



REVISIÓN NARRATIVA

# Papel de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en la valoración de un traumatismo craneoencefálico leve en urgencias: una revisión narrativa

Calderón Pérez, M<sup>a</sup> Paz<sup>1</sup>; Montosa Ródenas, Paloma<sup>1</sup>; Molina Espinoza, Sergio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

\*Autor de correspondencia: [paz\\_calderon@hotmail.es](mailto:paz_calderon@hotmail.es)

Fecha de recepción: 20/03/2024

Fecha de revisión: 25/03/2024

Fecha de aceptación: 22/04/2024

## Resumen

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública global que asocia una significativa morbimortalidad. A pesar de que la mayoría de los TCE son leves, su diagnóstico y tratamiento siguen representando un desafío clínico. La tomografía computarizada (TC) se ha establecido como la prueba de referencia para el diagnóstico de lesiones traumáticas intracraneales, pero su uso indiscriminado plantea preocupaciones por la exposición a radiación y los costos asociados. La determinación sérica de los biomarcadores proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH-L1) puede resultar de utilidad para la detección de lesiones intracraneales en TCE leves a moderados, ofreciendo una alternativa potencial para reducir la sobreutilización de la TC. Sin embargo, la evidencia disponible sobre su utilidad clínica es limitada. En esta revisión narrativa de la literatura se examinan los estudios más relevantes sobre GFAP y UCH-L1, destacando su sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones intracraneales. Los hallazgos sugieren que ambos biomarcadores podrían mejorar el manejo clínico de los TCE, minimizando la necesidad de pruebas de imagen innecesarias. Sin embargo, se señalan importantes limitaciones en la evidencia existente, incluyendo la falta de consenso en los puntos de corte y la variabilidad en la temporalidad de medición tras el TCE. La investigación futura deberá enfocarse en estandarizar el uso de estos biomarcadores y explorar su aplicación en poblaciones específicas como pediátricas y geriátricas.

**Palabras clave:** GFAP, UCH-L1, traumatismo craneoencefálico, tomografía computarizada, lesión cerebral

## Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is a global public health problem with significant morbidity and mortality. Although most TBIs are mild, their diagnosis and treatment remain a clinical challenge. Computed tomography (CT) has become established as the gold standard test for the diagnosis of traumatic intracranial injuries, but its indiscriminate use raises concerns about radiation exposure and associated costs. Serum determination of the biomarkers glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH-L1) may be useful for the detection of intracranial injuries in mild to moderate TBI, offering a potential alternative to reduce the overuse of CT. However, the available evidence on its clinical utility is limited. In this narrative review of the literature, we examine the most relevant studies on GFAP and UCH-L1, highlighting their sensitivity and specificity in the detection of intracranial lesions. The findings suggest that both biomarkers could improve the clinical management of TBI, minimizing the need for unnecessary imaging tests. However, important limitations in the existing evidence are noted, including lack of consensus on cutoff points and variability in the timing of measurement after TBI. Future research should focus on standardizing the use of these biomarkers and exploring their application in specific populations such as pediatrics and geriatrics.

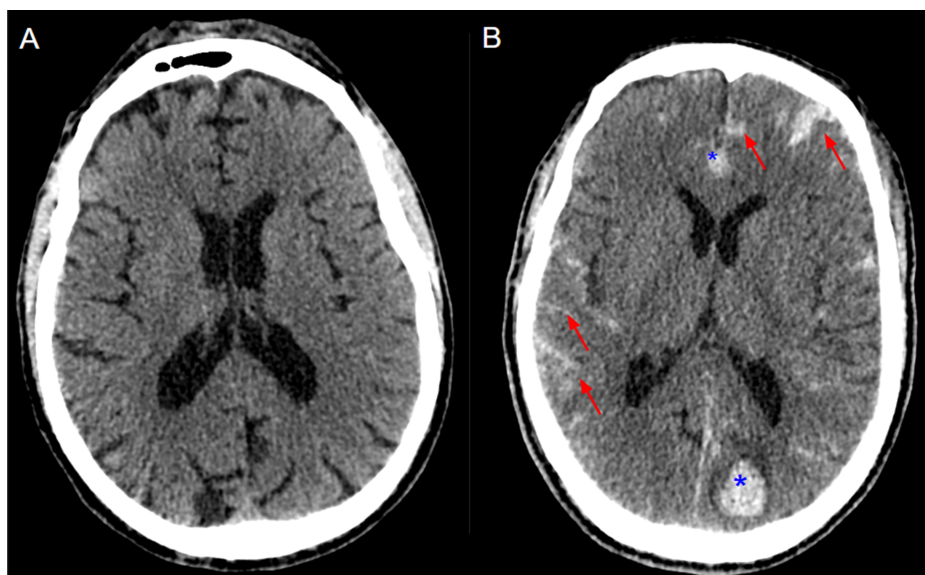
**Keywords:** GFAP, UCH-L1, traumatic brain injury, computed tomography, brain injury

## 1. Introducción

Aunque la definición de traumatismo craneoencefálico (TCE) no está consensuada en la literatura científica (1), una de las definiciones más empleadas es la de “alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa” (2). Desde un punto de vista epidemiológico, constituye un problema de salud mundial de gran impacto. Se estima que 69 millones de personas sufren un TCE anualmente, siendo las regiones del sudeste asiático y el Pacífico occidental las más afectadas (3). Además, se calcula que el TCE leve constituye el 70-90% de todos los casos (4). Por otra parte, menos del

10% de los pacientes con lesión cerebral traumática leve requieren intervención aguda inmediata, y menos del 1% sufre lesiones intracraneales que llevan a la muerte o a intervenciones neuroquirúrgicas.

La tomografía computarizada (TC) es la prueba de referencia para el diagnóstico de lesiones intracraneales en el servicio de urgencias, mejorando el diagnóstico y reduciendo las admisiones hospitalarias. A pesar de ello, es necesario limitar el uso de la TC para evitar exposición innecesaria a la radiación, manteniendo la calidad de la atención y moderando sus costes (5) (Figura 1).



**Figura 1. 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. Se aprecia una adecuada diferenciación entre la sustancia gris y blanca, sistema ventricular de tamaño y configuración normales. En este caso la dosis de radiación aproximada (producto dosis longitud) fue de 930,9 mGy\*cm. 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).

La puntuación alcanzada en la escala del coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) ha sido utilizada desde hace más de cuatro décadas para valorar el grado de afectación del nivel de conciencia tras el TCE, y es uno de los indicadores pronósticos más relevantes en este (4,6). Según las evaluaciones clínicas y la GCS, los pacientes con TCE se clasifican comúnmente en tres subgrupos: leve (GCS: 13-15), moderado (GCS: 9-11) y grave (GCS: 8-15) (7).

Las definiciones más ampliamente aceptadas de TCE leve (equivalente al término inglés “mTBI” o *mild traumatic*

*brain injury*) incluyen pacientes con 1) traumatismo craneal no penetrante asociado a al menos uno de los siguientes síntomas: confusión/desorientación; pérdida del conocimiento <30 minutos, amnesia postraumática <24 horas, signos neurológicos focales transitorios o convulsiones; y 2) puntuación de 13 a 15 en GCS tras una evaluación médica aguda (1, 8). Varios estudios a lo largo de los últimos años sugieren que muchos pacientes con este tipo de lesiones tienen alteraciones significativas en el funcionamiento cognitivo a las pocas semanas o meses de la lesión, y aproximadamente entre el 15% y el 20% tienen

déficits mensurables persistentes al cabo de 1 año (8,9). Si bien tradicionalmente se ha defendido el uso generalizado de la TC empírica sobre la base de que incluso un TCE leve puede superponerse a una lesión masiva de letalidad inminente, esta técnica presenta hallazgos negativos en la gran mayoría de ellos (10).

En 2018, la combinación de los niveles de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y ubiquitina C-terminal hidrolasa (UCH-L1) se convirtió en el primer marcador sanguíneo aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para detectar lesiones intracraneales después de un TCE leve a moderado (5). Estos biomarcadores han sido evaluados en estudios para la detección de lesiones intracraneales traumáticas agudas (correlacionadas con los hallazgos tomográficos) tras un TCE leve en adultos y niños, mostrando sensibilidades del 94% al 100% (5).

Dada la relevancia de contar con herramientas confiables que contribuyan tanto a minimizar la exposición a la radiación en pacientes de servicios de urgencias como a predecir la ausencia de lesiones intracraneales potencialmente mortales después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) leve, resulta imperativo evaluar y sintetizar la evidencia existente sobre dichos biomarcadores y su aplicación clínica.

## 2. Objetivos

1. Proporcionar una definición breve de cada uno de los biomarcadores séricos neuronales GFAP y UCH-L1.
2. Realizar una búsqueda bibliográfica actualizada sobre el uso de los mismos como predictores de lesión intracraneal en urgencias.
3. Explorar las posibles diferencias entre ellos en cuanto a propiedades y uso clínico.
4. Resaltar, dentro de esta búsqueda, los hallazgos destacados sobre cada uno de ellos.

## 3. Material y Métodos

Para la realización de este trabajo hemos llevado a cabo una búsqueda no sistemática de la literatura científica reciente en PubMed, Web of Science y EMBASE. Se emplearon combinaciones de diferentes términos (“GFAP”, “*glial fibrillary acidic protein*”, “*Ubiquitin Thiolesterase*”, “UCH-L1”, “*brain injury*”, “*computed tomography*”) para maximizar la sensibilidad de la búsqueda y se seleccionaron

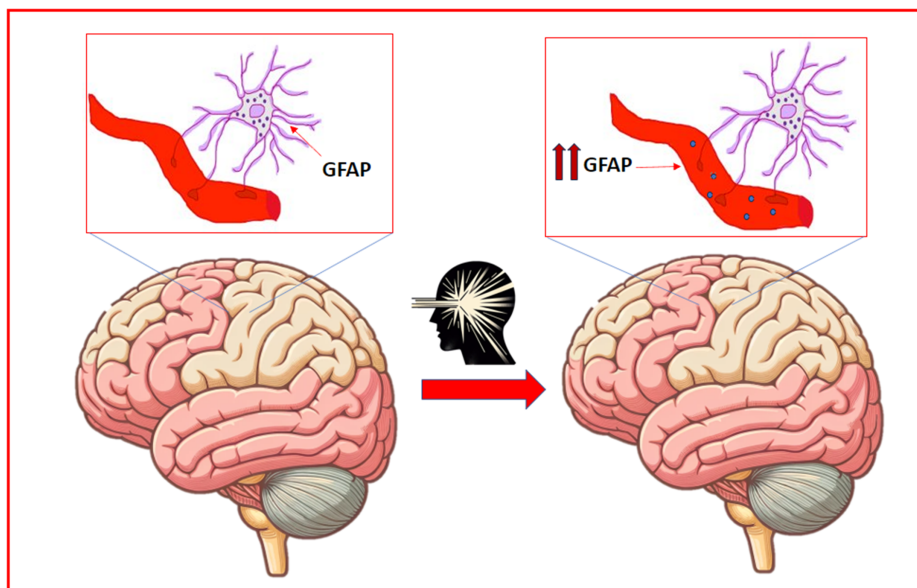
las publicaciones realizadas en los últimos 10 años. Tras una revisión inicial de títulos y resúmenes, se seleccionaron los artículos más relevantes relacionados con la evaluación de los biomarcadores GFAP y UCH-L1 en la lesión traumática cerebral, incluyendo revisiones sistemáticas y narrativas, meta-análisis y estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Los resultados principales se han sintetizado atendiendo a la evaluación de las dos proteínas por separado.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. GFAP

La GFAP constituye el componente predominante de los filamentos intermedios de los astrocitos (11), y esta proteína ácida fibrilar glial se aisló en áreas de gliosis fibrosa de tejidos lesionados del sistema nervioso central (12). También se ha detectado inmunohistoquímicamente la presencia de GFAP en las células gliales del sistema nervioso entérico y en algunas células de Schwann en el sistema nervioso periférico, así como en condrocitos, células de Leydig testiculares, podocitos, células mesangiales y células estrelladas del hígado y el páncreas (11,13–14). La GFAP se libera en el torrente sanguíneo tanto como proteína intacta (50 kDa) y como productos de degradación (18–44 kDa) derivados de la calpaína y la caspasa, en particular las caspasas 3, 6 y 9 (13,15,16). Se diferencia de la proteína S-100, que se cree que es también producida por las células gliales (12), y cuya relación con las lesiones intracraneales agudas tras un TCE no valoraremos en esta revisión, si bien también existen varios estudios en la literatura que han tratado la misma.

Uno de los aspectos biológicos más interesantes de la GFAP es que se trata de un filamento del citoesqueleto de astroglia específico del cerebro, que se libera a la circulación periférica tras lesiones neuronales debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que constituye un biomarcador del SNC muy específico (17,18). En el contexto de una lesión intracraneal aguda tras un TCE, los niveles de GFAP en sangre se correlacionan con la gravedad clínica y el alcance de la patología intracraneal (Figura 2). Se conoce que cinéticamente, la GFAP aumenta inmediatamente después de una lesión cerebral traumática, alcanzando un nivel máximo durante las primeras 24 horas después de la lesión y disminuye a un valor cercano al normal en los siguientes 14 a 30 días después de la lesión (19–21).



*Figura 2. Esquema ilustrativo de la utilidad de la determinación de GFAP tras un traumatismo craneoencefálico. En la imagen izquierda se muestran los niveles séricos de GFAP en situaciones normales. En la imagen derecha se observa la elevación de los niveles de GFAP en sangre tras un TCE.*

A pesar de que se trata de un tema aún poco estudiado y novedoso, existen varias publicaciones científicas a lo largo de la última década que han tratado de esclarecer el valor pronóstico de esta proteína en el contexto de lesiones traumáticas leves, y en los últimos cinco años se han publicado al menos dos revisiones sistemáticas con metaanálisis para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de la GFAP en este contexto clínico. A continuación, se abordan diversos aspectos tratados en dos meta-análisis concernientes a la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) y su vinculación con las lesiones intracraneales agudas posteriores a un traumatismo craneoencefálico leve. Estos metaanálisis han sido escogidos en virtud de su reciente publicación y la trascendencia de la evidencia científica que presentan.

El primero de los meta-análisis referidos indica que el nivel sérico de GFAP es capaz de detectar lesiones intracraneales en pacientes con lesión traumática intracraneal leve con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 39%, utilizando puntos de corte por debajo de 100 pg/ml (19).

Como limitación a la hora de generalizar sus resultados, destaca el hecho de que este meta-análisis no analizó estudios que incluyeran pacientes en edad pediátrica (<15 años), ni tampoco aquellos que no valorasen exclusivamente el biomarcador GFAP. En otras palabras, este estudio no incluyó trabajos en los que se utilizara el análisis combinado de dos biomarcadores en el mismo paciente, por ejemplo, el análisis de la GFAP y de la UCH-L1. Asimismo, los autores del mismo señalan que

se debe tener precaución al abordar los valores de GFAP en pacientes con deterioro de la función neuropsicológica o renal, ya que estos dos estados patológicos pueden afectar la concentración de GFAP sérica como fuentes de producción y excreción, respectivamente.

En dicho meta-análisis consideraron también importante recalcar la probablemente baja precisión de la GFAP en el diagnóstico de lesiones intracraneales entre la población geriátrica, que tiene una tasa más alta de comorbilidades y es significativamente más propensa a albergar lesiones traumáticas pero sintomáticamente silentes en el momento de la presentación clínica (19). Este último punto tiene gran importancia, debido a la alta prevalencia de esta patología en población geriátrica en los servicios de urgencias.

Otro aspecto a destacar en el citado metaanálisis es la importante heterogeneidad de los estudios analizados. En él indican que fue necesario categorizar los puntos de corte de los valores de GFAP en 3 grupos: valores de menos de 100 pg/ml, de entre 100-300 pg/ml y superiores a 400 pg/ml. Sus análisis concluyeron que el nivel sérico de GFAP tiene el rendimiento óptimo en puntos de corte por debajo de 100 pg/ml y por encima de 400 pg/ml, si bien los estudios que incluyeron usaron predominantemente el punto de corte de 100 pg/ml, por lo que solo pudieron confiar en estos hallazgos, indicando que se necesitan más estudios para evaluar puntos de corte superiores (19).

Los autores del mismo señalan que la imagen estándar de referencia en muchos estudios fue la TC, y esto

afectaría el juicio sobre la sensibilidad y especificidad de la GFAP, ya que algunas formas de daño cerebral, como las microlesiones y la lesión axonal difusa, no son notoriamente visibles en esta prueba de imagen, y requieren modalidades de neuroimagen como la resonancia magnética para visualizarse adecuadamente (19,22).

En cuanto a la temporalidad de las lesiones que incluyeron los estudios seleccionados, la mayoría de los estudios incluidos en dicho meta-análisis tuvieron un intervalo de tiempo inferior a 24 horas entre el accidente traumático y la extracción de sangre; por lo tanto, los autores sugieren que una medición retrasada de GFAP podría producir un valor diagnóstico diferente (7,19,23).

En el segundo metaanálisis mencionado al inicio de este apartado destaca la inclusión de estudios tanto sobre el biomarcador GFAP como de otros biomarcadores séricos en el contexto de TCE. Los autores del mismo indican que GFAP es un biomarcador muy sensible para la estratificación del riesgo de TCE, si bien hay que tener en cuenta que uno de los estudios analizados en este metaanálisis (ALERT TBI) incluyó TCE de gravedad moderada (GCS 9-13) y su punto de corte para GFAP fue muy bajo (22 pg/ml) (10,24,25).

En otro artículo revisado sobre este mismo tema se mencionan algunos factores de confusión que han de tenerse en cuenta a la hora de utilizar GFAP como predictor de lesión neuronal, entre los que destaca la contribución de las lesiones extracraneales en la elevación de los niveles de biomarcadores en sangre periférica, la cual se ha demostrado principalmente para S100B, pero también para GFAP y UCH-L1. Se trata claramente de un factor confusor, ya que las fracturas y el daño tisular suelen producirse junto con el TCE (13).

En resumen, tras el análisis de varios artículos recientes publicados sobre esta cuestión se puede deducir que la determinación sérica de GFAP supone una herramienta potencialmente útil para la selección de pacientes a los que realizar una TC craneal en el contexto de TCE leve, si bien hay varios problemas sin resolver en relación con su uso en la práctica clínica, como la falta de estandarización del punto de corte a medir y de la temporalidad que debe tener la lesión a la hora de realizar el análisis de los biomarcadores. Por ello, es necesario seguir estudiando su aplicación clínica, especialmente en poblaciones geriátricas y pediátricas, que no han sido ampliamente estudiadas y en las que por tanto no conocemos si la GFAP sigue teniendo la misma utilidad.

#### 4.2. UCH-L1

La UCH-L1 es otro de los biomarcadores proteicos del daño cerebral traumático. UCH-L1 se identificó originalmente en el córtex lesionado en un modelo de rata en las 48 horas

posteriores a la lesión (26). La distribución esta proteína se produce predominantemente dentro del cerebro, donde puede representar hasta el 5% de la proteína neuronal total, pero también está presente en niveles mucho más bajos en las gónadas, y se expresa débilmente en algunas células en condiciones especializadas, como los fibroblastos humanos durante la cicatrización de heridas. Asimismo, también está presente en células cancerígenas que se originan en tejidos que normalmente no expresan UCH-L1, como el cáncer de páncreas, el cáncer colorrectal y el cáncer de mama invasivo (26,27). A nivel funcional, la UCH-L1 es una proteína multifuncional y ubicua que se asocia a la supervivencia celular y al transporte axonal, entre otras (26).

Comparativamente con la evidencia científica disponible sobre el uso del biomarcador GFAP, debemos señalar que existe una menor cantidad de estudios sobre UCH-L1 y su uso en el contexto de TCE leve en urgencias. Así, los autores de una revisión sistemática reciente señalaron que no pudieron llevar a cabo un metaanálisis para su objetivo principal, el cual era evaluar el punto de corte diagnóstico de la UCH-L1 y su precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) en los pacientes con una lesión cerebral traumática (26). Esto se debió a la heterogeneidad en el tipo de muestra (suero, plasma y líquido cefalorraquídeo), a la no disponibilidad de umbral para la detección de UCH-L1 en la mayoría de los estudios incluidos y a la indisponibilidad del número de pacientes con niveles de UCH-L1 positivos/negativos en cada categoría de los hallazgos de la TC (26).

Por su parte, hay otros estudios, como el ALERT-TBI, en donde la sensibilidad de la UCH-L1 para estas lesiones fue del 70%, destacando que solo un paciente tuvo hallazgos significativos en la TC con un valor de UCH-L1 positivo y un valor de GFAP negativo (10,24). Asimismo el estudio CENTER-TBI arrojó resultados similares, y en él los autores concluyeron que la combinación de UCH-L1 a GFAP produjo escasos beneficios (10,25). En una revisión sistemática con metaanálisis de diversos marcadores se indicó que, intuitivamente, podría parecer que una combinación de los mismos podría mejorar el rendimiento con respecto a uno solo. Sin embargo, parece existir una fuerte covarianza entre estos biomarcadores, en lugar de una predicción independiente y discreta (10). Por ende, a partir de la revisión de la evidencia científica disponible acerca de la relevancia de la determinación de la proteína Ubiquitina C-terminal hidrolasa-L1 (UCH-L1) en la predicción de las lesiones intracraneales posterior a un traumatismo craneoencefálico leve, se resalta su potencial aplicación en el contexto de la práctica clínica en el ámbito de los servicios de urgencias hospitalarios. No obstante, resulta imperativo proseguir con una exploración más profunda de este conocimiento con el fin de clarificar de manera más precisa y sólida su utilidad, así

como la viabilidad de determinaciones combinadas que involucren diferentes biomarcadores séricos asociados al daño neuronal.

## 5. Conclusiones

Tanto la GFAP como la UCH-L1 son biomarcadores potencialmente valiosos a la hora de predecir la existencia de una lesión neuronal en el TCE leve y moderado, si bien actualmente la evidencia científica es limitada. Existen varios aspectos de gran importancia para justificar su uso rutinario en la práctica clínica en los que no parece existir consenso entre los diferentes estudios revisados. Los más importantes incluyen los puntos de corte adecuados para considerar la positividad de cada uno de los biomarcadores, los límites temporales para realizar su medición tras TCE, o su aplicación en poblaciones geriátricas y pediátricas. Por lo tanto, es necesario continuar ampliando el conocimiento existente sobre estos biomarcadores para introducirlos de manera segura y fiable en la práctica clínica.

## Declaraciones

### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer, en primer lugar, a los organizadores y tutores del curso de formación permanente en Publicación de Artículos Biomédicos por su admirable compromiso anual en transmitir esta actividad tan estimulante a las próximas generaciones. Por otra parte, deseamos expresar nuestro agradecimiento al servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por guiarnos y ayudarnos cada día a ser mejores profesionales y personas. Por último, queremos hacer un agradecimiento especial a nuestros compañeros residentes de Radiodiagnóstico y a Antonio Jesús Laínez-Ramos Bossini, quien, pese a sus ocupaciones, siempre ha estado dispuesto a atendernos y a colaborar con nosotros con su ayuda incondicional.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Financiación

Ninguna

## Referencias

- Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: The WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;43(Suppl):113-25.
- Maas AIR, Menon DK, David Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048.
- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2019;130(4):1080-97.
- Freire-Aragón MD, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ. Update in mild traumatic brain injury. *Med Clin (Barc).* 2017;149(3):122-127.
- 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.
- Perel PA, Ouldashi F, Muzha I, Filipi N, Lede R, Copertari P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008;336(7641):425-9.
- Bouvier D, Oris C, Brailova M, Durif J, Sapin V. Interest of blood biomarkers to predict lesions in medical imaging in the context of mild traumatic brain injury. *Clin Biochem.* 2020;85:5-11.
- 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.
- Bernstein DM. Review Recovery from mild head injury. *Brain Inj.* 1999;13(3):151-72.
- 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.
- Jessen I KR, Thorpe R, Mirsky R. Molecular identity, distribution and heterogeneity of glial fibrillary acidic protein: an immunoblotting and immunohistochemical study of Schwann cells, satellite cells, enteric glia and astrocytes. *J Neurocytol.* 1984;13(2):187-200.
- Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res.* 1971;28(2):351-4.
- Janigro D, Mondello S, Posti JP, Uden J. GFAP and S100B: What You Always Wanted to Know and Never Dared to Ask. *Front Neurol.* 2022;13:835597.
- Carotti S, Morini S, Corradini SG, Burza MA, Molinaro A, Carpino G, et al. Glial fibrillary acidic protein as an early marker of hepatic stellate cell activation in chronic and posttransplant recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2008;14(6):806-14.

15. Halford J, Shen S, Itamura K, Levine J, Chong AC, Czerwieńiec G, et al. New astroglial injury-defined biomarkers for neurotrauma assessment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(10):3278–99.
16. Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, Newsom KJ, Yang Z, Yang B, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *PLoS One.* 2014;9(3).
17. 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.
18. 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.
19. Pei Y, Tang X, Zhang E, Lu K, Xia B, Zhang J, et al. The diagnostic and prognostic value of glial fibrillary acidic protein in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(3):1235–46.
20. Clarke GJB, Skandsen T, Zetterberg H, Einarsen CE, Feyling C, Follestad T, et al. One-Year Prospective Study of Plasma Biomarkers From CNS in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2021;12.
21. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid  $\beta$  up to 90 days after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2017;34(1):66–73.
22. Yuh EL, Cooper SR, Mukherjee P, Yue JK, Lingsma HF, Gordon WA, et al. Diffusion tensor imaging for outcome prediction in mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study. *J Neurotrauma.* 2014;31(17):1457–77.
23. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. *Front Neurol.* 2017;8:300.
24. 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.
25. Czeiter E, Amrein K, Gravesteyn 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.
26. Shahjouei S, Sadeghi-Naini M, Yang Z, Kobeissy F, Rathore D, Shokraneh F, et al. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj.* 2018;32(1):1–17.
27. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-Terminal hydrolase L1 (UCH-L1): Structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J.* 2016;473(16):2453–62.