asociadas al TCE y la de mayor repercusión por el riesgo de lesiones isquémicas y sobre todo cuando está asociada a la hipertensión intracraneal (Murillo *et al*, 1996; Corral, 2009).

Tres factores importantes se han visto relacionados con el desarrollo de las comorbilidades y desenlace clínico, uno es la necesidad de neurocirugía, otro el tiempo de intubación orotraqueal y el tercero es el tiempo de estancia intrahospitalaria (Kuppermann *et al*, 2009; Schonfeld *et al*, 2014). En este proyecto se observó que el 33.6% de los pacientes requirió de neurocirugía, el 29.5 % de más de 24 horas de intubación y el 44.4% de 3 a 7 días de hospitalización.

9.2. Análisis del tratamiento farmacológico en pacientes con TCE en nuestra población de estudio y otras semejantes

El tratamiento farmacológico depende de la valoración inicial y la severidad del TCE y no existe una indicación estructurada para su empleo; por lo general, consiste en manejo sintomático y la regulación de parámetros clínicos, como son control del dolor, presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, presión intracraneana, etc.

La guía de Atención Inicial del Traumatismo Craneoencefálico en Pacientes Menores de 18 Años (CENETEC, 2008) recomienda que para el TCE leve se emplee paracetamol por su eficacia y seguridad probada en población pediátrica y antimicrobianos para el manejo de heridas en piel de cara y cráneo, la vigilancia del paciente se debe de llevar en casa y se enumeran datos de alarma para una nueva valoración médica. En cuanto al tratamiento del TCE moderado y grave, la guía indica que se debe de hospitalizar al paciente, incluir control del dolor debido a que este se ha asociado con aumento de la presión intracraneal y continuar el paracetamol como primera opción analgésica; se deben de vigilar parámetros como la hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) y la hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) y, por lo tanto, el oxígeno suplementario en cualquier grado de severidad es uno de los principales aportes en el tratamiento del paciente con TCE al contrarrestar la hipoxia y mejorar la ventilación, puesto que se ha demostrado que la hipoxia causa vasodilatación cerebral con aumento del volumen sanguíneo local e incremento de la presión intracraneal. También se recomienda la sedación, relajación, analgesia, e inclusive manejo de soluciones hipertónicas y algunos otros fármacos para el tratamiento de los pacientes con TCE moderado y grave, en los cuales los objetivos son mantener la presión arterial media con la estabilización circulatoria, evitar hipotensión o signos de perfusión inadecuada, evitar la elevación de la presión intracraneal, preservar la oxigenación y la ventilación. El manejo de TCE moderado y grave debe de incluir sedación, relajación, analgesia, e inclusive manejo de soluciones hipertónicas y algunos otros fármacos para estabilizar al paciente (CENETEC, 2008).

En este estudio se encontró que los principales medicamentos utilizados fueron, en el grupo de los analgésicos: ketorolaco (AINE), paracetamol (antipirético), ibuprofeno (AINE) y metamizol (pirazolona con propiedades antipiréticas); analgésicos opioides: tramadol y buprenorfina; se utilizaron dos benzodiazepinas (diazepam y midazolam) por sus características: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular y sedante. Como antiepiléptico se usó la fenitoína y como anestésico local la lidocaína. Se utilizaron varios anestésicos dependiendo de sus efectos: vecuronio (anestésico y relajante muscular), propofol (anestésico de corta duración), fentanilo (anestésico y analgésico opioide) y tiopental (anestésico barbitúrico). Como antiinflamatorios sistémicos y de amplia penetración a SNC se utilizaron glucocorticoides (metilprednisolona y dexametasona). Se dio apoyo hemodinámico con aminas (norepinefrina y dopamina). Para el control de la presión intracraneana, en el caso de la hipertensión, se empleó manitol y soluciones hipertónicas. Además, se ministraron otros medicamentos como antibióticos, gastroprotectores y vitamina K (procesos de coagulación).

9.3. Análisis de la relación entre las características demográficas, clínicas, terapéuticas y el desenlace clínico

La identificación de las características de los pacientes con TCE que pueden estar relacionadas con el desenlace o evolución, ayudan a conocer la fisiopatología, dirigir los tratamientos, determinar el pronóstico y clasificar a los pacientes por sus factores de riesgo (Corral, 2009). En los pacientes con TCE es difícil determinar los factores más influyentes en el desenlace por ser una población muy heterogénea en la que intervienen las variables demográficas, clínicas, características del propio TCE (mecanismo), de abordaje para el diagnóstico y el manejo terapéutico.

En este trabajo se analizó la relación de las variables incluidas en el estudio con el grado de severidad como el desenlace clínico. Se discuten los resultados con significancia estadística con $p < 0.05$.

Con respecto a las variables demográficas, se observó que la edad está relacionada con el grado de severidad. En los grupos de 0 a 5 años, se presentó una mayor proporción de TCE leve y en segundo lugar el grave; mientras que en los grupos de 6 a 18 años fue mayor la proporción de TCE moderado, seguido por el grave. Otros trabajos también han encontrado que la edad es un factor asociado al desenlace o pronóstico y al igual que en esta investigación, el género del paciente no participa en esta asociación (Hukkelhoven *et al*, 2003; Mushkudiani *et al*, 2007). Un estudio realizado en 2015, con datos extraídos de la base de National Trauma Data Bank del periodo de 2009-2012, evaluó la mortalidad en los primeros 30 días de pacientes pediátricos con TCE grave y encontró que existe una mayor proporción de mortalidad en el grupo de 0 a 4 años, seguido por el grupo de 15 a 17 años (Mills *et al*, 2015). Los hallazgos reportados están en relación con que los grupos etarios más jóvenes presentan una mayor vulnerabilidad en el SNC, mientras que los grupos etarios mayores se relacionan con mecanismos de lesión de alto impacto, principalmente accidentes vehiculares (Li *et al*, 2016).

En cuanto al mecanismo de lesión, se encontró que a pesar de ser las caídas el principal causante de TCE y de estar relacionada la altura de la caída con la gravedad, en general no presenta predominio sobre algún grado de severidad; los accidentes de tránsito sí presentaron relación con la severidad, se observó que la proporción del TCE grave aumentó en presencia de este mecanismo de lesión. Es importante mencionar que el mecanismo de lesión del TCE se ha asociado también con el grupo etario, encontrando que los grupos de los extremos (pediátricos y adultos mayores) se relacionan más con las caídas, mientras que los adultos jóvenes se relacionan con accidentes de tránsito, información que puede tener un mayor impacto en campañas de prevención (Peeters *et al*, 2015).

Las condiciones y presentación clínicas del paciente, posteriores al TCE, son determinantes en el pronóstico y evolución y deben de facilitar su caracterización para establecer el diagnóstico correcto (Mass *et al*, 2011). En este estudio se

encontró que la pérdida de la conciencia se relacionó con el grado de severidad, reportando un mayor porcentaje de pérdida de la conciencia por más de un minuto entre los pacientes con TCE grave y moderado, mientras que en los pacientes con TCE leve la pérdida de la conciencia es menor a un minuto en el 90 % de los casos. Lo mismo se observó en lo referente a la alteración mental y al déficit neurológico, siendo más frecuentes entre el TCE moderado y grave. Kuppermann y colaboradores, reportaron que la pérdida de la conciencia por más de 5 segundos, la presencia de estado mental alterado y los signos de fractura de base de cráneo, entre otros datos, pueden ser utilizados como predictores de riesgo, en pacientes con TCE con un Glasgow mayor a 14, y que además pueden ayudar en la toma de decisiones para realizar estudios de TAC de cráneo (Kuppermann *et al*, 2009). Lo anterior se relaciona con otros reportes donde pacientes con un diagnóstico de TCE leve, por escala de Glasgow, han llegado a deteriorarse en los siguientes días del evento neurológico (Bigler y Maxwell, 2012). Esto indica que, aunque la mayor presentación de pérdida de conciencia, alteración mental, déficit neurológico y signos de fractura de base cráneo, se encuentran entre los pacientes con TCE moderado y grave, no se deben de desestimar en el caso de que se observen en un paciente con TCE leve, puesto que pueden ser considerados como factores de bajo riesgo, pero con importancia clínica para el pronóstico.

Otro evento importante que se vio relacionado, en este estudio, con la severidad del TCE fue la presencia del estado epiléptico al momento del ingreso. Se encontró que la presencia de crisis convulsivas no estaba relacionada con la severidad del TCE, pero sí el estado epiléptico al ingreso, donde el 5.1% y el 2.9% de los pacientes con TCE grave y moderado, respectivamente, presentaron este estado. Otros autores han reportado que las convulsiones pueden ser causa de hipertensión intracraneal y que aparecen en la fase aguda del TCE en un 6 % de los adultos, aumentando el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y el consumo cerebral de oxígeno (Annegers *et al*, 1980). La presentación clínica del TCE depende del área cerebral dañada y las convulsiones son frecuentes cuando la corteza cerebral se ve afectada

(Pinto *et al*, 2012). Se ha clasificado a las convulsiones post-TCE como tempranas y tardías. Las tempranas ocurren durante la primera semana del TCE y las tardías aparecen después de los siete días; se cree que la prevención de convulsiones tempranas puede evitar el desarrollo de epilepsia crónica, porque se ha demostrado, experimentalmente, que las convulsiones tempranas causan neuroinflamación y que este evento puede generar un foco de crisis permanente (Brain Trauma Foundation, 2007).

En lo que corresponde a la asociación de los hallazgos a través de técnicas diagnósticas complementarias con el desenlace clínico, se encontró que el EEG se realizó principalmente en los pacientes con TCE moderado y grave, reportando anormalidad en el estudio en el 32.2% de los graves, 20% de los moderados y en el 6.8% de los leves. Hasta el momento en este estudio falta analizar la relación de los hallazgos anormales con el resto de las variables que presenta el paciente, con la finalidad de poder determinar cuáles son las características del paciente pediátrico con TCE que indican que puede desarrollar un foco irritativo o epilepsia crónica. Corral reportó que el 22% de su población de pacientes con TCE grave, presentó epilepsia clínica (convulsiones) o eléctrica (detección de focos irritativos), la cual fue diagnosticada por EEG (Corral, 2009). Dentro de las recomendaciones para futuras investigaciones de las guías para el manejo médico en agudo del TCE grave en infantes, niños y adolescentes, de la Brain Trauma Foundation, destacan la necesidad de identificación de biomarcadores de neuroimagen, electroencefalografía y séricos, que sirvan como predictores de aquellos pacientes en los que está incrementado el riesgo de convulsiones postraumáticas tardías, así como mejorar la clasificación y detección de convulsiones tempranas y tardías a través del uso de EEG (Kochanek *et al*, 2012).

El empleo de la TAC ha sido muy discutido para la evaluación diagnóstica del paciente pediátrico con TCE, principalmente en el TCE leve. La TAC es el estándar de referencia para el diagnóstico de daño cerebral traumático y, aunque no todas

las lesiones son visibles en este estudio, su utilidad en agudo es fundamental (Abdel-Dayem *et al*, 1998; Bigler y Maxwell, 2011). La razón para discutir el empleo de la TAC en niños es que se reportó que incrementa notablemente el riesgo de carcinogénesis, en comparación con los adultos (Brenner, 2002) y se estima que las lesiones malignas pueden aparecer entre 1 en 1000 y 1 en 5000 de los niños que son sometidos a TAC de cráneo y que este riesgo incrementa conforme la edad disminuye (Brenner *et al*, 2007; Kuppermann *et al*, 2009).

Las lesiones que se observan en el TCE por imagenología se pueden agrupar en primarias y secundarias. Las lesiones primarias corresponden a fracturas de cráneo, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, daño axonal difuso, contusión cortical o daños vasculares. Las lesiones secundarias se subdividen en agudas y crónicas. Las agudas incluyen edema cerebral difuso, herniación, infarto o infección; las crónicas son hidrocéfalo, encefalomalacia y la fuga de líquido cefalorraquídeo (Pinto *et al*, 2012). En el presente trabajo se observó que de los hallazgos de la TAC, los que están relacionados directamente con el grado de severidad son la presencia de fractura de cráneo, el edema, el hematoma intraparenquimatoso, la hemorragia subaracnoidea y la contusión hemorrágica, estos hallazgos se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes con TCE grave y moderado, a excepción de la fractura que se observó en el 66.7% de los pacientes con TCE leve y el hematoma intraparenquimatoso que se observó en el 11.4% de los pacientes con TCE moderado. Otros trabajos han reportado que la incidencia de la fractura de cráneo en edad pediátrica varía en rangos del 2.1 al 26.6% del total y se presenta en el 75% de los TCE graves y en menos del 10% de los pacientes con TCE leve (Pinto *et al*, 2012); Schonfeld y colaboradores reportaron que hasta el 80 % de los ingresos de niños con TCE presentan fractura de cráneo no deprimida y sin lesiones intracraneales, es decir fracturas lineales aisladas, y estos casos no requieren de hospitalización porque el riesgo de intervención neuroquirúrgica y deterioro neurológico es muy bajo (Schonfeld *et al*, 2014). Esta discrepancia podría radicar

en las diferencias del mecanismo de TCE entre las poblaciones, así como el hecho de que la TAC es un estudio operador dependiente donde interviene mucho la experiencia de quien interprete el estudio para poder diferenciar lo anormal de la normalidad (v.g. fracturas lineales vs líneas de sutura normales) (Pinto *et al*, 2012) y de los criterios que se usen para determinar cuál paciente amerita el estudio.

La utilidad de la TAC también debe de considerarse desde la perspectiva de que los resultados que arroja son indicativos de otros procesos patológicos que deterioran al paciente; tal es el caso del edema cerebral donde se ha visto que hasta el 75% de los pacientes con TCE grave y que cursan con este proceso tienen una alta incidencia de hipertensión intracraneal (Kochanek *et al*, 2012). En el presente trabajo el edema cerebral se observó en el 44.1% de los pacientes con TCE severo y únicamente se monitorizó la presión intracraneal en el 23.7%. Silverberg y colaboradores evaluaron, a través de una revisión sistemática, predictores de pronóstico para pacientes con TCE, entre esos predictores se evaluó los hallazgos de TAC, encontrando discrepancias entre los estudios incluidos (Silverberg *et al*, 2015); McMahon y colaboradores reportaron que no hubo diferencias entre los pacientes con TAC positiva y negativa del estudio TRACK-TBI, en ninguna de las variables que evaluaron a los 6 y 12 meses post-TCE (McMahon *et al*, 2014).

La evaluación de parámetros de laboratorio, como la concentración de glucosa en suero, también se ha considerado útil en el abordaje del paciente con TCE, por observarse que en adultos existe una relación entre la hiperglucemia y un pobre resultado neurológico. Aunque los mecanismos entre la hiperglucemia y la evolución del paciente no se han aclarado del todo (Kochanek *et al*, 2012), se ha demostrado que en pacientes con TCE se presenta una liberación de catecolaminas y cortisol junto con intolerancia a la glucosa, además de que la hiperglucemia empeora el impacto de la isquemia y la hipoxia, en relación con mayor disfunción mitocondrial y el incremento de la utilización de glucosa cerebral (Chong SL, Harjanto S *et al*, 2015).

En este trabajo se encontró que los pacientes con TCE grave presentaron una mayor concentración de glucosa en suero (166 mg/dl), comparados con los pacientes con TCE moderado (135 mg/dl) y los pacientes con TCE leve (114 mg/dl). Estos resultados son comparables con los de otros autores que reportaron que de un grupo de 170 niños con TCE, aquellos que tuvieron glucosa de 276 mg/dl al ingreso hospitalario presentaron mayor mortalidad, mientras que los pacientes con glucosa de 249 mg/dl obtuvieron un peor resultado neurológico al egreso por la Escala de Resultados de Glasgow (GOS), es decir, presentaron una discapacidad grave, comparados con los niños con glucosa en suero de 168 mg/dl clasificados como discapacidad moderada y aquellos niños con glucosa de 128 mg/dl que desarrollaron discapacidad leve (Cochran *et al*, 2003). Elkon y colaboradores describieron la hiperglucemia como factor de riesgo independiente para mal o pobre resultado en niños con TCE, observaron que entre las 20 y las 24 horas post-TCE, los pacientes que murieron presentaron una elevación de glucosa mayor que los supervivientes (150 vs 102 mg/dl), pero que entre las 29 y 32 horas pos-TCE no se encontró diferencia significativa (112 vs 102 mg/dl) y que la hiperglucemia (>200 mg/dl) está asociada con un peor pronóstico independientemente del tiempo que dure esta (Elkon *et al*, 2014). Chong y colaboradores también observaron que los pacientes pediátricos, con TCE moderado y severo, con hiperglucemia al ingreso (> 200 mg/dl) presentan mayor mortalidad, duración prolongada de ventilación mecánica y más días de estancia en unidades de terapia intensiva (Chong SL, Harjanto *et al*, 2015).

En referencia al lactato sérico periférico, se observó una concentración diferencial según la severidad del TCE, con valores de más de 2 mmol/L en pacientes con TCE moderado o graves, mientras que en los pacientes con TCE leve, la concentración fue de 1.39 mmol/L; la evolución temporal del lactato es ampliamente usada como marcador pronóstico en pacientes con enfermedades críticas, por ejemplo, se ha reportado que la mortalidad en niños que ingresan a terapia intensiva en condición grave y lactato en concentraciones de más de 2 mmol/L es hasta del 30 %, mientras

que en aquellos con lactato menor a 2 mmol/L la mortalidad es del 12 % (Ronco, 2005). Es sabido que el lactato es un indicador de disfunción energética secundario a procesos patológicos de daño cerebral adquirido, como un TCE, y se ha demostrado que no solo es un sustrato energético, sino que también funcionan como molécula de señalización y regulador de glucosa sistémica y cerebral (Patet *et al*, 2016), por lo que su monitorización rutinaria sería de gran utilidad en el abordaje del paciente con TCE y, además, ofrece un posible blanco terapéutico con apertura al campo de la investigación.

Con respecto al manejo farmacológico, los medicamentos de uso frecuente son: a) el acetaminofeno; b) los antiinflamatorios no esteroideos; c) los relajantes musculares; d) el propofol; y e) barbitúricos, entre otros. Mientras que en el manejo de las técnicas físicas las principales son: a) el enfriamiento del entorno; b) las soluciones frías; c) las técnicas convectivas de aire; d) así como la hemofiltración (Hubiel *et al*, 2004; Perman *et al*, 2014; American Academy of Pediatrics, 1999). Como se comentó anteriormente, el tratamiento farmacológico depende de la valoración inicial y la severidad del TCE y no se dispone de una guía estructurada para su empleo, sino que consiste en el abordaje de signos y síntomas y la regulación de parámetros clínicos, como son control del dolor, la presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, presión intracraneal, etc.

En el presente trabajo se observó que el tratamiento y el tipo de medicamento administrado se relacionan con el grado de severidad del TCE. El uso de sedantes y analgésicos es necesario para todos los pacientes con TCE que requieren de procedimientos invasivos o para reducir la ansiedad durante estudios de diagnóstico por imagen (TAC o IRM) (Araki *et al*, 2017). El paracetamol y el ketorolaco se usaron en los tres grupos de severidad, sin embargo, conforme se incrementó la severidad su empleo disminuyó, por lo que se asume que fueron sustituidos o complementados con otro tipo de analgésicos. La lidocaína se administró principalmente en los pacientes con TCE graves, probablemente asociada con

procedimientos invasivos dolorosos. La combinación de opioides y benzodiacepinas está recomendada para el tratamiento del dolor y la sedación en el caso del TCE grave (Kochanek *et al*, 2012; Araki *et al*, 2017), y en este estudio se encontró que el midazolam, la buprenorfina y el midazolam se administraron principalmente en el grupo de TCE grave y que su uso disminuyó junto con la severidad del TCE. El uso de vecuronio, como bloqueador neuromuscular, predominó en el grupo de TCE grave, lo que está de acuerdo con la literatura donde se recomienda su empleo en esa población porque ayuda durante la ventilación mecánica y reduce la demanda metabólica (Araki *et al*, 2017). El tiopental fue el único barbitúrico empleado y se administró en poco más del 25% de los pacientes con TCE grave; los barbitúricos son la segunda línea en el tratamiento de la hipertensión intracraneal, cuidando de las variables hemodinámicas (Kochanek *et al*, 2012; Araki *et al*, 2017).

La administración de la fenitoína presentó un incremento relacionado con la severidad del TCE; en la segunda edición de la Guía para el Manejo Médico Agudo del Daño Cerebral Traumático Grave en Infantes, Niños y Adolescentes (Kochanek *et al*, 2012), se considera que la fenitoína se puede administrar de forma profiláctica en todos los pacientes con TCE grave para reducir el riesgo de convulsiones postraumáticas; sin embargo, está es una recomendación débil de grado C con un nivel de evidencia III. El uso de anticonvulsivantes profilácticos debe de ser estudiado más a fondo para determinar su efectividad, así como el verdadero riesgo beneficio que puede existir en su empleo, las consideraciones farmacocinéticas en los pacientes con TCE y el seguimiento de los pacientes para determinar el momento de suspender tratamiento (Kochanek *et al*, 2012). Liesemer y colaboradores reportaron que los factores de riesgo para presentar convulsiones postraumáticas tempranas son edad del paciente menor a dos años, escala de coma de Glasgow menor a 8 y mecanismo de daño por trauma no accidental (abuso infantil) y que el uso de fármacos antiepilépticos proporciona un factor protector contra este tipo de convulsiones (Liesemer *et al*, 2011). Las soluciones hipertónicas, como el manitol o la solución salina al 3%, son usadas para el control de la

hipertensión intracraneal en el TCE grave (Kochanek *et al*, 2012), en este trabajo el 18.6% de pacientes con TCE grave fue tratado con manitol y el 33.9% con alguna otra solución hipertónica, la recomendación actual es el uso de solución salina al 3% como primera elección para el tratamiento en niños con TCE grave, a partir de los resultados de Shein y colaboradores quienes reportaron que los pacientes tratados con esta solución presentaron una hemodinámica cerebral más favorable y una resolución de la hipertensión intracraneal más rápida (Shein *et al*, 2016). El empleo de los corticoesteroides (dexametasona, metilprednisolona) no está recomendado como parte del tratamiento del paciente con TCE, pues se asocia con un incremento del riesgo de infecciones (v.g. neumonía) y no está asociado con un mejor resultado funcional, disminución de la mortalidad o disminución de la hipertensión intracraneal (Kochanek *et al*, 2012; Araki *et al*, 2017). Es necesario evaluar otras acciones llevadas a cabo como parte del tratamiento del paciente con TCE como son: el control de la presión de perfusión cerebral, el drenaje de líquido cefalorraquídeo, la inducción de hiperventilación moderada, el control térmico y el apoyo nutricional, y su repercusión sobre la evolución clínica del paciente (Kochanek *et al*, 2012; Araki *et al*, 2017). El empleo de los medicamentos en el tratamiento del TCE exige estudios más rigurosos que tomen en cuenta la fisiopatología del trauma a corto plazo y los resultados funcionales del paciente a mediano y largo plazo y que permitan unificar objetivos terapéuticos en este grupo de pacientes (Bell *et al*, 2013), y al mismo tiempo ofrece la oportunidad de realizar investigación sobre interacciones medicamentosas y el impacto de la farmacoeconomía en los padecimientos neurológicos.

El entendimiento e identificación de las variables involucradas en el desarrollo de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados con TCE, así como su asociación con el grado de severidad, es fundamental para una mejor aproximación y abordaje de esta patología, plasmándose en los múltiples estudios dirigidos a identificar las posibles variables diagnósticas y pronósticas (Kuppermann *et al*, 2009; Schonfeld *et al*, 2014; Chong SL, Harjanto S *et al*, 2015; Chong SL, Liu N *et*

al, 2015; Silverberg *et al*, 2015; Hu *et al*, 2017). En este trabajo se identificó a las variables relacionadas con la severidad, algunas referentes al estado clínico inicial del paciente (crisis convulsivas, fractura de base de cráneo, déficit neurológico, alteración mental, pérdida de la conciencia, etc.) que ya fueron comentadas en secciones anteriores y otras relacionadas con el tiempo de estancia hospitalaria. Se encontró que la prolongación de la estancia hospitalaria se distribuyó en forma diferencial según el grado de severidad. Los pacientes con TCE grave necesitaron de mayor tiempo de estancia hospitalaria que se asocia a sus condiciones clínicas iniciales y a su evolución en el internamiento; sin embargo, es de destacar la prolongación de la estancia en los grupos leve y moderado. Se observó que más del 40% del grupo de TCE moderado requirió una estancia de más de 7 días y más del 56% del grupo de TCE leve requirió una estancia de entre 3 y 7 días. Falta analizar cuáles son aquellos factores que participan en la prolongación del tiempo de hospitalización en cada uno de los grupos. Respecto a los pacientes con TCE grave, se observó que el mismo manejo neuroquirúrgico, la necesidad de ventilación mecánica y la recuperación son factores claves para la prolongación de la estancia, pero aún no se comprende a fondo la evolución clínica de pacientes con TCE leve y moderado y por tanto se sigue desconociendo las variables que más impactan en estos pacientes. Los mismos argumentos son válidos cuando se analiza la intubación orotraqueal, donde la pregunta es ¿por qué más del 30% de los pacientes con TCE leve requieren intubación?. En este trabajo se observó que la intervención neuroquirúrgica está relacionada con el grado de severidad, al igual que en los reportes de Lin y colaboradores, donde encontraron que este procedimiento se relaciona con el tipo de daño y con la duración de la estancia hospitalaria, lo que incrementa los costos de atención médica de forma directa y lo hace de forma indirecta al relacionarse con otras comorbilidades, lo que repercute nuevamente sobre el tiempo de hospitalización y costos de atención (Lin *et al*, 2014). Otros autores han estudiado la relación del tiempo de estancia hospitalaria, la intubación, el reingreso a unidades de terapia intensiva y los costos generados por estos servicios como indicadores de la utilización de los recursos en las instituciones de

salud, para proponer recomendaciones en las guías de práctica clínica y modificaciones en las políticas de salud pública (Christmas *et al*, 2014; Lin *et al*, 2014; Shi *et al*, 2009; Gardner *et al*, 2007, Schneir *et al*, 2006).

En lo que respecta al desarrollo de afecciones secundarias o complicaciones, la evaluación del paciente con TCE incluye el análisis y abordaje de estos eventos que pueden agravar la evolución clínica, a partir de la vulnerabilidad cerebral ocasionada por la lesión primaria y secundaria. Los eventos fisiológicos relevantes, a nivel cerebral, para el TCE son: hipotensión, hipotermia, hipoxia, hipocapnia con hiperventilación y convulsiones (Adelson *et al*, 2012; Piña *et al*, 2012). Además de lo mencionado, recientemente se demostró que la lesión cerebral traumática afecta el funcionamiento de otros órganos o sistemas aún en ausencia de una lesión orgánica no neurológica, es decir, se puede presentar disfunción cardíaca o respiratoria sin necesidad de sufrir una lesión en tórax (Kemp *et al*, 2008; Gaddam *et al*, 2017; Balofsky *et al*, 2017); la disfunción de órganos no neurológicos, como manifestación o causante de alguna afección secundaria, puede presentarse de forma aguda o durante el tiempo de recuperación del TCE y agravar significativamente la condición del paciente y se asocia con un mal resultado clínico y aumento de la mortalidad (Piña *et al*, 2012; Zygum *et al*, 2005). Las principales complicaciones que se presentan posterior al TCE incluyen: disfunción endocrina, respiratoria, cardíaca, alteraciones hematológicas e inmunológicas y alteraciones hidroelectrolíticas (Grunsfeld *et al*, 2005; Zygum *et al*, 2005; Kemp *et al*, 2008; López *et al*, 2011; Matos *et al*, 2011; Piña *et al*, 2012; Gaddam *et al*, 2017; Wijayatilake *et al*, 2015; Balofsky *et al*, 2017). Las afecciones secundarias relevantes observadas en este trabajo se pueden agrupar en neurológicas, respiratorias, cardíacas, endocrinas y hematológicas, se encontraron en asociación directa con el grado de severidad, con mayor frecuencia en el grupo de TCE grave (más de la mitad de los pacientes con TCE grave (63%) desarrollaron alguna complicación, contra el 23% de los moderados y 9.6% de los leves), y el tiempo de su presentación fue independiente del grado de severidad, estos resultados son similares a lo reportado

en la literatura. Kemp y colaboradores encontraron que del total de las muertes de sus pacientes con TCE grave, el 60% fue por causas directamente atribuidas al TCE y el 40% por causas no neurológicas (Kemp *et al*, 2008); otros autores reportaron que la disfunción endocrina secundaria a un TCE tiene efectos agudos (alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario) y a largo plazo (hipopituitarismo postraumático, deficiencia de hormona del crecimiento y de hormona adrenocorticotropa (ACTH), diabetes insípida e hipotiroidismo, entre otros) y no se asocia con la severidad de la lesión (Behan *et al*, 2008; Kaulfers *et al*, 2010; Rose y Auble, 2012). Estos son ejemplo del impacto que tienen las afecciones secundarias en la morbilidad y mortalidad del paciente con lesión cerebral traumática. La mayoría de investigaciones sobre las complicaciones en el TCE se encuentran centradas en población adulta y enfocadas en el TCE grave, aunque en los últimos años existen más trabajos en población pediátrica, es necesario fortalecer este campo e incluir a los pacientes con TCE leve y moderado.

9.4. Análisis del perfil aminoacídico en plasma de población pediátrica sin TCE

Uno de los objetivos del presente trabajo fue determinar la concentración plasmática de aminoácidos en población pediátrica sin TCE y observar si estas moléculas se ven afectadas por variables como la edad, el sexo o el índice de masa corporal del paciente, así como tener valores de normalidad en población pediátrica mexicana. En esta parte se determinó la concentración plasmática de aminoácidos en sujetos voluntarios sin TCE, sin enfermedades neurológicas documentadas y sin antecedentes de aminoacidopatías o enfermedades crónicas. El propósito fue sentar las bases de la posible utilidad de los aminoácidos plasmáticos como potenciales biomarcadores ante un TCE.

El desarrollo del cerebro es un proceso de alto consumo energético y aumenta durante la infancia el gasto metabólico del mismo, requiere de sustratos energéticos como la glucosa, cuerpos cetónicos, lactato, ácidos grasos y aminoácidos

(McKenna *et al*, 2015); estos aminoácidos, además, funcionan como moléculas de señalización celular, reguladores de la expresión génica y de la fosforilación de proteínas, son precursores en la síntesis de hormonas y algunos de sus metabolitos son: CO₂, óxido nítrico, urea, ácido úrico, poliaminas y sustancias nitrogenadas de bajo peso molecular (Wu, 2009). Se han estudiado las concentraciones de aminoácidos para el diagnóstico de diversas enfermedades y su participación en la fisiopatología; entre estas se encuentran trastornos del crecimiento, anormalidades en el metabolismo de los aminoácidos o desnutrición (Alejandre *et al*, 1981; Akiyama *et al*, 2014), y enfermedades neurológicas (Jiménez *et al*, 2012). En cuanto a la posible utilidad de los aminoácidos como biomarcadores en el TCE en niños, se tienen los antecedentes de que en los niños que sufren un TCE grave están incrementadas las concentraciones de aminoácidos excitadores (glicina y glutamato) en líquido cefalorraquídeo (Ruppel *et al*, 2001; Robertson *et al*, 2001), estos resultados también se observaron por espectroscopía por resonancia magnética de protón en niños con TCE comparados contra niños sin TCE (Ashwal *et al*, 2004). A pesar de las investigaciones existentes aun hacen falta nuevas propuestas para determinar la relevancia de los aminoácidos en el TCE.

En este estudio se incluyeron 33 pacientes de edades entre 0 y 18 años, distribución libre de ambos sexos, se tomaron datos antropométricos para el cálculo del índice de masa corporal. Se determinó la concentración en μM de 7 aminoácidos plasmáticos (Tabla 11), los cuales se seleccionaron con base en el marco teórico por su participación en los procesos fisiopatológicos del TCE. En la búsqueda bibliográfica no se encontraron trabajos realizados con esta técnica ni que su objetivo fuera determinar la concentración plasmática de aminoácidos en niños aparentemente sanos (sin alteraciones neurológicas o aminoacidopatías) de población mexicana, a excepción de un artículo publicado en 1981 por Alejandre y colaboradores, donde se determinó la concentración de aminoácidos libres en plasma, por cromatografía en columnas de resina, de niños que fueron sometidos a cirugía electiva (Alejandre *et al*, 1981).

En el presente estudio los sujetos se separaron por grupo etario para determinar si existía alguna diferencia, en la concentración plasmática de aminoácidos, entre ellos (Tabla 14). Se encontró diferencia significativa para el glutamato ($p=0.000$) y el aspartato ($p=0.002$), donde se observó una disminución gradual de la concentración plasmática conforme aumenta la edad por grupo. No se encontró diferencia significativa por grupo etario en los aminoácidos restantes. Este resultado es similar al reportado por Alexandre y colaboradores, donde incluyeron a 30 niños, de entre 1 y 180 meses de edad, que fueron distribuidos en 3 grupos (lactantes, preescolares y escolares), estudiaron 14 aminoácidos plasmáticos y encontraron que las concentraciones de ácido glutámico tienen una tendencia a disminuir con la edad (Alexandre *et al*, 1981).

En 1997 Lepage y colaboradores estudiaron la relación existente entre concentración de aminoácidos plasmáticos y edad en niños canadienses, de 0 a 18 años de edad, e identificaron tres tendencias en la concentración de aminoácidos: a) los que disminuyen durante los primeros años de vida y luego incrementan hasta estabilizarse a los 18 años de edad (alanina, arginina, asparagina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, treonina y tirosina); b) los que se incrementan constantemente durante las etapas del crecimiento (cisteína, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, triptófano y valina); y c) los que no entran en cualquiera de los dos perfiles anteriores (ácido glutámico y ácido aspártico disminuyen conforme aumenta la edad; citrulina presenta dos picos de incremento: de los 0 a los 3 años y de los 13 a los 15 años; serina y taurina presentan una reducción inicial y posteriormente incrementan a una concentración estable) (Lepage *et al*, 1997). En este estudio se observó que la concentración de aminoácidos incluidos tiende a variar de forma similar a los perfiles reportados por Lepage y colaboradores, es decir, se encontró el mismo comportamiento para aspartato y glutamato (reducción de la concentración a mayor edad), glicina (presenta un incremento constante), citrulina (dos periodos de incremento), taurina

(aumento de la concentración y posterior estabilización) y arginina (aumento gradual conforme la edad).

En 2011 Yi y colaboradores determinaron la concentración de aminoácidos plasmáticos en 108 niños, de nacionalidad china, sanos, de entre 0 y 5 años y, encontraron que el grupo de 1 a 5 años presentó niveles más altos de citrulina, valina, fenilalanina e isoleucina, pero más bajos de aspartato, glutamato, serina, alanina, metionina y triptófano, comparados con el grupo de 0 a 1 año (Yi *et al*, 2011). Los resultados observados en este trabajo son similares a lo reportado por Yi y colaboradores, en lo referente a glutamato, el aspartato y la citrulina. Akiyama y colaboradores reportaron variaciones de las concentraciones de los aminoácidos plasmáticos, en relación con la edad, que se asemejan con los trabajos discutidos y que cumplen con los criterios establecidos por Lepage (Akiyama *et al*, 2014).

Con respecto al género y las concentraciones de aminoácidos plasmáticos estudiados en este trabajo (gráfica 4), únicamente se encontró una mayor concentración de glicina y taurina en las mujeres, sin variaciones significativas en los demás aminoácidos. Alejandre y colaboradores concluyeron que antes de la pubertad no existe diferencia en la concentración de los aminoácidos (que ellos estudiaron) con dependencia del género, pero después de la pubertad hay una diferencia por género que se atribuye a la variación en masa muscular y a las demandas tisulares por el proceso de crecimiento (Alejandre *et al*, 1981). En este punto las observaciones realizadas por diferentes grupos de investigación se vuelven diversas. Méndez y colaboradores reportaron que las concentraciones de aminoácidos varían con la edad, pero no con el sexo, medidos por cromatografía de gases-espectrometría de masas (Méndez *et al*, 2013). En el estudio realizado por Kouchikawa y colaboradores, para determinar la concentración plasmática de aminoácidos en sujetos adultos (23 a 88 años), encontraron que algunos aminoácidos incrementan y otros disminuyen en relación con la edad y al género de los sujetos (Kouchikawa *et al*, 2012). Yi y colaboradores también encontraron que

algunos aminoácidos presentan concentración mayor en los hombres que en las mujeres y otros se presentan en mayor concentración en mujeres con relación a los hombres (Yi *et al*, 2011). Chih-Kuang y colaboradores encontraron que las concentraciones de muchos aminoácidos, en sujetos adultos, están influenciadas por el género, en contraste con los reportes en niños donde son pocos los aminoácidos que varían de forma significativa con el género y que la mayoría varían de acuerdo con la edad del paciente (Chih-Kuang *et al*, 2002).

Las variaciones encontradas por género pueden estar relacionadas a la diferencia de las demandas metabólicas y regulación endócrina propias de cada grupo, diferencias genéticas o la metodología empleada para la cuantificación de los aminoácidos. El punto crucial donde parece existir la diferencia por género es el inicio de la pubertad (Alejandre *et al*, 1981; Chih-Kuang *et al*, 2002); sin embargo, queda claro que uno de los factores más importantes en el estudio de la cuantificación de aminoácidos plasmáticos en población pediátrica, demostrado por este estudio y por los previamente reportados, es la edad del paciente.

Con respecto a la concentración de aminoácidos plasmáticos y el índice de masa corporal (gráfica 5), hasta la fecha son pocos los estudios que han relacionado estas variables en sujetos adultos y no se encontraron publicaciones que se centraran en población pediátrica. Los resultados obtenidos en este estudio mostraron una mayor concentración de aspartato y de taurina entre los sujetos con sobrepeso y obesidad, mientras que la glicina se redujo notoriamente en estos mismos sujetos; también se observó tendencia a la disminución de la citrulina en sujetos obesos y de la arginina en sujetos con bajo peso. El incremento de aspartato plasmático en el sobrepeso y la obesidad ya se ha reportado en sujetos adultos y se ha relacionado con resistencia a la insulina (Seibert *et al*, 2015). Guevara-Cruz y colaboradores reportaron recientemente un estudio realizado en adultos jóvenes mexicanos de 19 ± 2 años, donde encontraron que la concentración de aspartato fue mayor en pacientes con sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina (Guevara-Cruz *et al*,

2018). Aunque todavía no se conoce la causa exacta de esta elevación, se piensa que podría estar involucrada con mecanismos para favorecer la proliferación celular (Sullivan *et al*, 2015).

Guevara-Cruz y colaboradores construyeron dos perfiles con base en las alteraciones de los aminoácidos plasmáticos, y se encontró que el primer perfil está conformado por los sujetos con sobrepeso y obesidad y el segundo perfil por los pacientes con resistencia en la insulina. En estos perfiles se observa que comparten el incremento de las concentraciones plasmáticas de aspartato, alanina, prolina y tirosina, además de la reducción en la concentración de glicina (Guevara-Cruz *et al*, 2018). Lo observado con la glicina también se reportó en pacientes adultos por Seibert (Seibert *et al*, 2015). Cabe destacar que este trabajo completa las observaciones realizadas en otras investigaciones y se demuestra que las variaciones de las concentraciones de aspartato y glicina en relación con el sobrepeso y la obesidad se mantienen constantes desde la infancia hasta la adultez, lo que podría indicar que estos aminoácidos están directamente involucrados en la regulación metabólica de la glucosa a lo largo de la vida del ser humano. La glicina se correlaciona negativamente con la obesidad y la resistencia a la insulina, es decir, en estos eventos la concentración de glicina plasmática disminuye; también se ha observado que las dietas con glicina suplementaria incrementan la secreción de insulina, reducen la inflamación sistémica y mejoran la tolerancia a la glucosa (Yan-Do y MacDonald, 2017).

Las concentraciones de glutamato no presentaron variaciones con respecto al índice de masa corporal. Aunque se ha comentado que el tipo de alimentación o de estado nutricional puede afectar las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos, las concentraciones de glutamato permanecen constantes, como lo observó Tovar y colaboradores, al comparar, en población de adultos mexicanos, las dietas rurales y las urbanas (Tovar *et al*, 1996). Por su parte, López y colaboradores encontraron que el principal modificador de las dietas rurales y

urbanas, en población mexicana, es la cantidad de ingesta de proteína animal, donde se observó una mayor concentración de aminoácidos de cadena ramificada y aromáticos (López *et al*, 2015). Otro factor que mantiene constantes las concentraciones de glutamato en plasma es su metabolismo. El glutamato que se ingiere con la dieta es metabolizado por el enterocito y el 96 % es removido por la circulación esplácnica, lo que permite que los niveles de glutamato circulante en plasma no se modifiquen con la dieta (Brosnan y Brosnan, 2013).

No se obtuvo la concentración de GABA, una posibilidad de la falta de detección es porque las cantidades de GABA pueden estar por debajo del límite de la detección de la técnica de HPLC empleada. Los parámetros correspondientes a los elementos bioquímicos, no aminoacídicos, se encontraron en rangos de valores normales para la población estudiada.

El estudio de los aminoácidos abre una nueva puerta en el abordaje del paciente con TCE, por lo que este trabajo resulta de gran relevancia al tener dos aportaciones; primero, establecer los niveles basales de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos que pudieran tener un papel en los procesos fisiopatológicos del TCE y, en segundo lugar, se observa que algunos aminoácidos están involucrados en otras patologías que, a pesar de no estar manifiestas al momento del TCE, se encuentran en estado latente y modificarán la condición del paciente.

Este trabajo resalta las condiciones que rodean al paciente pediátrico con TCE, y que deben de ser tomadas en cuenta al momento de su abordaje clínico, desde las características demográficas, los mecanismos de lesión, los criterios diagnósticos, los apoyos de laboratorio y gabinete, el tratamiento inicial no farmacológico y el farmacológico y las posibles complicaciones. Las comprensiones de estas variables y los eventos fisiopatológicos involucrados, como son los cambios en las

concentraciones de los aminoácidos, pueden ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes con TCE.

9.5 Limitaciones del estudio

Las limitaciones en este estudio fueron dadas por dos factores. El error aleatorio relacionado con el tamaño de la muestra que imposibilitó el poder realizar un análisis estadístico multivariado, con la finalidad de determinar las variables que representan el mayor impacto sobre los pacientes con TCE y el error sistemático que involucró las dificultades para la búsqueda e identificación de los expedientes clínicos que, por procesos institucionales y legales, impidió la recuperación de aquellos con desenlace mortal, así como de los que fueron dados de baja del archivo clínico.

10. CONCLUSIONES

El TCE en la edad pediátrica es una patología que se ubica entre las primeras causas de morbimortalidad a nivel mundial. Es evidente la escasez de literatura científica internacional y nacional que se ocupe del estudio de los factores epidemiológicos y clínicos que rodean a los pacientes con este padecimiento y más escasos son los estudios que abordan las propuestas de posibles biomarcadores de diagnóstico y pronóstico dirigidos a los pacientes con este evento neurológico. Los resultados encontrados en este trabajo contribuyen al entendimiento de los factores involucrados en la fisiopatología de los pacientes con TCE en edades pediátricas y en especial en la población mexicana.

La edad es un factor asociado al desenlace o pronóstico de los pacientes, porque involucra un sistema nervioso que aún no está desarrollado y que continúa formando diversas conexiones neuronales que se pueden ver afectadas por las interrupciones del flujo sanguíneo, inflamación, trastornos metabólicos, entre otros

eventos, que se presentan posterior a un TCE. Los grupos de neonatos, lactantes y escolares presentan la mayor incidencia de TCE y está asociada con una mayor prevalencia de TCE moderado y grave. El género del paciente no está asociado con la incidencia.

Las caídas son el principal mecanismo de lesión que ocasiona el TCE en población pediátrica; sin embargo, los accidentes automovilísticos son los que se relacionan con el grado de severidad en los grupos de mayor edad, incrementando la presencia de TCE grave. Las modificaciones en los reglamentos de tránsito podrían incidir directamente en la disminución de la frecuencia y gravedad del TCE.

Se deben de considerar las condiciones clínicas del paciente al momento de su evaluación inicial, teniendo en cuenta que estas pueden determinar el diagnóstico y el pronóstico del mismo; por ejemplo, la pérdida del estado de conciencia mayor a un minuto implica un TCE moderado a grave, al igual que las alteraciones mentales y la presencia de déficit neurológico, inclusive, en pacientes con TCE aparentemente leve. Así mismo, el estado epiléptico al ingreso se encuentra relacionado directamente con el trauma moderado y grave. Es necesaria la capacitación adecuada en los grupos de paramédicos y médicos de urgencias que atienden inicialmente a estos pacientes para la identificación de signos tempranos de mal pronóstico.

Los estudios de gabinete que apoyan el diagnóstico, como el EEG, deben ser considerados en todos los pacientes con TCE por el riesgo de desarrollo de convulsiones postraumáticas tardías o la aparición de un foco irritativo que desencadene epilepsia crónica. Los estudios tomográficos deben de ser empleados únicamente en aquellos pacientes que cumplen criterios específicos, considerando los posibles riesgos inherentes del estudio; la TAC es un estudio diagnóstico, pero no predictor.

Las concentraciones elevadas de glucosa y lactato en suero están relacionadas con la presencia de TCE grave y un peor pronóstico. Estas mediciones de forma rutinaria pueden funcionar como una guía en el manejo del paciente con TCE.

La duración de la estancia hospitalaria está relacionada con el grado de severidad, lo cual incrementa los costos de atención y el riesgo de desarrollo de complicaciones en todos los grados de severidad. La identificación de factores pronósticos puede disminuir los tiempos de hospitalización.

Los pacientes con TCE grave tienden a desarrollar afecciones secundarias no neurológicas como problemas respiratorios, cardiacos, endócrinos y hematológicos.

Además en esta población se observó que las concentraciones de aminoácidos varían dependiendo de la edad y el índice de masa corporal, más no del género (antes de la pubertad), se determinó que los aminoácidos juegan un papel fisiológico importante durante el desarrollo cerebral y podrían estar relacionados con los procesos fisiopatológicos del TCE; por lo tanto, para que puedan ser empleados como posibles biomarcadores de TCE en población pediátrica es necesario considerar los niveles basales de la concentración plasmática de aminoácidos por grupo etario, índice de masa corporal y género del paciente.

Durante la evaluación de los procesos patológicos, la ausencia de manifestaciones clínicas retrasa el diagnóstico del paciente de forma importante, por lo que el uso de herramientas, como las pruebas de laboratorio, permiten un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y preciso, que se refleja en una mejora de los resultados clínicos obtenidos y una reducción de costos por atención médica. En este sentido, el estudio de posibles biomarcadores para el TCE en población pediátrica toma mucha importancia, por lo que los resultados obtenidos en este trabajo son relevantes en este campo.

11. PERSPECTIVAS

El presente estudio permite identificar un problema de salud latente en la población pediátrica que necesita ser abordado de forma más rigurosa, para poder tener una herramienta de diagnóstico y pronóstico confiable ante un TCE. La utilidad de los aminoácidos como posibles biomarcadores debe ser evaluada en el contexto clínico para demostrar su funcionalidad. Es necesario revisar los protocolos actuales del tratamiento farmacológico tomando en cuenta la fisiopatología del trauma para unificar objetivos terapéuticos y al mismo tiempo realizar investigaciones sobre interacciones medicamentosas y el impacto de la farmacoeconomía en el TCE. El desarrollo de enfermedades no neurológicas, como consecuencia directa del TCE, es un factor agravante de las condiciones del paciente a corto y largo plazo, que requiere de nuevas investigaciones para su mejor entendimiento.

12. ANEXOS

12.1. Anexo 1. Resumen de candidatos a biomarcadores en traumatismo craneoencefálico.

Anexo 1. Candidatos a biomarcadores en traumatismo craneoencefálico.					
No.	SÍMBOLO	NOMBRE POR SUS SIGLAS	SUJETOS (ECG)	MUESTRA	HALLAZGOS
1	GFAP	GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN	59 HUMANOS (≤8)	SUERO	<p>Los niveles máximos de GFAP se incrementaron en 58 de 59 pacientes.</p> <p>Los pacientes con resultados no favorables tuvieron los valores máximos de GFAP significativamente mayores, en la fase aguda, comparados con los pacientes con resultados favorables.</p>
2	S100 B	S100 CALCIUM-BINDING PROTEIN B	102 HUMANOS (≤8)	SUERO	<p>La concentración de suero inicial de S100B fue correlacionada con la severidad en la admisión clínica (ECG) y las neuroimágenes (clasificación de Marshall).</p> <p>Los pacientes con incremento mayor a 3 veces de los niveles de S100B, en suero, empeoraron en el primer mes de supervivencia.</p>

3	UCHL1	UBIQUITIN CARBOXYL- TERMINAL ESTERASE L1	41 HUMANOS (≤8)	LCR	Los niveles de UCHL1 en LCR fueron elevados significativamente en cada punto de tiempo después de la lesión, en comparación con los controles no lesionados.
4	ENO2, NSE	ENOLASE 2(GAMMA, NEURONAL)	169 HUMANOS	SUERO	Los niveles de NSE fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron 30 días después del trauma. Hubo una correlación negativa significativa entre los niveles de NSE en suero y las puntuaciones de la ECG.
5	SPTAN 1 (SBDP)	SPECTRIN, ALPHA, NON- ERYTHROCYTIC 1 (ALPHA- FODRIN)	40 HUMANOS (≤8)	LCR	Los niveles de espectrina fueron significativamente mayores en los pacientes con TCE comparados con los controles en todos los puntos de tiempo post TCE.
6	MBP	MYELIN BASIC PROTEIN	152 HUMANOS (≤8-15)	SUERO	Las concentraciones iniciales de MBP se correlacionaron con los resultados en sujetos ≤4 años de edad.
7	MAPT, TAU	MICROTUBULE- ASSOCIATED PROTEIN TAU	28 HUMANOS (≤8)	LCR	24 horas posteriores al TCE severo, los niveles de TAU proteolíticamente escindidos se elevaron 40,000 veces en LCR, en comparación con los pacientes

					controles. Los niveles de TAU iniciales fueron asociados con resultados deficientes.
8	FABP7, BFABP	FATTY-ACID-BINDING PROTEIN 7, BRAIN	130 HUMANOS (<13)	SUERO	Los niveles de BFABP incrementaron 68% en los pacientes con TCE.
9	HSPDI, HSP60	HEAT SHOCK 60KDA PROTEIN 1	34 HUMANOS	LCR	El incremento de la concentración de HSP60 se asoció con incremento en el daño. El nivel pico de HSP60 en LCR ocurrió tempranamente.
10	HSPA4, HSP70	HEAT SHOCK 70KDA PROTEIN 4	20 HUMANOS (3-8)	SUERO	La concentración promedio de HSP70 en suero se incrementó significativamente en TCE. Hubo una correlación significativa entre las concentraciones de suero inicial de HSP70 y los resultados fatales.
11	HMOX1, HO-1	HEME OXYGENASE (DECYCLING) 1	48 HUMANOS	LCR	El incremento de las concentraciones de HO-1 en LCR ocurrieron después del TCE. Éste incremento estuvo asociado con la severidad del daño y los resultados neurológicos no favorables.
12	CCS, CYC	CYTOCHROME C, SOMATIC	9 HUMANOS (≤8)	LCR	El CYC se libera en LCR después del TCE. Esto indica que tanto los patrones necróticos como

					apoptóticos, de muerte celular, se producen después de un TCE humano severo.
13	BCL-2	B-CELL CLL/LIMPHOMA 2	23 HUMANOS (3-8)	LCR	La concentración de BCL-2 en LCR se incrementó en pacientes con TCE. EL BCL-2 se incrementó en pacientes que sobrevivieron con respecto a aquellos que murieron.
14	IL6	INTERLEUKIN-6 (INTERFERON, BETA 2)	28 HUMANOS (≤8)	SUERO	Se observaron niveles altos de IL en suero de pacientes con TCE. En pacientes politraumatizados con TCE, los niveles de IL6 en suero fueron incapaces de diferenciarse entre dos grupos.
15	APOE	APOLIPOPROTEIN E	27 HUMANOS (<8)	LCR	Las concentraciones en LCR de APOE fueron sustancialmente más bajas en pacientes con TCE severo. Pero no hubo correlación entre las concentraciones de APOE en LCR y daño severo o resultados clínicos.
16	ABPP	AMYLOID BETA (A4) PRECURSOR PROTEIN	28 HUMANOS (<8)	LCR	Se observó un aumento gradual significativo en el LCR ventricular de ABPP. El nivel de ABPP en plasma se mantuvo sin

					cambios después de la lesión.
17	NGF	NERVE GROWTH FACTOR (BETA POLYPEPTIDE)	27 HUMANOS (≤ 8)	LCR	La concentración de NGF temprana se correlacionó significativamente con la severidad del TCE. En niños con TCE severo hubo un incremento considerable en las concentraciones de NGF en LCR con 2 horas de daño.
18	CRP	C-REACTIVE PROTEIN, PENTRAXIN-RELATED	11 HUMANOS (≤ 8)	LCR/SUERO	La concentración de CRP se encontró significativamente mayor que en los controles en todos los puntos de tiempo cuando fueron obtenidas las muestras de LCR y suero.
19	ADM	ADRENOMEDULLIN	21 HUMANOS (< 8)	LCR	La concentración de adrenomedullin se incrementó marcadamente en LCR de infantes y niños posterior a un TCE severo.
20	CP	CERULOPLASMIN (FERROXIDASE)	39 HUMANOS (≤ 8)	SUERO	Los niveles de CP, en suero, incrementaron significativamente como en función de tiempo, comparados con los niveles medidos en voluntarios sanos.
21	CHI3L1, YKL40	CHITINASE 3-LIKE 1(CARTILAGE GLYCOPROTEIN-39)	20 HUMANOS (≤ 8)	LCR	Los niveles de YKL40 se elevaron significativamente después del primer día de

					TCE, mostrando un pico el día 4 postTCE.
22	CASP9	CASPASE-9, APOPTOSIS-RELATED CYSTEINE PEPTIDASE	9 HUMANOS (≤8)	LCR	La CASP9 activa estuvo presente en LCR de pacientes con TCE severo.
23	BDKRB1	BRADYKININ RECEPTOR B1	RATÓN	CEREBRO	Los niveles de BDKRB1 estuvieron elevados después del daño. La inhibición de BDKRB1 protege a los ratones.
24	BDKRB2	BRADYKININ RECEPTOR B2	RATÓN	ANIMAL COMPLETO	Anatibant, un antagonista al receptor B2 de bradicinina, redujo la presión intracraneal después del TCE.
25	BECN	BECLIN-1, AUTHOPHAGY RELATED	RATÓN	CEREBRO	Los niveles de BECN incrementaron después del daño.
26	BMP6	BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 6	RATA	CEREBRO	El incremento en la expresión de BMP6 en astrogliá se observó 48 horas posterior al daño. La expresión de BMP6 en neuronas de hipocampo y corteza del hemisferio lesionado fueron reguladas hacia el alza 3 días posteriores al daño.
27	BDNF	BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR	RATA	CEREBRO	El TCE produce un rápido incremento en la expresión de los niveles de RNAm

					de BDNF en cerebro de rata.
28	CASP7	CASPASE-7, APOPTOSIS-RELATED CYSTEINE PEPTIDASE	RATA	CEREBRO	Se reportó un incremento en la expresión de CASP7 después del TCE.
29	AVEN	APOPTOSIS, CASPASE ACTIVATION INHIBITOR	RATA	CORAZÓN	Se encontró que AVEN fue expresado en cardiomiocitos de rata posterior a un TCE.
30	CNTFR	CILIARY NEUROTROPHIC FACTOR RECEPTOR	RATA	CEREBRO	La activación de CNTFR indujo daño.
31	AIMP1,EMAPII	AMINOACYL tRNA SYNTHETASE COMPLEX-INTERACTING MULTIFUNCTIONAL PROTEIN 1	RATA	CEREBRO/LCR/PLASMA	Los niveles de EMAPII se incrementaron posterior a un trauma cerebral penetrante.
32	NEFH, NFH	HYPERPHOSPHORYLATED NEUROFILAMENT, HEAVY POLYPEPTIDE	RATA	SUERO	Los niveles de NFH no fueron detectables en ratas normales, pero fueron detectados después de un TCE. Los niveles más altos fueron detectados después de un daño a médula espinal.
<p>ECG: Escala de Coma de Glasgow; TCE: traumatismo craneoencefálico; LCR: líquido cefalorraquídeo.</p> <p style="text-align: right;">Modificada de Feala <i>et al.</i>, 2013.</p>					

12.2. Anexo 2: Formato de recolección de datos

INVESTIGADOR:	FECHA DE REGISTRO (dd/mm/aa):	No. Sujeto
EXPEDIENTE No:	INICIALES DEL PACIENTE (NPM):	
DATOS GENERALES DEL PACIENTE		
Género: masculino femenino		
Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____	Nivel socio económico: 1 2 3 4 5 6 7 8	
Edad a la evaluación (aa-mm-dd): _____	Procedencia: _____	
Ocupación: estudiante trabajador		
Peso: _____ Kg	Talla: _____ cm	IMC: _____
Sitio donde ocurrió el traumatismo: 1. Casa 2. Escuela. 3. Calle 4. Otros 5. Desconocido		
Fecha y hora en que ocurrió el traumatismo craneoencefálico (dd/mm/aa) (hh:mm): _____		
Fecha y hora de atención médica pre hospitalaria (dd/mm/aa) (hh:mm): _____		
Fecha y hora de atención médica hospitalaria (INP) (dd/mm/aa) (hh:mm): _____		
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:		
1. Prematuro: 1. Sí 2. No		
2. Prenatales: 1. Sí 2. No		
3. Posnatales: 1. Sí 2. No		
Encefalitis: 1. Sí 2. No		
Meningitis: 1. Sí 2. No		
Parálisis cerebral: 1. Sí 2. No		
Tumor: 1. Sí 2. No		
Otros: 1. Sí Especificar: _____		
2. No		
4. Congénitos: 1. Sí 2. No		
Macrocefalia: 1. Sí 2. No		
Microcefalia: 1. Sí 2. No		
5. Hidrocefalia: 1. Sí 2. No		
6. Epilepsia: 1. Sí 2. No		
7. Sistema de derivación ventrículo-peritoneal: 1. Sí 2. No		
8. Trastornos metabólicos: 1. Sí 2. No		
9. Problemas del aprendizaje: 1. Sí 2. No		
10. Trastorno de la coagulación: 1. Sí 2. No Especificar: _____		
11. Otros: 1. Sí 2. No Especificar: _____		
REGISTRO REFERENTE AL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO (TCE)		
<i>Tipo de TCE:</i> 1.cerrado 2.penetrante 3.aplastamiento 4.exposición		
<i>Mecanismo de lesión:</i>		
1. Accidente vehicular: 1. Murió ocupante 2. Sin muertes 3. Uso de cinturón: 1. Sí 2. No		
2. Accidente peatonal: 1. Sí 2. No		
3. Accidente en bicicleta: 1. Sí 2. No 1. Con casco 2. Sin casco		
4. Caída: 1. Sí Altura: _____ mts 2. No		
5. Maltrato: 1. Sí 2. No		
6. Golpe de objeto en movimiento: 1. Sí 2. No		
7. Agresión de tercero: 1. Sí 2. No		
8. Desconocido: 1. Sí 2. No		
9. Otro: 1. Sí 2. No Especificar: _____		

Grado de TCE: 1.leve 2.moderado 3.severo Escala de Coma de Glasgow: 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Signos vitales (Al ingreso):
 Presión sanguínea: _____ mmHg Frecuencia cardíaca: _____ lpm Frecuencia respiratoria: _____ rpm
 SaO2: _____ Temp: °C _____

Irritabilidad:
 Amnesia postraumática: 1.presente 2.ausente
 Pérdida de la conciencia: 1.menos de 5 segundos 2.de 5 a 60 segundos 3.de 1 a 5 minutos 4.más de 5 minutos
 Cefalea postraumática: 1.sin dolor 2.leve 3.moderado 4.severo
 Vómito postraumático: 1.presente 2.ausente Cuantos: _____
 Cuanto tiempo después del trauma: _____ min

Mareo postraumático: 1.presente 2.ausente
 Alteración mental: 1.presente Especificar _____
 2.ausente

Hematoma sub-galeal: 1. Presente: 1. Parietal 2. Occipital 3. Temporal 4. Frontal. Tamaño _____ cm 2. Ausente
 Exploración neurológica: 1. Normal. 2. Anormal Especificar: _____
 Crisis convulsivas: 1. Si 1. Generalizada 2. Parcial 3. Estado epiléptico
 2. No

Signos de fractura de base de cráneo: 1.presente 2.ausente
 Fractura de cráneo palpable: 1.presente 2.ausente
 Déficit neurológico: 1.presente 2.ausente
 Presencia de otro trauma corporal importante: 1.presente 2.ausente _____
 Sospecha de intoxicación por alcohol o drogas: 1.presente 2.ausente
 Conducta diferente del niño con TCE observada por el cuidador:
 1.presente Cuál _____
 2.ausente

Periodo del día en que ocurrió el TCE: 1.día 2.noche
 Referencia posterior a la atención en urgencias: 1.casa 2.piso 3.terapia intensiva 4.terapia intermedia
 5.quirofano 6.defunción

VARIABLES BIOQUÍMICAS AL INICIO

Días	Parámetro	Días	Parámetro
_____	Glucosa en sangre: _____ mg/dl	_____	Plaquetas: _____
_____	Hemoglobina: _____ g/dl	_____	Creatinina: _____
_____	Leucocitos: _____ 10 ³ /uL	_____	INR: _____
_____	Tiempos de coagulación: _____ TP, _____ TTP,	_____	Na: _____
_____	Lactato (mas elevado): _____	_____	Mg: _____
_____	K: _____	_____	AST: _____
_____	Ca: _____		
_____	ALT: _____		

COMPLEMENTARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tomografía de cráneo (TAC): 1. Normal 2. Anormal 3. No se realizó 1. Fractura: 1. Hundida 2. Lineal 2. Edema 3. Hematoma epidural 4. Hematoma subdural 5. Hematoma intraparenquimatoso 6. Isquemia 7. Hemorragia subaracnoidea 8. Contusión hemorrágica 9. Hematoma subgaleal 11. Otros
 OBSERVACIONES: _____

Resonancia magnética (IRM): 1. Normal 2. Anormal 3. No se realizó 1. Fractura 2. Edema 3. Hematoma epidural 4. Hematoma subdural 5. Hematoma intraparenquimatoso 6. Isquemia 7. Hemorragia subaracnoidea 8. Contusión hemorrágica 9. Daño axonal difuso 10. Hematoma subgaleal 11. Otros
 OBSERVACIONES: _____

Electroencefalograma (EEG): 1. Normal 2. Anormal 3. No se realizó
 OBSERVACIONES: _____

OTROS: _____

Medición de presión intracraneana: 1. Si, PIC promedio _____ PPC promedio _____ 2. No

TERAPIA FARMACOLÓGICA EMPLEADA
 1. Presente 2. Ausente
 1. Ketorolaco 2. Paracetamol 3. Ibuprofeno 4. Dfh 5. Metamizol 6. Midazolam 7. Diazepam
 8. Buprenorfina 9. Vecuronio 10. Lidocaina 11. Tramadol 12. Dexametasona 13. Tiopental 14. Vitamina k
 15. Dopamina 16. Propofol 17. Metilprednisolona 18. Manitol 19. Soluciones Hipertónicas
 20. Norepinefrina 21. Fentanil 22. Antibiótico, Especificar: _____
 23. Otros Especificar: _____

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA
 1. Sí 2. No Especificar: _____

DESENLACE CLÍNICO

• Manejo neuroquirúrgico: 1. Presente 2. Ausente

• Días de estancia intrahospitalaria: 1. Menos de 1 día 2. De 1 a 2 días 3. De 3 a 7 días 4. Más de 7 días
 Días totales de estancia (con número): _____

• Intubación por más de 24 hrs: 1. No se intubo 2. Menos de 24 hrs 3. Más de 24 hrs

Desarrollo de afecciones secundarias: 1. Presente 2. Ausente

Hipotensión arterial: 1. Presente 2. Ausente
 Hipertensión arterial: 1. Presente 2. Ausente
 Hipoxemia: 1. Presente 2. Ausente
 Fiebre: 1. Presente 2. Ausente
 Hiperglucemia: 1. Presente 2. Ausente

Cardíacas: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No Día _____
 Pulmonares: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No
 Día _____
 Renales: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No Día _____
 Abdominales: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No
 Día _____
 Infecciosas: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No Día _____
 Neurológicas: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No
 Día _____
 Metabólicas: 1. Presente: especificar _____ 2. Ausente Día: _____ Resolución 1.Si 2.No Día _____

Buena recuperación al alta: 1. Presente 2. Ausente

• Diagnóstico de discapacidad al alta: 1. Presente 2. Ausente

Moderada: 1. Presente 2. Ausente Grave: 1. Presente 2. Ausente

Estado vegetativo al alta: 1. Presente 2. Ausente

• Defunción: 1. Presente 2. Ausente

Revisó: _____ Autorizó: _____
 Firma y Fecha Firma y Fecha

12.3. Anexo 3: Consentimiento y Asentimiento Informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le invita a participar en el proyecto de investigación intitulado “IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO EN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO”, cuyos responsables son el Dr. Eduardo Cazares Ramírez, Médico Adscrito al Servicio de Urgencias y la Dra. Liliana Carmona Aparicio, Investigadora del Laboratorio de Neuroquímica, del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Para qué se efectúa este estudio? Como es de su conocimiento, su paciente ha sufrido un golpe en la cabeza, descrito en el área médica como traumatismo craneoencefálico, lo que hace que se deba tomar una serie de medidas y medicamentos para evitar alguna complicación derivada de este golpe. Este estudio se realizará para conocer las posibles alteraciones que su hijo(a) presente como resultado del golpe, en tiempos específicos que serán indicados por el personal médico. Al conocer estos datos se podría dar un tratamiento más eficaz.

¿En qué consiste el estudio? **Se le tomarán 9 muestras de sangre de su brazo con un volumen de 2 mililitros cada una, todas a lo largo de 1 mes (al finalizar el mes se habrán extraído 18 mililitros en total). Desde la primera toma de sangre se le colocará un dispositivo (catéter) en el brazo para poder extraer la sangre sin ocasionarle mucha molestia y evitar así más piquetes se le dará un solo piquete para colocar el dispositivo, poniéndole anestesia en la piel para disminuir las molestias, previamente se colocará un parche en la zona del piquete, que disminuirá la molestia. La toma de sangre se realizará cada hora durante las primeras 3 horas, después se le van a tomar a las 6 horas, a las 12 horas y a las 24 horas de haber sufrido el golpe. El día que se dé de alta a su paciente, se le retirará el dispositivo de su brazo. Durante los siguientes 30 días estaremos en comunicación con usted y su paciente para revisar los cambios y mejorías que vaya teniendo. Será necesario que lo traiga al Instituto nuevamente en los días 7, 14 y 30, después de que se golpeó la cabeza, para revisar su estado de salud y volver a tomar una muestra de sangre de su brazo, nuevamente con anestesia en la piel. De la muestra sanguínea de su paciente, se medirá la presencia de unas sustancias químicas especiales llamadas “aminoácidos” que están en nuestro cuerpo y que se encargan de regular diferentes funciones y pueden ser indicadores de alguna lesión a nivel de su cabeza (sistema nervioso central). En el transcurso del segundo mes, continuaremos en comunicación con usted y su paciente, usted podrá comunicarse con algún miembro del equipo de trabajo que participa en este estudio, en caso de que lo considere necesario o tenga alguna pregunta; al finalizar el segundo mes se le realizará una última evaluación clínica para comprobar el estado de salud de su paciente y ya NO se le tomará sangre.**

¿Qué riesgos puede presentar mi hijo(a) al tomarle la sangre? La toma de sangre se realiza con una punción de una vena del brazo (procedimiento que se llama “flebotomía”), se considera un procedimiento con riesgo mínimo,

donde los eventos que se pueden presentar son el dolor, el malestar o la formación de moretones en el sitio del piquete, todos estos eventos son pasajeros y se quitan por si solos, puede además llegar a presentarse infección pero para evitar esta situación se tomarán medidas de prevención como lo es la asepsia. Con la finalidad de reducir el dolor ocasionado por el procedimiento siempre se utilizará anestesia en la piel, mediante el uso de parches “Emla”.

Exactamente, ¿Cómo utilizarán la muestra de mi hijo(a)?, En forma específica, para este estudio, de la sangre donada por su paciente extraeremos el plasma sanguíneo y cuantificaremos por métodos analíticos las sustancias químicas denominadas, aminoácidos en el cuerpo de su paciente.

Estos procedimientos se realizarán, como se comentó anteriormente, en distintos tiempos después de atender el golpe en la cabeza que sufrió su hijo(a).

¿Quiénes pueden participar en el estudio?, Todos los pacientes que tengan diagnóstico de trauma craneoencefálico cuyo tratamiento establecido por el médico tratante sea de forma consecutiva, con una duración del seguimiento de 30 días.

¿Qué beneficio puedo esperar?, Los médicos de su paciente podrían dar un tratamiento más específico para el padecimiento. Los resultados generados por este estudio ampliarán el campo de conocimiento sobre el trauma craneoencefálico y su tratamiento y permitirá establecer si alguna de las sustancias químicas cuantificadas en plasma, que se estudian en esta investigación, presentan una alteración que se pueda asociar a la evolución del paciente, después del trauma craneoencefálico.

¿Qué efectos indeseables puede presentar mi hijo(a) al participar en el estudio?, Existe un riesgo mínimo. En el sitio de punción podría tener dolor o un moretón.

¿A quién debo de llamar en caso de tener preguntas?, Si tiene dudas sobre cualquier cosa relacionada con el proyecto de investigación puede comunicarse con Dr. Eduardo Cazares Ramírez y a la Dra. Liliana Carmona Aparicio, al teléfono 10840900 ext. 1153 o 1425.

¿Quién pagará el costo del estudio?, Todos los estudios que normalmente le realizan a su hijo usted los deberá de pagar, así como otros cargos por concepto de hospitalización y medicamentos. Las muestras de laboratorio adicionales, así como todos los procedimientos involucrados para la realización del proyecto se cubrirán por medio de subsidios federales y por entidades financiadoras de investigación como el CONACYT.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?, La participación es totalmente voluntaria, por lo que no se encuentra obligado(a) a aceptar que su hijo(a) participe, lo anterior implica que a su paciente no se le negará la atención que requiera.

¿Quiénes van a tener información de los datos y estudios que se le realicen a mi hijo(a)?, Únicamente los investigadores podrán tener acceso a la información derivada del estudio, por lo que la información será estrictamente confidencial.

¿Qué realizarán con las muestras biológicas cuando termine el estudio en caso de que aún existan?, La sangre total y el plasma que exista después de finalizada la investigación será destruido.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?, En el momento que contemos con resultados se le hará de su conocimiento y los podrá solicitar y pedir que le sean explicados en cualquier momento.

Al firmar la presente acepto que:

- a) He leído este formato de consentimiento
- b) He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas
- c) Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria
- d) Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio
- e) Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio

Nombre del padre

Fecha

Nombre de la madre

Fecha

En su caso nombre del (la) Tutor(a)

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

Fecha

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección

Relación que tiene con el (la) voluntario(a): _____

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección

Relación que tiene con el (la) voluntario(a) _____

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

CARTA DE ASENTIMIENTO

Hola te invitamos a participar como voluntario en un trabajo científico llamado "IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE ORIGEN AMINOACÍDICO EN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO", cuyos responsables son el Dr. Eduardo Cazares Ramírez, Médico Adscrito al Servicio de Urgencias y la Dra. Liliana Carmona Aparicio, Investigadora del Laboratorio de Neuroquímica del Instituto Nacional de Pediatría.

El fin de este trabajo es investigar que sucede en las sustancias químicas de tu sangre, en tiempos específicos que serán indicados por el personal médico, cuando haz sufrido un golpe en la cabeza, descrito en el área médica como trauma craneoencefálico, lo que hace que debas tomar una serie de medidas y medicamentos para evitar alguna complicación derivada de este golpe. Al conocer estos datos se podría darte un tratamiento más específico. Para que hagamos este trabajo nos interesa que participes donando una cantidad de sangre adicional a la que te toman para otras pruebas que te hacen de manera rutinaria (de las cuáles serán 9 tomas a lo largo de un mes). La cantidad de sangre que nos darás no pasará de una cucharada sopera. Tu participación la decides tú no es obligatoria y si dices "no quiero" seguirás con tus consultas de manera normal, pero nos daría gusto que nos ayudaras a aportar mayor conocimiento sobre tu condición patológica.

Si decides participar, nosotros te avisaremos cuando tengamos resultados y con mucho gusto te explicaremos todo lo que encontremos en el momento que quieras, solo necesitas decirle a tu médico tratante: "Doctor quiero conocer los resultados que se hicieron con la muestra que doné". De antemano gracias por leer esto.

Nombre del Interesado

En su caso nombre del (la) Tutor(a)

Fecha

Nombre/firma de la persona que
conduce la revisión del asentimiento

Fecha

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdel-Dayem HM, Abu-Judeh H, Kumar M, Atay S, Naddaf S, El-Zeftawy H, Luo JQ. SPECT brain perfusion abnormalities in mild or moderate traumatic brain injury. Clin Nucl Med. 1998 May;23(5):309-17.
2. Adelson PD, Pineda J, Bell MJ, Abend NS, Berger RP, Giza CC, Hotz G, Wainwright MS; Pediatric TBI Demographics and Clinical Assessment Working Group. Common data elements for pediatric traumatic brain injury: recommendations from the working group on demographics and clinical assessment. J Neurotrauma. 2012 Mar 1;29(4):639-53.
3. Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER. Biofluid biomarkers of traumatic brain injury. Brain Inj. 2017;31(9):1195-1203.
4. Aguilar-Girón, Magda Verónica del Rocío. Caracterización clínica, demográfica y terapéutica de la población pediátrica, con traumatismo craneoencefálico [Tesis]. Instituto Nacional de Pediatría; 2014.
5. Agrawal S, Branco RG. Neuroprotective measures in children with traumatic brain injury. World J Crit Care Med. 2016 Feb 4;5(1):36-46.
6. Aispuro G. Traumatismo craneoencefálico grave en el paciente pediátrico, factores pronósticos de mortalidad. Medicina Universitaria 2008; 10 (38); 16-21.
7. Akiyama T, Kobayashi K, Higashikage A, Sato J, Yoshinaga H. CSF/plasma ratios of amino acids: reference data and transports in children. Brain Dev. 2014 Jan;36(1):3-9.

8. Alejandro I, Benítez S, Cuéllar A, Guízar-Vázquez J, Frenk S. La concentración plasmática de aminoácidos libres en niños normales. *Gac Med Mex.* 1981; 117:58-61.
9. Alted LE, Bermejo AS, Chico FM. Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. *Med. Intensiva.* 2009; 33(1):16-30.
10. American Academy of Pediatrics. The Management of Minor Closed Head Injury in Children, Committee on Quality Improvement PEDIATRICS. 1999; Vol. 104 No. 6. 1407:1415.
11. Andelic N, Bautz-Holter E, Ronning P, Olafsen K, Sigurdardottir S, Schanke A-K, et al. Does an early onset and continuous chain of rehabilitation improve the long-term functional outcome of patients with severe traumatic brain injury? *J Neurotrauma.* 2012; Jan 1;29(1):66-74.
12. Anderson V, Catroppa C, Morse S, Haritou F, Rosenfeld J. Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics.* 2005; Dec;116(6):1374-82.
13. Annegers JF, Grabow JD, Groober RV, Laws ER Jr, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head injury: A population study. *Neurology* 1980; 30:683-9.
14. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Feb 15;57(2):82-93.
15. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, Serna T, Osterdock R, Gross M, Kido D. Proton MR spectroscopy detected glutamate/glutamine is increased in children with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004 Nov;21(11):1539-52.

16. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *ClinPharmacolTher.* 2001; 69(3):89-95.
17. Ávila-Burgos L, Ventura-Alfaro C, Barroso-Quiab A, Aracena-Genao B, Cahuana-Hurtado L, Serván-Mori E, Franco-Marina F, Cervantes-Trejo A, Rivera-Peña G. Las lesiones por causa externa en México. Lecciones aprendidas y desafíos para el Sistema Nacional de Salud. Ciudad de México/Cuernavaca(MX): Instituto Nacional de Salud Pública; 2010. (Perspectivas en Salud Pública, Sistemas de Salud).
18. Balofsky A, George J, Papadakos P. Neuropulmonology. *Handb Clin Neurol.* 2017;140:33-48.
19. Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick MH, Wells RG, Walsh-Kelly CM. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury. *AcadEmerg Med.* 2005;12(8):732-8.
20. Barges CJ, et al. Plasma taurine as a predictor of poor outcome in patients with mild neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery.* 2013;119(4):1021-1027.
21. Base de datos de mortalidad 1998-2011 (principales causas de muerte con Lista Mexicana). México: DGIS, 2012b. Disponible en línea en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/cubos.html> (consultado en enero de 2014).
22. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul;79(7):753-9.

23. Bejarano M. Traumatismo craneoencefálico en niños: relación entre los hallazgos tomográficos y el pronóstico. *Revista especializada médico-quirúrgica*. 2008; 13 (2): 60-68.
24. Bell MJ, Adelson PD, Hutchison JS, Kochanek PM, Tasker RC, Vavilala MS, Beers SR, Fabio A, Kelsey SF, Wisniewski SR; Multiple Medical Therapies for Pediatric Traumatic Brain Injury Workgroup. Differences in medical therapy goals for children with severe traumatic brain injury-an international study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Oct;14(8):811-8.
25. Benito FJ. Traumatismo craneoencefálico en la infancia. *Rev. Pediatr. Aten. Primaria*. 2007; Vol 9, supl 2. 39-47.
26. Benveniste H. Glutamate, Microdialysis, and Cerebral Ischemia. Lost in Translation? *Anesthesiology*. 2009; 110:422–425.
27. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*. 2005; 103:61–68.
28. Berger RP, Hayes RL, Richichi R, Beers SR, Wang KK. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and alphaII-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI. *J. Neurotrauma*. 2012; 29,162–167.
29. Berger RP. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(4):315-33.

30. Berthet C, Xin L, Buscemi L, Benakis C, Gruetter R, Hirt L, et al. J Cereb Blood Flow Metab. Non-invasive diagnostic biomarkers for estimating the onset time of permanent cerebral ischemia. 2014:1-8.
31. Biegon A, Fry PA, Paden CM, Alexandrovich A, Tsenter J, Shohami E. Dynamic changes in N-methyl-D-aspartate receptors after closed head injury in mice: Implications for treatment of neurological and cognitive deficits. PNAS. 2004; 101 (14): 5117–5122.
32. Bigler E, Maxwell W. Neuroimaging and neuropathology of TBI. NeuroRehabilitation. 2011:63-74.
33. Bigler E, Maxwell W. Neuropathology of mild traumatic brain injury: relationship to neuroimaging findings. Brain Imaging Behav. 2012 Jun;6(2):108-36.
34. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J. Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. Neurocrit. Care. 2007;6, 121–138.
35. Brain injury un Children [Internet]. Brain Injury Association of America; x. Available from: <http://www.biausa.org/brain-injury-children.htm>. 2014.
36. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007;24(suppl 1): S1-S106.
37. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. Pediatr Radiol. 2002 Apr;32(4):228-1; discussion 242-4.

38. Brenner DJ1, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
39. Brophy GM, Mondello S, Papa L, Robicsek SA, Gabrielli A, Tepas J, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *J. Neurotrauma*. 2011;28, 861–870.
40. Brosnan JT, Brosnan ME. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*. 2013; 45(3):413-8.
41. Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:2-10.
42. Bustamante JL, Miquelini LA, D'Agustini M, Fontana AM. Anatomía aplicada de las fontanelas. *Neurocirugía*. 2010; 21: 253-259.
43. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Atención inicial del traumatismo craneoencefálico en pacientes menores de 18 años. México. Secretaría de Salud; 2008. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica 002-008.
44. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2010;113(3):564-70.
45. Cherian L, Goodman JC, Robertson CS. Brain nitric oxide changes after controlled cortical impact injury in rats. *J Neurophysiol*, 2000; 83(4): p. 2171-8.

46. Chih-Kuang C, Shuan-Pei L, Shyue-Jye L, Tuan-Jen W. Plasma free amino acids in Taiwan Chinese: the effect of age. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Apr;40(4):378-82.
47. Chong SL, Harjanto S, Testoni D, Ng ZM, Low CY, Lee KP, Lee JH. Early Hyperglycemia in Pediatric Traumatic Brain Injury Predicts for Mortality, Prolonged Duration of Mechanical Ventilation, and Intensive Care Stay. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:719476.
48. Chong SL, Liu N, Barbier S, Ong ME. Predictive modeling in pediatric traumatic brain injury using machine learning. *BMC Med Res Methodol*. 2015 Mar 17;15:22.
49. Christmas AB, Freeman E, Chisolm A, Fischer PE, Sachdev G, Jacobs DG, Sing RF. Trauma intensive care unit 'bouncebacks': identifying risk factors for unexpected return admission to the intensive care unit. *Am. Surg*. 2014 Aug;80(8):778-82.
50. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J. Trauma*. 2003; 55(6): 1035-1038.
51. Corral Ansa Luisa. Variables que inciden en la morbimortalidad de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y su relación con la tomografía computarizada. Un estudio de pacientes consecutivos ingresados en las unidades de críticos del hospital universitario de Bellvitge. [Tesis]. Universitat de Barcelona; 2009.
52. Cuny E. Intrathecal baclofen and traumatic brain injury. A review. *Neurochirurgie*. 2003;49: 289-292.

53. Dave KR, Lange-Asschenfeldt C, Raval AP, Prado R, Busto R, Saul I, et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate/gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis. *J Neurosci Res.* 2005;82: 665–73.
54. De la Torre-Gómez RS, Rodríguez-Rodríguez IC, López-León A, Carranza-Barrera LG, Brancaccio-Orózco J, et al. Revisión de trauma de cráneo severo en niños. *Revista Médica MD.* 2014; 5(4): 229-237.
55. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018 Apr 27:1-18.
56. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):19-25.
57. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev.* 1999;51: 7-61.
58. Douglas EM, Yang C, Bennett J, Shuster J, Theriaque D, Leibovici A. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr.* 2010; Res. 68, 531–536.
59. Elkon B, Cambrin JR, Hirshberg E, Bratton SL. Hyperglycemia: an independent risk factor for poor outcome in children with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Sep;15(7):623-3.

60. 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.
61. 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.
62. Feala JD, Abdulhameed MD, Yu C, Dutta B, Yu X, Schmid K, et al. Systems biology approaches for discovering biomarkers for traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(13):1101-16.
63. Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Philadelphia: WB Sanders. 1985
64. Finkelstein E, Corso P, Miller T et al. *The Incidence and Economic Burden of Injuries in the United States*. New York (NY): Oxford University Press. 2006.
65. Gaddam SS, Buell T, Robertson CS. Systemic manifestations of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;127:205-18.
66. Galeffi F, Sinnar S, Schwartz-Bloom RD. Diazepam promotes ATP recovery and prevents cytochrome c release in hippocampal slice after in vitro ischemia. *J Neurochem*. 2000; 75:1242-1249.
67. Gardner R, Smith GA, Chany AM, Fernandez SA, McKenzie LB. Factors associated with hospital length of stay and hospital charges of motor vehicle crash related hospitalizations among children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Sep;161(9):889-95.

68. Garduño HF. Traumatismo craneoencefálico en niños. Mecanismos de lesión, restauración cerebral y prevención. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex, Vol 57, junio 2000. 342-350.
69. Garduño HF. Traumatismo craneoencefálico en niños. Mecanismos de lesión primaria. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex, Vol 65, marzo 2008. 149-153.
70. Ghandforoush SM, et al. Changes in plasma concentration of taurine in stroke. Neuroscience Letters, 2011;496(3): p. 172-175.
71. Giza CC, Maria NS, Hovda DA. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit Changes after Traumatic Injury to the Developing Brain. J Neurotrauma. 2006;23(6): 950–961.
72. Gómez Ramos Lizbeth. Traumatismo craneoencefálico en el servicio de pediatría del Hospital regional “1 de octubre” ISSSTE, Revista de especialidades médico-quirúrgicas, Vol. 9 Num 2, septiembre 2004, 40-46.
73. Gottlieb M, Wang Y, Teichberg VI. Blood-mediated scavenging of cerebrospinal fluid glutamate. J. Neurochem. 2003; 87:119–126.
74. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. Neuropharmacology. 2000; 39:1483-1494.
75. Grunsfeld A, Fletcher JJ, Nathan BR. Cardiopulmonary complications of brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2005 Nov;5(6):488-93.

76. Guevara-Cruz M, Vargas-Morales JM, Méndez-García AL, López-Barradas AM, Granados-Portillo O, Ordaz-Nava G, *et al.* Amino acid profiles of young adults differ by sex, body mass index and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Apr;28(4):393-401.
77. Hardingham GE. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 6): 1147-1160.
78. Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin North Am.* 2007 Aug;25(3):655-78, viii.
79. Heladia DR. Traumatismo Craneal en niños: frecuencia y algunas características epidemiológicas, *Rev. Med. IMSS* 2003; 41 (6); 495-501.
80. Homer CJ, Kleinman L. Technical Report: Minor Head Injury in Children. *Pediatrics.* 1999;104(6): e78.
81. Hu GW, Lang HL, Guo H, Wu L, Zhang P, Kuang W, Zhu XG. A risk score based on admission characteristics to predict progressive hemorrhagic injury from traumatic brain injury in children. *Eur J Pediatr.* 2017 Jun;176(6):689-696.
82. Hubiel JL, Ariel VH, Caridad SM, Sergio VB, Ángel LG. Estado actual del manejo del traumatismo craneoencefálico grave en los hospitales de atención al adulto en cuba. *Revista cubana de medicina intensiva y emergencias revcubmedintemerg.* 2004; 3(4):11-23.
83. Hukkelhoven C, Steyerberg EW, Rampen AJJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, *et al.* Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg.* 2003; 99:666-73.

84. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, Kett-White CR, Gupta AK, Maskell LB, et al. Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2002;72: 99–105.
85. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
86. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2015. Base de Datos. Consultada en junio de 2018.
87. Informe sobre la salud en el mundo 2008. Organización Mundial de la Salud. (www.OMS.org).
88. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *RestorNeuroNeurosci*. 2003; 21:171-176.
89. Jimenez E, Ormazabal A, Serrano M, Ortez-Gonzalez CI, Artuch R, Garcia-Cazorla A, Campistol J. Amino acids in cerebrospinal fluid and plasma: its usefulness in the study of neuropaediatric diseases. *Rev Neurol*. 2012 Apr 1;54(7):394-8.
90. Jeter CB, Hergenroeder GW, Ward NH 3rd, Moore AN, Dash PK. Human traumatic brain injury alters circulating L-arginine and its metabolite levels: possible link to cerebral blood flow, extracellular matrix remodeling, and energy status. *J Neurotrauma*, 2012; 29(1): p. 119-27.

91. Jeter CB, Hergenroeder GW, Hylin MJ, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion. *J Neurotrauma*. 2013;30(8):657-70.
92. Jorgensen OS, et al. Synaptic remodeling and free radical formation after brain contusion injury in the rat. *Exp Neurol*, 1997;144(2): p. 326-38.
93. Kaulfers AM, Backeljauw PF, Reifschneider K, Blum S, Michaud L, Weiss M, Rose SR. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury in children. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):894-9.
94. Kemp CD, Johnson JC, Riordan WP, Cotton BA. How we die: the impact of nonneurologic organ dysfunction after severe traumatic brain injury. *Am Surg*. 2008 Sep;74(9):866-72.
95. Kobeissy FH, Sadasivan S, Oli MW, Robinson G, Lerner SF, Zhang Z, et al. Neuroproteomics and systems biology-based discovery of protein biomarkers for traumatic brain injury and clinical validation. *Proteomics Clin Appl*. 2008;2(10-11):1467-83.
96. Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Czeiter E, *et al.* Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir*. 2010;152(1):1-17.
97. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, *et al.* Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13 Suppl 1: S1-82.

98. Kouchiwa T, Wada K, Uchiyama M, Kasezawa N, Niisato M, Murakami H, *et al.* Age-related changes in serum amino acids concentrations in healthy individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Jan 4;50(5):861-70.
99. Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet.* 2009; 374:1160–70.
100. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J ClinInvestig.* 2000; 106:723-731.
101. Leibowitz A, Boyko M, Shapira Y, Zlotnik A. Blood Glutamate Scavenging: Insight into Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2012; 13:10041-10066.
102. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem.* 1997 Dec;43(12):2397-402.
103. Li Q, Alonge O, Hyder AA. Children and road traffic injuries: can't the world do better? *Arch Dis Child.* 2016 Nov;101(11):1063-1070.
104. Liesemer K, Bratton SL, Zebrack CM, Brockmeyer D, Statler KD. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features. *J Neurotrauma.* 2011 May;28(5):755-62.
105. Lin AP, *et al.* Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localized correlated spectroscopy. *Alzheimers Res Ther,* 2015; 7(1): p. 13.

106. Lin CM, Li CY. Assessment of medical resource utilization for Taiwanese children hospitalized for intracranial injuries. *Injury*. 2014 Apr;45(4):690-5.
107. Liu XQ, Sheng R, Qin ZH. The neuroprotective mechanism of brain ischemic Preconditioning. *ActaPharmacologicaSinica*. 2009;30(8):1071-1081.
108. López Álvarez JM, Valerón Lemaur ME, Pérez Quevedo O, Limiñana Cañal JM, Jiménez Bravo de Laguna A, Consuegra Llapurt E, et al. Traumatismo craneoencefálico pediátrico grave (I). *Epidemiología, clínica y evolución. Med Intensiva*. 2011 Aug-Sep;35(6):331-6.
109. López Álvarez JM, Valerón Lemaur ME, Pérez Quevedo O, Limiñana Cañal JM, Jiménez Bravo de Laguna A, Consuegra Llapurt E, et al. Traumatismo craneoencefálico pediátrico grave (II): factores relacionados con la morbilidad y mortalidad. *Med Intensiva*. 2011 Aug-Sep;35(6):337-43.
110. López AM, Noriega LG, Diaz M, Torres N, Tovar AR. Plasma branched-chain and aromatic amino acid concentration after ingestion of an urban or rural diet in rural Mexican women. *BMC Obes* 2015; 2:8.
111. López-Picón F, Snellman A, Shatillo O, Lehtiniemi P, Grönroos TJ, Marjamäki P, et al. Ex Vivo Tracing of NMDA and GABA-A Receptors in Rat Brain After Traumatic Brain Injury Using 18F-GE-179 and 18F-GE-194 Autoradiography. *J Nucl Med*. 2016 Sep;57(9):1442-7.
112. Louin G, Neveux N, Cynober L, Plotkine M, Marchand-Leroux C, Jafarian-Tehrani M. Plasma concentrations of arginine and related amino acids following traumatic brain injury: Proline as a promising biomarker of brain damage severity. *Nitric Oxide*, 2007;17(2): p. 91-7.

113. Luiking YC, Deutz NE. Biomarkers of arginine and lysine excess. *J Nutr.* 2007; 137(6 Suppl 2): 1662S-1668S.
114. Lyden PD. GABA and neuroprotection. *Int Rev Neurobiol.* 1997;40: 233-258.
115. Maas AI, Cynthia L, Harrison F, Menon D, Adelson D, Balkin T, et al. Standardizing data collection in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma.* 2011; 28:177-187.
116. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic injury in adults. *LancetNeurology.* 2008; 7:728-741.
117. Martens LJ, et al. Determination of cerebrospinal fluid concentrations of arginine and dimethylarginines in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurosci Methods.* 2007;164(1):155-60.
118. Matos A, Vázquez Torres CA, Verdecia Sánchez L, Zaldívar Santiesteban M, Romero Vallejo K, Ramos Peña J. Complicaciones del trauma craneoencefálico severo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Revista Cubana de Pediatría.* 2011;83(3):236-247
119. Mayén CJ, Guerrero TN, Caro LJ, Zúñiga C. Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma craneo encefálico en México. *Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud.* 2008;25(26):1-4.
120. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature.* 1984;309(5965):261-263.

121. Mazurek AJ. Epidemiology of pediatric injury. *Journal of accident and Emergency Medicine*. 1994;11,9-16.
122. McKenna MC, Scafidi S, Robertson CL. Metabolic Alterations in Developing Brain After Injury: Knowns and Unknowns. *Neurochem Res*. 2015 Dec;40(12):2527-43.
123. McLean AJ. Brain injury without head impact? *J Neurotrauma*. 1995 Aug;12(4):621-5.
124. McMahon P, Hricik A, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Lingsma HF, Beers SR, *et al*. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2014 Jan 1;31(1):26-33.
125. Méndez JA, Fernández-Sanmamed AL, Gómez-Holgado MS, Fernández-Rodríguez F. Age-related reference values for plasma amino acids in a Spanish population measured by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(3-4):333-41.
126. Menon K, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91:1637-1640.
127. Miller AC, Odenkirchen J, Duhaime A, Hicks R. Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury: Pediatric Considerations. *Journal of Neurotrauma*. 2012; 29:634-638.
128. Mills B, Rowhani RA, Simonetti JA, Vavilala M. Facility characteristics and Inhospital pediatric mortality after severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2015; 32:841-846.

129. Murillo F (b), Muñoz MA, Dominguez JM. Fisiopatología de la lesión secundaria en el traumatismo craneoencefálico. In: Net A, Marruecos-Sant L. Traumatismo craneoencefálico grave. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica;1996. p. 10-8.
130. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24:259-69.
131. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Seizures and Stroke. In: *Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. McGraw-Hill, NY. 2000;479-503.
132. Neumann HT, Frank BCh, Hans WM, Otto W. Witte "Upregulation of GABA - receptor α 1- and α 2-subunit mRNAs following A ischemic cortical lesions in rats *Brain Research*. 1999; 816:234–237.
133. Nilsson P, et al. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990;10(5): p.631-7.
134. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature*. 1984; 307:462-465.
135. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Blennow K, Nellgard B, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci*. 2006; 240:85–91.

136. O'Dell DM, Cynthia JG, Margaret SW, Michelle DeFord, Robert JH. Positive and negative modulation of the GABA receptor and outcome after a traumatic brain injury in rats. *Brain Research*. 2000;861: 325–332.
137. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol Rev*. 2008;88(1):211-247.
138. Olsen RW, DeLorey TM. GABA and Glycine. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th Ed., edited by G. J. Siegel et al. Published by Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1999.
139. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology, and Function. Update. *Pharmacol Rev*. 2008;60: 43–260.
140. Paredes SR. Accidentes en los niños, *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*, Vol 57, Julio 2000. 375-378.
141. Patet C, Suys T, Carteron L, Oddo M. Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Apr;16(4):31.
142. Perman SM, Goyal M, Neumar RW, Topjian AA, Gaieski DF. Clinical applications of targeted temperature management. *Chest*. 2014; 145(2):386-93.
143. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1683-96.

144. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002 Dec;8(6):562-73.
145. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*. 1995; 34: 1-26.
146. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol*. 2004;14: 202-209.
147. 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 Apr;22(2): e18-41.
148. Piña TA, Garcés HR, Velázquez GE, Lemes BJ. Factores pronósticos en el traumatismo craneoencefálico grave del adulto. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2012;2(1):28-33.
149. Programa Nacional de Salud 2001-2006. Programa de Acción para Prevención y Rehabilitación de discapacidades. PreveR-Dis. Secretaria de Salud.
150. Programa Sectorial de Salud 2013-2018 (2013). Diario Oficial de la Federación. México. (12 de diciembre de 2013).
151. Qureshi AI, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: an in vivo microdialysis study. *Crit Care Med*, 2003;31(5): p.1482-9.

152. Rabinowitz AR, Li X, McCauley SR, Wilde EA, Barnes A, Hanten Gerri, et al. Prevalence and predictors of poor recovery from mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2015; 32:1-9.
153. Rao VL, Dogan A, Bowen KK, Dempsey RJ. Traumatic injury to rat brain upregulates neuronal nitric oxide synthase expression and L-[3H]nitroarginine binding. *J Neurotrauma*. 1999 Oct;16(10):865-77.
154. Reporte de Vigilancia epidemiológica de la secretaria de salud, junio 2008, semana 26, Vol 25 Num 26.
155. Richards DA, et al. Extracellular glutamine to glutamate ratio may predict outcome in the injured brain: a clinical microdialysis study in children. *Pharmacol Res*. 2003; 48(1): p.101-9.
156. Rimel RW, Giordani B, Barth JT, Jane JA. Moderate Head Injury: Completing the Clinical Spectrum of Brain Trauma. *Neurosurgery*. 1982; 11: 344-351.
157. Ripps H, Shen W. Review: Taurine: A “very essential” amino acid. *Molecular Vision*. 2012; 18:2673-2686.
158. Robertson CL, Bell MJ, Kochanek PM, Adelson PD, Ruppel RA, Carcillo JA, et al. Increased adenosine in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children: association with severity of injury and excitotoxicity. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2287-93.
159. Romeo MJ, Espina V, Lowenthal M, Espina BH, Petricoin EF 3rd, Liotta LA. CSF proteome: a protein repository for potential biomarker identification. *Expert Rev Proteomics*. 2005;2(1):57-70.

160. Ronco R. Lactato sérico como marcador pronóstico en niños gravemente enfermos: ¿un problema de producción o de clearance? *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:271-2.
161. Rose SR, Auble BA. Endocrine changes after pediatric traumatic brain injury. *Pituitary*. 2012 Sep;15(3):267-75.
162. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ. The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(10):1655-64.
163. Ruppel RA, Kochanek PM, Adelson PD, Rose ME, Wisniewski SR, Bell MJ, *et al*. Excitatory amino acid concentrations in ventricular cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children: the role of child abuse. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):18-25.
164. Ryan NP, Anderson V, Godfrey C, Beauchamp MH, Coleman L, Eren S, *et al*. Predictors of very-long-term sociocognitive function after pediatric traumatic brain injury: evidence for the vulnerability of the immature “Social Brain”. *Journal of Neurotrauma*. 2014; 31:649-657.
165. Silverberg ND, Gardner AJ, Brubacher JR, Panenka WJ, Li JJ, Iverson GL. Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015 Apr 15;32(8):517-26.
166. Schneier AJ, Shields BJ, Hostetler SG, Xiang H, Smith GA. Incidence of pediatric traumatic brain injury and associated hospital resource utilization in the United States. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):483-92.

167. Schonfeld D, Bressan S, Da DL, Henien MN, Winnet JA, Nigrovic LE. Pediatric emergency care applied research network head injury clinical prediction rules are reliable in practice. *Arch Dis Child*. 2014; 99:427-431.
168. Schumann J, Alexandrovich GA, Biegon A, Yaka R. Inhibition of NR2B phosphorylation restores alterations in NMDA receptor expression and improves functional recovery following traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 2008;25(8): 945-957.
169. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Disponible en línea en: <http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/estadisticas.html> (consultado en junio de 2018).
170. Seeburg PH, Burnashev N, Köhr G, Kuner T, Sprengel R, Monyer H. The NMDAR channel: molecular design of a coincidence detector. *Recent Prog Hormone Res*. 1995; 50:19-34.
171. Seibert R, Abbasi F, Hantash FM, Caulfield MP, Reaven G, Kim SH. Relationship between insulin resistance and amino acids in women and men. *Physiol Rep* 2015;3(5), e12392.
172. Seki Y, et al. Cerebrospinal fluid taurine after traumatic brain injury. *Neurochem Res*. 2005;30(1): p.123-8.
173. Shein SL, Ferguson NM, Kochanek PM, Bayir H, Clark RS, Fink EL, *et al*. Effectiveness of Pharmacological Therapies for Intracranial Hypertension in Children With Severe Traumatic Brain Injury--Results From an Automated Data Collection System Time-Synched to Drug Administration. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Mar;17(3):236-45.

174. Shi J, Xiang H, Wheeler K, Smith GA, Stallones L, Groner J, Wang Z. Costs, mortality likelihood and outcomes of hospitalized US children with traumatic brain injuries. *Brain Inj.* 2009 Jul;23(7):602-11.
175. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care.* 2009;13(4): R121.
176. Shuaib A, Ijaz S, Miyashita H, Mainprize T, Kanthan R. Progressive decrease in extracellular GABA concentrations in the post-ischemic period in the striatum: a microdialysis study. *Brain Res.* 1994;666(1): 99-103.
177. Sieghart W, Sperk G. Subunit Composition, Distribution and Function of GABAA Receptor Subtypes. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2002;2: 795-816.
178. Sihver S, Marklund N, Hillered L, Langstro B, Watanabe Y, Bergstro M. Changes in mACh, NMDA and GABAA receptor binding after lateral fluid-percussion injury: in vitro autoradiography of rat brain frozen sections. *J Neurochem.* 2001;78: 417-423.
179. Sommer C, Fahrner A, Kiessling M. Postischemic neuroprotection in the ischemia-tolerant state gerbil hippocampus is associated with increased ligand binding to inhibitory GABA (A) receptors. *ActaNeuropathol (Berl).* 2003;105: 197–202.
180. Soto AC, Salinas TP, Hidalgo GG. Aspectos fundamentales en la rehabilitación post TEC en el paciente adulto y pediátrico. *Rev.Med.Clin.Condes.* 2014;25(2):306-313.

181. Stocchetti N, Conte V, Ghisoni L, Canavesi K, Zanaboni C. Traumatic brain injury in pediatric patients. *Minerva Anestesiol.* 2010 Dec;76(12):1052-9.
182. Stover JF, Unterberg AW. Increased cerebrospinal fluid glutamate and taurine concentrations are associated with traumatic brain edema formation in rats. *Brain Res*, 2000. 875(1-2): p. 51-5.
183. Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, Bush LN, Freinkman E, Vander Heiden MG. Supporting Aspartate Biosynthesis Is an Essential Function of Respiration in Proliferating Cells. *Cell.* 2015 Jul 30;162(3):552-63.
184. Suzuki M, Kudo A, Sugawara A, Yoshida K, Kubo Y, Suzuki T, et al. Amino acid concentrations in the blood of the jugular vein and peripheral artery after traumatic brain injury: decreased release of glutamate into the jugular vein in the early phase. *J Neurotrauma.* 2002;19(2): 285-92.
185. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148:255-68.
186. Tapiero H, et al. II. Glutamine and glutamate. *Biomed Pharmacother*, 2002; 56(9): p.446-57.
187. 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; 134:484-494.

188. Toczyłowska B, Chalimoniuk M, Wodowska M, Mayzner-Zawadzka E. Changes in concentration of cerebrospinal fluid components in patients with traumatic brain injury. *Brain Res.* 2006;1104(1):183-9.
189. Tovar AR, Ascencio C, Torres N, Gomez E, Bourges H. Neutral and basic amino acid concentrations in plasma during the day in subjects fed with two model rural and two model urban Mexican diets. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:335e41.
190. Undén J, Romner B. A new method for CT triage after minor head injury. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2009;69 (1):13-17.
191. Undén, J., Romner, B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis. *J. Head Trauma Rehabil.* 2010;25, 228–240.
192. Vázquez BA, Sanz F, Montaña F, Herrera S, Gaité L, Pascual J. Epidemiología y evolución de los traumatismos craneoencefálicos infantiles en Cantabria. *Neurología.* 1990;5(5).
193. Verkhratsky A, Kirchhoff F. NMDA Receptors in glia. *Neuroscientist.* 2007;13: 28-37.
194. Wainwright MS, Hansen G, Piantino J. Pediatric neurocritical care in the 21st century: from empiricism to evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2016 Apr;22(2):106-12.
195. Wijayatilake DS, Sherren PB, Jigajinni SV. Systemic complications of traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Oct;28(5):525-31.

196. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):1-17.
197. Yamamoto T, Rossi S, Stiefel M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R. CSF and ECF glutamate concentrations in head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 1999; 75:17-9.
198. Yan-Do R, MacDonald PE. Impaired "Glycine"-mia in Type 2 Diabetes and Potential Mechanisms Contributing to Glucose Homeostasis. *Endocrinology*. 2017 May 1;158(5):1064-1073.
199. Yi P, Liu L, Mei H, Zeng F, Huang Z, Niu H. Establishment of reference range of plasma amino acids for younger Chinese children by reverse phase HPLC. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(9-10):733-8.
200. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr;9(4):201-10.
201. Zhong C, Zhao X, Van KC, Bzdega T, Smyth A, Zhou J, et al. NAAG peptidase inhibitor increases dialysate NAAG and reduces glutamate, aspartate and GABA levels in the dorsal hippocampus following fluid percussion injury in the rat. *J Neurochem*. 2006;97(4):1015-1025.
202. Zlotnik A, Ohayon S, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Mohar B, Boyko M, et al; Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23(1):45-9.
203. Zoghbi HY, Gage FH, Choi DW. Neurobiology of disease. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000; 10:655-660.

204. Zonfrillo MR, Durbin DR, Koepsell TD, Wang J, Temkin NR, Dorsch AM, et al. Prevalence of and Risk Factors for Poor Functioning after isolated mild traumatic brain injury in children. *Journal of Neurotrauma*. 2014; 31:722-727.
205. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3):654-60.