

Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores séricos GFAP y UCH-L1 en el traumatismo craneoencefálico leve Experiencia de un hospital de neurotraumatología de tercer nivel

M^a Paz Calderón Pérez¹, Paloma Montosa Ródenas¹, Sergio Molina Espinoza², Juan Carlos Cerro del Pozo³, Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini⁴

Hospital Virgen de las Nieves, Granada

OBJETIVO

Situación



El traumatismo craneoencefálico (TCE) leve es uno de los motivos de consulta más frecuentes.

Problema



La TC craneal se utiliza ampliamente para descartar lesiones, pero una elevada proporción de resultados son normales. Esto implica un **alto coste de recursos sanitarios** y **exposición innecesaria** a radiación.

Solución Propuesta



¿Pueden los biomarcadores séricos **mejorar la selección de pacientes** que realmente se beneficiarían de una TC urgente?

OBJETIVO



El **objetivo principal** de este estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores séricos **GFAP** (Glial Fibrillary Acidic Protein) y **UCH-L1** (Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1) para detectar lesiones traumáticas intracraneales agudas (LTA) en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve.

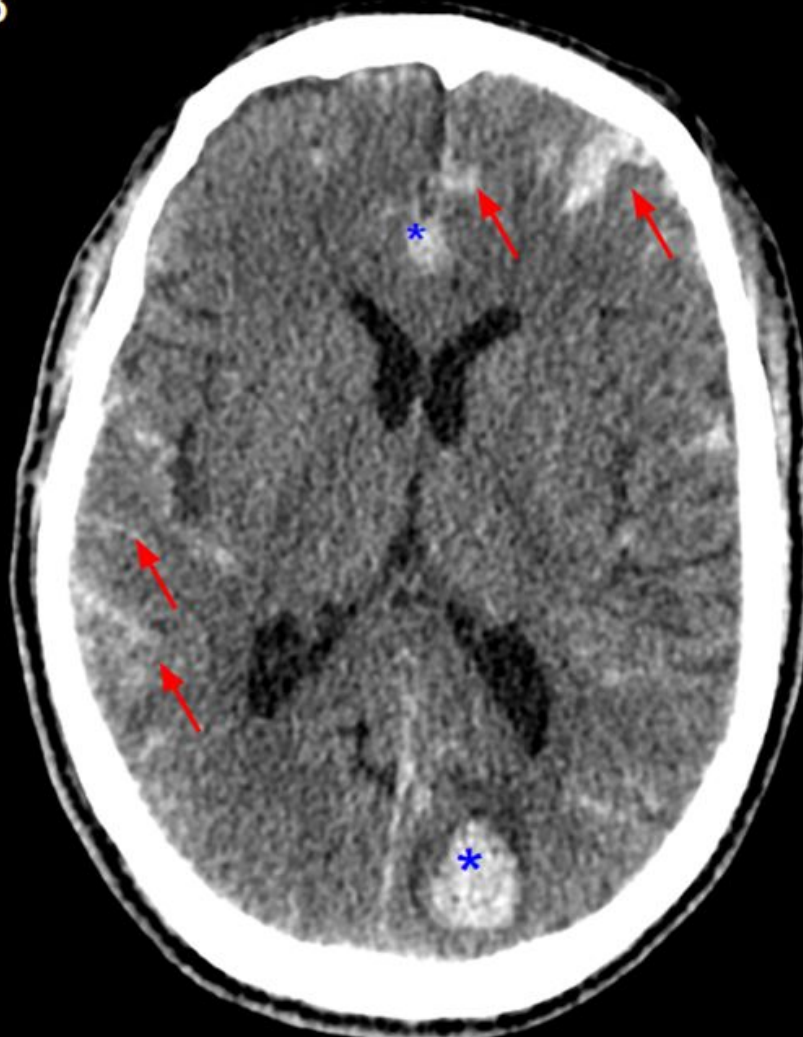
Como **objetivos secundarios**, se analizó la posible asociación de estos biomarcadores con otros hallazgos en la TC craneal, incluyendo:

- **Fractura craneofacial aislada (FCA)**
- **Lesión isquémica crónica (LIC)**
- **Hallazgos incidentales (HI)**

A



B



Ejemplos de tomografía computarizada (TC) por sospecha de lesión traumática intracraneal.

A) Ausencia de lesión traumática intracraneal en un paciente de varón de 53 años, no anticoagulado ni antiagregado, tras caída accidental desde la propia altura.

B) Lesión traumática intracraneal tras traumatismo craneoencefálico moderado en un varón de 73 años. Se observa una hemorragia subaracnoidea extensa que afecta a surcos de la convexidad hemisférica bilateral, con extensión falciana (flechas). También se aprecian focos contusivos hemorrágicos por delante de la porción anterior del cuerpo calloso y parietooccipital posterior izquierdo (asteriscos).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio **observacional retrospectivo** en una serie consecutiva de pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital de referencia en neurotraumatología.

El periodo de inclusión comprendió entre julio y diciembre de 2023.

Se incluyeron pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- 1) Diagnóstico de **traumatismo craneoencefálico leve**, definido por una escala de Glasgow entre 13 y 15
- 2) Determinación sérica de **GFAP y UCH-L1**
- 3) Realización de **TC craneal urgente**

Las exploraciones de TC fueron evaluadas de forma independiente por un neurorradiólogo y una residente de radiodiagnóstico de cuarto año

MATERIAL Y MÉTODOS

Para cada paciente se recogieron:

Hallazgos radiológicos

- 1) Presencia o ausencia de lesión traumática intracraneal aguda (LTA)
- 2) Fractura craneofacial aislada (FCA)
- 3) Lesión isquémica crónica (LIC)
- 4) Hallazgos incidentales (HI)

Variables clínicas

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Datos relacionados con el traumatismo

Variables analíticas

- 1) Niveles séricos de GFAP
- 2) Niveles séricos de UCH-L1

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el punto de vista **estadístico** se realizaron:

- Análisis **descriptivos**
 - **Regresiones logísticas univariantes** para estudiar la asociación entre biomarcadores y hallazgos en TC
 - **Curvas ROC** para evaluar la capacidad diagnóstica de cada biomarcador de forma individual y en combinación.
-

RESULTADOS



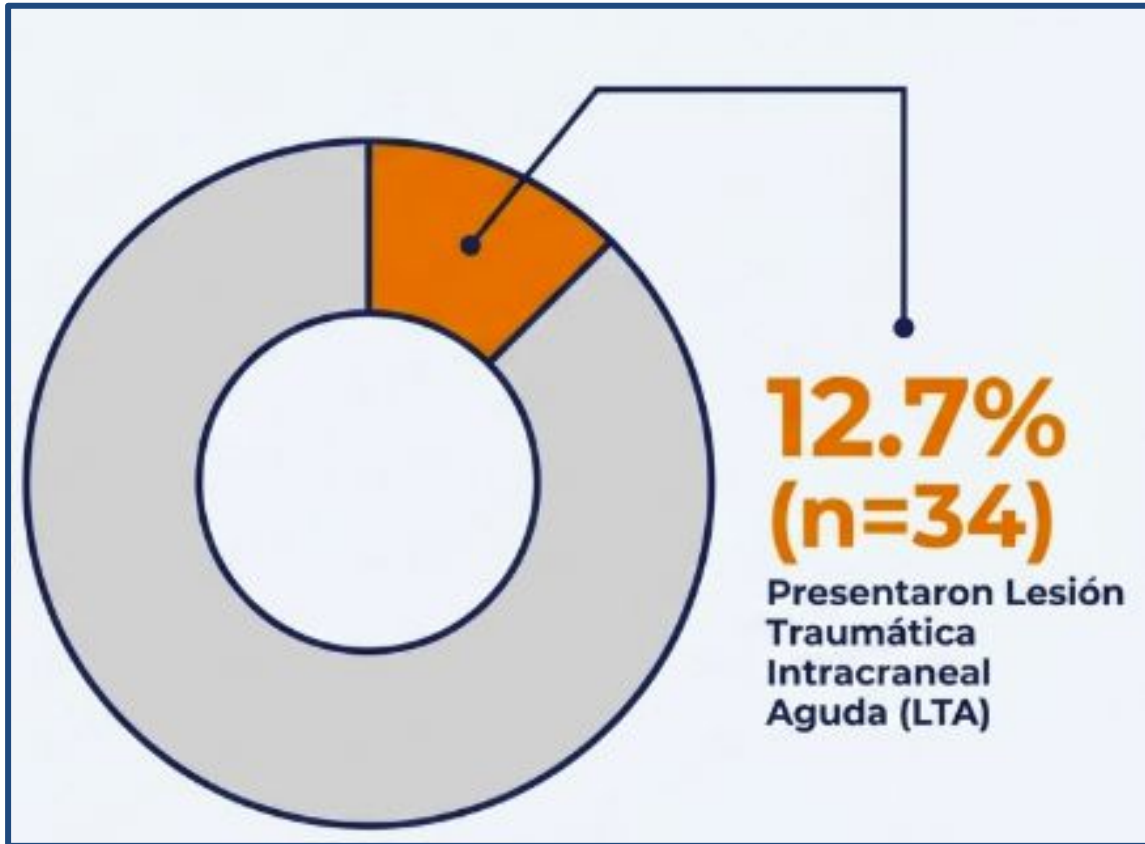
Muestra Total:
N = 268 pacientes



Edad Media:
71.2 ± 20.2 años



Sexo:
55% Mujeres (n=148) /
45% Hombres (n=120)



RESULTADOS

Variables con significación estadística en la detección de Lesión Traumática Aguda



Niveles séricos de GFAP: Valores significativamente más elevados en pacientes con LTA

($p < 0.001$)



Niveles séricos de UCH-L1: Valores significativamente más elevados en pacientes con LTA

($p < 0.001$)



Puntuación Glasgow: Puntuaciones < 15 fuertemente asociadas a la presencia de LTA

($p < 0.001$)

En la **Tabla 1** se muestran las características de la muestra total y según la presencia de **lesión traumática aguda (LTA)**

****Tabla 1. Características de la muestra total y según la presencia de lesión traumática aguda (LTA)****

Variable	Muestra total ¹	Sin LTA (n = 234) ¹	Con LTA (n = 34) ¹	Valor p ²
Edad (años)	71.2 ± 20.2	70.8 ± 20.8	73.5 ± 14.9	>0.9
Sexo				0.7
Hombre	120 (45%)	106 (45%)	14 (41%)	
Mujer	148 (55%)	128 (55%)	20 (59%)	
Puntuación Glasgow				<0.001
13	9 (3.4%)	2 (0.9%)	7 (21%)	
14	9 (3.4%)	7 (3.0%)	2 (5.9%)	
15	250 (93%)	225 (96%)	25 (74%)	
Terapia antiagregante	55 (21%)	48 (21%)	7 (21%)	>0.9
Terapia anticoagulante	62 (23%)	53 (23%)	9 (26%)	0.6
Terapia antiagregante y anticoagulante	2 (0.7%)	2 (0.9%)	0 (0%)	>0.9
Terapia antiagregante o anticoagulante	115 (43%)	99 (42%)	16 (47%)	0.6
GFAP (numérico)	190.5 ± 887.4	73.9 ± 94.3	992.8 ± 2,355.6	<0.001
GFAP (dicotómico)	212 (79%)	181 (77%)	31 (91%)	0.064
UCH-L1 (numérico)	894.4 ± 1,493.5	796.0 ± 1,378.3	1,571.3 ± 2,023.3	<0.001
UCH-L1 (dicotómico)	188 (70%)	159 (68%)	29 (85%)	0.039
GFAP ↑ y UCH-L1 ↑	149 (56%)	123 (53%)	26 (76%)	0.009
GFAP ↑ o UCH-L1 ↑	251 (94%)	217 (93%)	34 (100%)	0.14

¹Media ± desviación estándar; n (%)

²Prueba U de Mann-Whitney; Pruebas chi-cuadrado o exacta de Fisher, según criterios de aplicabilidad

RESULTADOS

No se encontró asociación clínica significativa entre los biomarcadores y lesiones no relacionadas con el traumatismo agudo



Fractura craneofacial aislada (FCA)

GFAP numérico mostró significación ($p = 0.024$), pero sin relevancia para daño intracraneal. GFAP dicotómico y UCH-L1: $p > 0.4$.



Lesión isquémica crónica (LIC)

Asociación fuertemente ligada a edad y anticoagulantes. Sin asociación directa con el modelo combinado de biomarcadores ($p = 0.5$).



Hallazgos incidentales (HI)

Sin asociación significativa con niveles de biomarcadores en todos los casos ($p > 0.1$). Reflejan principalmente daño neuronal o glial, no hallazgos incidentales.

En la **Tabla 2** se muestran los estadísticos descriptivos según la presencia de **fractura craneofacial aislada (FCA)**

****Tabla 2. Estadísticos descriptivos según la presencia de fractura craneofacial aislada (FCA)****

Variable	Muestra total ¹	Sin FCA (n = 251) ¹	Con FCA (n = 17) ¹	Valor p ²
Edad (años)	71.2 ± 20.2	71.4 ± 20.4	67.6 ± 16.5	0.4
Sexo				0.15
Hombre	120 (45%)	109 (43%)	11 (65%)	
Mujer	148 (55%)	142 (57%)	6 (35%)	
Puntuación Glasgow				0.6
13	9 (3.4%)	8 (3.2%)	1 (5.9%)	
14	9 (3.4%)	9 (3.6%)	0 (0%)	
15	250 (93%)	234 (93%)	16 (94%)	
Terapia antiagregante	55 (21%)	53 (21%)	2 (12%)	0.5
Terapia anticoagulante	62 (23%)	61 (24%)	1 (5.9%)	0.15
Terapia antiagregante y anticoagulante	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0 (0%)	>0.9
Terapia antiagregante o anticoagulante	115 (43%)	112 (45%)	3 (18%)	0.055
GFAP (numérico)	190.5 ± 887.4	198.9 ± 916.4	65.9 ± 40.3	0.024
GFAP (dicotómico)	212 (79%)	199 (79%)	13 (76%)	>0.9
UCH-L1 (numérico)	894.4 ± 1,493.5	838.8 ± 1,034.9	1,714.3 ± 4,441.6	0.4
UCH-L1 (dicotómico)	188 (70%)	177 (71%)	11 (65%)	0.8
GFAP ↑ y UCH-L1 ↑	149 (56%)	140 (56%)	9 (53%)	>0.9
GFAP ↑ o UCH-L1 ↑	251 (94%)	236 (94%)	15 (88%)	0.7

¹ Media ± desviación estándar; n (%)

² Prueba t para muestras independientes; Prueba chi-cuadrado

En la **Tabla 3** se muestran los estadísticos descriptivos según la presencia de **lesión isquémica crónica (LIC)**

****Tabla 3. Estadísticos descriptivos según la presencia de lesión isquémica crónica (LIC)****

Variable	Muestra total ¹	Sin LIC (n = 224) ¹	Con LIC (n = 44) ¹	Valor p ²
Edad (años)	71.2 ± 20.2	69.6 ± 21.3	79.2 ± 10.2	<0.001
Sexo				0.8
Hombre	120 (45%)	99 (44%)	21 (48%)	
Mujer	148 (55%)	125 (56%)	23 (52%)	
Puntuación Glasgow				0.2
13	9 (3.4%)	9 (4.0%)	0 (0%)	
14	9 (3.4%)	9 (4.0%)	0 (0%)	
15	250 (93%)	206 (92%)	44 (100%)	
Terapia antiagregante	55 (21%)	40 (18%)	15 (34%)	0.026
Terapia anticoagulante	62 (23%)	44 (20%)	18 (41%)	0.004
Terapia antiagregante y anticoagulante	2 (0.7%)	2 (0.9%)	0 (0%)	>0.9
Terapia antiagregante o anticoagulante	115 (43%)	82 (37%)	33 (75%)	<0.001
GFAP (numérico)	190.5 ± 887.4	210.6 ± 968.7	88.0 ± 102.4	0.066
GFAP (dicotómico)	212 (79%)	177 (79%)	35 (80%)	>0.9
UCH-L1 (numérico)	894.4 ± 1,493.5	945.8 ± 1,620.4	632.5 ± 386.9	0.011
UCH-L1 (dicotómico)	188 (70%)	154 (69%)	34 (77%)	0.3
GFAP ↑ y UCH-L1 ↑	149 (56%)	122 (54%)	27 (61%)	0.5

¹ Media ± desviación estándar; n (%)
² Prueba t para muestras independientes; Prueba chi-cuadrado

En la **Tabla 4** se muestran los estadísticos descriptivos según la presencia de **hallazgo incidental (HI)**

****Tabla 4. Estadísticos descriptivos según la presencia de hallazgo incidental (HI)****

Variable	Muestra total ¹	Sin HI (n = 241) ¹	Con HI (n = 27) ¹	Valor p ²
Edad (años)	71.2 ± 20.2	70.6 ± 20.8	76.1 ± 12.6	0.056
Sexo				>0.9
Hombre	120 (45%)	108 (45%)	12 (44%)	
Mujer	148 (55%)	133 (55%)	15 (56%)	
Puntuación Glasgow				>0.9
13	9 (3.4%)	8 (3.3%)	1 (3.7%)	
14	9 (3.4%)	8 (3.3%)	1 (3.7%)	
15	250 (93%)	225 (93%)	25 (93%)	
Terapia antiagregante	55 (21%)	52 (22%)	3 (11%)	0.3
Terapia anticoagulante	62 (23%)	51 (21%)	11 (41%)	0.041
Terapia antiagregante y anticoagulante	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0 (0%)	>0.9
Terapia antiagregante o anticoagulante	115 (43%)	101 (42%)	14 (52%)	0.4
GFAP (numérico)	190.5 ± 887.4	201.9 ± 935.1	88.4 ± 57.3	0.065
GFAP (dicotómico)	212 (79%)	191 (79%)	21 (78%)	>0.9
UCH-L1 (numérico)	894.4 ± 1,493.5	903.9 ± 1,564.0	808.8 ± 565.3	0.5
UCH-L1 (dicotómico)	188 (70%)	168 (70%)	20 (74%)	0.8
GFAP ↑ y UCH-L1 ↑	149 (56%)	134 (56%)	15 (56%)	>0.9
GFAP ↑ o UCH-L1 ↑	251 (94%)	225 (93%)	26 (96%)	0.9

¹ Media ± desviación estándar; n (%)

² Prueba t para muestras independientes; Prueba chi-cuadrado

RESULTADOS

Regresión logística: predicción de Lesión Traumática Aguda

El análisis univariante confirma la asociación significativa de ambos biomarcadores

GFAP (numérico, por 1 pg/mL)

OR: 1.006

(IC 95%: 1.003 – 1.010)

p = 0.0003

UCH-L1 (numérico, por 100 pg/mL)

OR: 1.023

(IC 95%: 1.003 – 1.048)

p = 0.041

La positividad combinada (GFAP y UCH-L1 positivos)
incrementa el **OR a 2.93** (p = 0.011).

*Regresiones logísticas univariantes para la predicción de lesión traumática aguda (LTA)***

Variable	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p-valor
GFAP (numérico, por 1 pg/mL)	1.0060	1.0032	1.0097	0.0003
UCH-L1 (numérico, por 100 pg/mL)	1.0225	1.0033	1.0478	0.0406
GFAP positivo	3.0258	1.0275	12.9499	0.0762
UCH-L1 positivo	2.7358	1.1031	8.2877	0.0459
GFAP y UCH-L1 positivo	2.9329	1.3280	7.1749	0.0113
Al menos una positiva (OR) [†]	-	-	-	-

[†]Separación completa: todos los casos con LTA presentaron al menos un marcador positivo.

Tabla en donde se muestra la **asociación significativa de ambos biomarcadores** con la presencia de **LTA** en el análisis de **regresión logística univariante**

RESULTADOS

Rendimiento diagnóstico

GFAP Positivo

Sensibilidad:

91%

Valor Predictivo Negativo (VPN):

95%

Inter (Especificidad: 23% | VPP: 15%)

UCH-L1 Positivo

Sensibilidad:

85%

Valor Predictivo Negativo (VPN):

94%

Inter (Especificidad: 32% | VPP: 15%)

El elevado **VPN** es la clave clínica para descartar LTA de forma segura

****Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para la detección de lesión traumática aguda (LTA)****

Marcador / Modelo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC (IC95%)	Umbral óptimo
GFAP positivo	91	23	15	95	—	—
UCH-L1 positivo	85	32	15	94	—	—
Ambas positivas (AND)	77	47	17	93	—	—
Al menos una positiva (OR)	100	7	14	100	—	—

Tabla en donde se muestra el **rendimiento diagnóstico** de ambos biomarcadores para la detección de **lesión traumática aguda (LTA)**

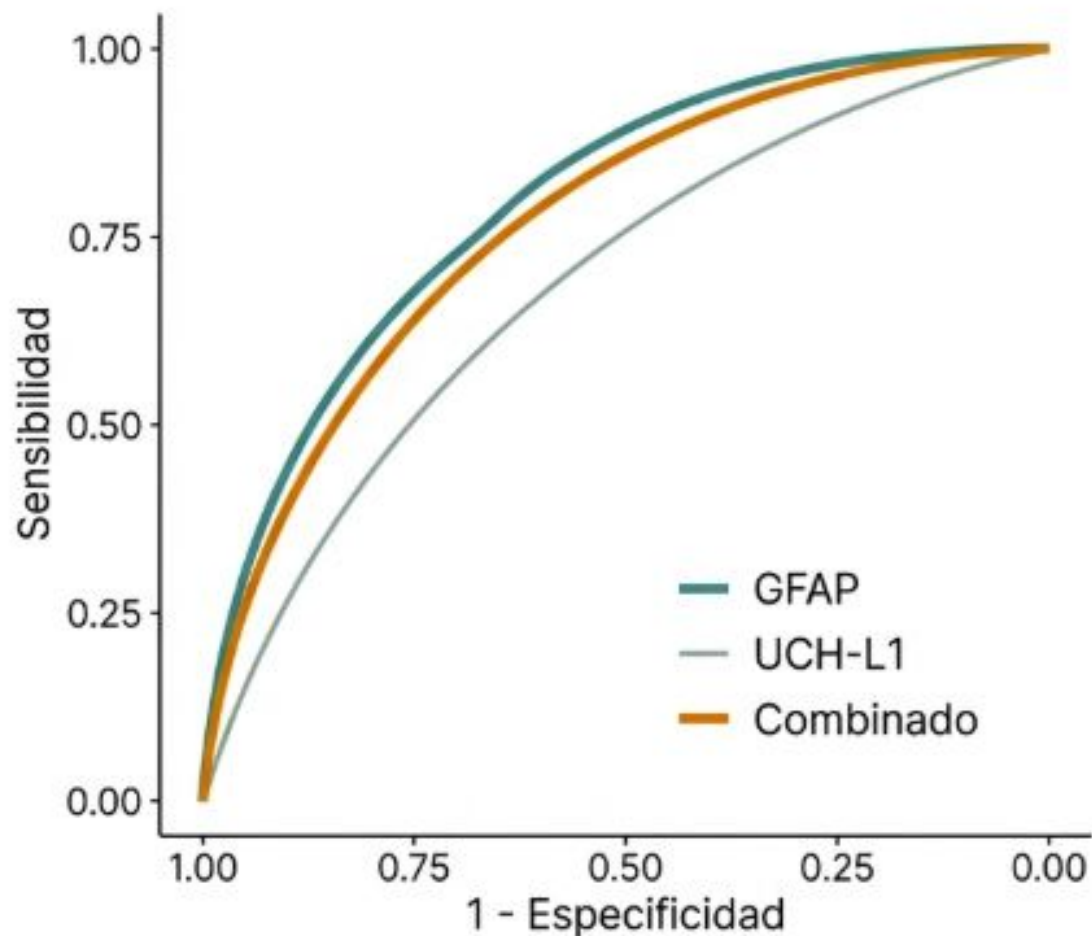
RESULTADOS

Capacidad discriminativa: Curvas ROC

Cuando se analizaron **ambos biomarcadores de forma combinada**, se observó:

- Aumento de la **especificidad** hasta el 47%
- **Sensibilidad** del 77%
- **AUC** de 0,78 (IC95% 0,68–0,88)

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de GFAP de forma aislada ($p = 0,217$).



- Modelo Combinado (GFAP + UCH-L1): AUC = 0.78 (IC 95%: 0.68-0.88)
- GFAP aislado: AUC = 0.79
- UCH-L1 aislado: AUC = 0.68

La prueba de DeLong no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el modelo combinado y el uso de GFAP de forma aislada ($p = 0.217$). GFAP tiene el mayor peso diagnóstico.

RESULTADOS

Por otro lado, **no se identificó asociación significativa** entre los niveles de biomarcadores y la presencia de:

- Fractura craneofacial aislada
- Lesiones isquémicas crónicas
- Hallazgos incidentales en la TC

(en todos los casos **$p > 0,1$**).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que los biomarcadores **GFAP y UCH-L1** presentan una **alta sensibilidad y un elevado valor predictivo negativo** para la detección de lesiones traumáticas intracraneales en pacientes con TCE leve.

Este hallazgo es especialmente relevante en el contexto del manejo inicial del traumatismo craneoencefálico en urgencias, donde uno de los principales retos consiste en identificar de forma segura a los pacientes con **bajo riesgo de lesión intracraneal significativa**.

El elevado valor predictivo negativo observado para ambos biomarcadores sugiere que podrían ser útiles como herramienta de cribado para **descartar lesiones intracraneales**, potencialmente permitiendo reducir el número de TC innecesarias.

DISCUSIÓN

Aunque la **combinación de GFAP y UCH-L1 aumentó la especificidad**, no se observaron diferencias significativas respecto al uso de **GFAP** de forma aislada, lo que podría indicar que GFAP es el biomarcador con mayor peso diagnóstico en este contexto clínico.

Por otro lado, la ausencia de asociación con fracturas craneofaciales aisladas o con hallazgos incidentales sugiere que estos biomarcadores reflejan principalmente **daño neuronal o glial intracraneal**, más que lesiones óseas o alteraciones no relacionadas con el traumatismo agudo.

DISCUSIÓN



Limitaciones

- Diseño observacional retrospectivo.
- Cohorte procedente de un único centro (monocéntrico), lo que podría limitar la generalización de los resultados.



Fortalezas

- Análisis de una serie consecutiva real de pacientes.
- Muestra altamente representativa de la práctica clínica habitual en un hospital de referencia en neurotraumatología de tercer nivel.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores **GFAP y UCH-L1** muestran una alta sensibilidad y un **excelente valor predictivo negativo** para descartar lesiones traumáticas intracraneales en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve.

Estos resultados respaldan su posible utilización como herramientas complementarias en la toma de decisiones clínicas, contribuyendo a optimizar la indicación de TC craneal urgente y a mejorar la eficiencia en el manejo del TCE leve en urgencias.

REFERENCIAS

1. Papa L, Ladde JG, O'Brien JF, Thundiyil JG, Tesar J, Leech S, et al. Evaluation of Glial and Neuronal Blood Biomarkers Compared with Clinical Decision Rules in Assessing the Need for Computed Tomography in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221302.
 2. McMahon P, Hricik A, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Lingsma HF, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: Results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2014;31(1):26–33.
 3. Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, Brennan P, Husien M Ben, Campbell M, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neurosurg Rev*. 2022;45(2):1171-1193.
 4. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2021;38(8):1086-1106.
 5. Al-Adli N, Akbik OS, Rail B, Montgomery E, Caldwell C, Barrie U, et al. The Clinical Use of Serum Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review Stratified by Injury Severity. *World Neurosurg*. 2021;155:e418–38.
 6. Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, Lewis LM, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):782–9.
 7. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, Lecky F, Menon DK, Mondello S, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine*. 2020;56.
-