



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN PEDIATRÍA 2006-2007

**VALOR DE LA PROTEÍNA S100 β EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
ANÁLISIS DE SU COMPORTAMIENTO EN EL TRAUMATISMO CRANEAL
LEVE**

MIREIA ARROYO HERNÁNDEZ

AGRADECIMIENTOS

Cuando Julián me propuso realizar la tesis doctoral sobre la proteína S100 β , no era del todo consciente de la envergadura del proyecto que tenía por delante. Durante todo el tiempo (años...) que necesité para llevar a cabo este trabajo, fueron innumerables los altibajos, los problemas y las dificultades que encontré. Y fueron muchas las veces que estuve tentada a abandonar. Sin embargo y, afortunadamente, no estuve sola en el desarrollo de este proyecto. Por ello, mi agradecimiento a todos aquellos que habéis hecho posible este trabajo.

1. Al Dr. Julián Rodríguez. Julián, gracias por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto, por tu ayuda, tus consejos, tu paciencia y tu ánimo. Y gracias, sobre todo, por tu amistad y tu calidad humana.
2. Al Dr. Francisco Álvarez. Por tus aportaciones (imprescindibles) en el desarrollo de este trabajo y por tu tiempo (incluso cuando no lo tenías). Mi agradecimiento también para el Servicio de Bioquímica, especialmente a las Dras. Belén Prieto (por sus explicaciones sobre la elaboración de los valores de referencia y por su enfoque del trabajo) y a la Dra. Tamara De La Cera, por sus determinaciones de S100 β .
3. Al Dr. Fernando Santos, por aceptar ser el tutor de esta tesis.
4. A mis amigos y Pediatras de Urgencias (Sonsoles, Juan y Mónica), a los pediatras de la SECIP y a todos los residentes que colaboraron en la recogida de muestras y en la recolección de datos. Muchas gracias por vuestro tiempo y vuestro trabajo. Sin vosotros, el estudio de la S100 β no habría sido posible.
5. A las enfermeras y auxiliares de la Unidad de Urgencias de Pediatría y Hospital de Corta Estancia de Pediatría, por vuestra colaboración para la extracción de las muestras, por vuestros ánimos en el desarrollo de este proyecto y por cuidar de los niños con traumatismo craneal.
6. A la Dra. Belén Colomer y al Dr. Daniel Coto por facilitarme los datos correspondientes a los pacientes neonatales. A las enfermeras y auxiliares de la UORN por su trabajo en la recogida de muestras de cordón umbilical.

7. A la enfermera de las Consultas Externas de Cirugía Pediátrica (Rosario Gil Alonso) por su colaboración para la extracción de las muestras de sangre procedentes de los estudios preoperatorios.
8. A Roche Diagnostics por la aportación desinteresada de los reactivos para la realización del trabajo.
9. A los niños que participaron en el estudio. A sus madres, padres y tutores. Espero que este modesto proyecto sea el primer paso de otro trabajo más ambicioso, que pueda contribuir a mejorar el manejo de los traumatismos craneales en los niños.
10. A mi familia, por ser mi faro y mi ancla. A mi padre, porque gracias a él descubrí lo fascinante que es la Medicina. Gracias por tu confianza en mí. A mi madre, por ser mi modelo de esfuerzo y de tenacidad. Gracias por tu entrega desinteresada a nosotros. A mis hermanos pequeños, a los que admiro tanto y que recorrieron antes que yo este camino. A mi hermana Paula, la hormiguita, ejemplo de constancia, trabajo y afán de superación. Gracias por tu ayuda. A mi hermano Nacho, por su ánimo y su seguimiento del desarrollo de este trabajo. Gracias por el espejo que supusieron tus éxitos a pesar del caos. Y perdón a los cuatro por no ser capaz de expresar con palabras todo lo que os quiero y os agradezco vuestra ayuda.
11. A Miguel, por TODO.
12. A Misi, por el tiempo que te tomaste “ordenando” el caos de papeles y apuntes de mi mesa. Por tu cálida compañía durante las horas interminables que pasé sentada delante del ordenador.
13. A todos aquellos a los que os robé el tiempo necesario para hacer este trabajo.

INDICE

ABREVIATURAS	13
I. INTRODUCCIÓN	15
1. S100β	17
A. GENERALIDADES	17
B. S100 β EN DISTINTOS FLUIDOS BIOLÓGICOS	19
a. S100 β sérica	19
b. S100 β en sangre de cordón umbilical	21
C. COMPORTAMIENTO DE S100 β EN DISTINTAS PATOLOGÍAS	24
a. Comportamiento en los traumatismos craneales	24
b. Comportamiento en otras patologías	25
2. TRAUMATISMO CRANEAL EN NIÑOS	27
A. GENERALIDADES	27
B. PRUEBAS DE IMAGEN	30
a. Generalidades	30
b. Indicaciones de las pruebas de imagen	30
▪ <i>Radiografía de cráneo</i>	30
▪ <i>Tomografía craneal</i>	31
▪ <i>Ecografía transfontanelar</i>	32
▪ <i>Resonancia magnética nuclear</i>	33
c. Riesgos asociados a las pruebas de imagen	33
3. UTILIDAD DE S100β EN EL MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEAL	35
A. USO DIAGNÓSTICO	35
B. USO PRONÓSTICO	39
4. RESUMEN	40
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	41
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	43
2. OBJETIVOS	44
III. MATERIAL Y MÉTODOS	45
1. PACIENTES Y MUESTRAS	47
A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y GRUPOS DE ESTUDIO	47
a. Grupo de referencia	47
b. Grupo de traumatismos craneales	48

2. OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	49
3. DETERMINACIÓN DE S100β	50
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
IV. RESULTADOS	53
1. VALORES DE REFERENCIA DE S100β	55
A. S100 β SÉRICA	55
a. Concentraciones de S100 β sérica y edad	55
b. Concentraciones de S100 β sérica y sexo	59
c. Concentraciones de S100 β sérica y origen de la muestra	59
d. Valores de referencia de S100 β sérica	59
B. S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	62
a. Concentraciones de S100 β en sangre de cordón y sexo	63
b. Concentraciones de S100 β en sangre de cordón y tipo de parto	63
c. Concentraciones de S100 β en sangre de cordón y puntuación de Apgar	65
d. Concentraciones de S100 β en sangre de cordón y otras variables	65
e. Valores de referencia de S100 β en sangre de cordón	66
2. TRAUMATISMOS CRANEALES	71
A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	71
a. Clasificación de los traumatismos y mecanismo traumático	73
b. Localización del traumatismo	73
c. Signos y síntomas clínicos	73
d. Pruebas complementarias	73
e. Manejo del traumatismo craneal	74
f. Seguimiento del traumatismo craneal	74
3. S100β SÉRICA Y TRAUMATISMOS CRANEALES	75
A. TIEMPO DE EXTRACCIÓN DE S100 β	75
B. COMPORTAMIENTO DE S100 β EN EL TRAUMATISMO CRANEAL	77
C. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA Y MECANISMO TRAUMÁTICO	79
D. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA SEGÚN LA CLÍNICA	81
E. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA SEGÚN LAS PRUEBAS DE IMAGEN	82
a. Radiografía de cráneo	82
b. Tomografía computerizada	82

F. COMPARACIÓN ENTRE S100 β SÉRICA EN EL GRUPO DE REFERENCIA Y GRUPO CON TRAUMATISMO CRANEAL	84
a. Traumatismo craneal leve y sin lesión intracraneal	84
b. Traumatismo craneal no leve y con lesión intracraneal	85
c. Manejo del paciente con traumatismo craneal	86
G. CURVA COR	87
H. CONCENTRACIONES DE S100 β EN PACIENTES CON LESIONES EXTRACEREBRALES	89
I. ANÁLISIS DE “OUTLIERS”	90
V. DISCUSIÓN	91
1. USO CLÍNICO DE BIOMARCADORES	93
2. PROTEÍNA S100β EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	94
A. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β SÉRICA	94
a. Método de determinación	94
b. S100 β sérica en población pediátrica	96
c. Influencia de la edad en la concentración de S100 β sérica	97
d. Influencia del sexo en la concentración de S100 β sérica	98
e. Valores de referencia de S100 β sérica en nuestro medio	99
B. VALORES DE REFERENCIA EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	102
a. Influencia del tipo de parto en la concentración de S100 β en sangre de cordón umbilical	103
b. Influencia de otras variables en la concentración de S100 β en sangre de cordón umbilical	105
c. Influencia del método de determinación en la concentración de S100 β en sangre de cordón umbilical	107
d. Valores de referencia de S100 β en sangre de cordón umbilical en nuestro medio	107
3. TRAUMATISMOS CRANEALES EN LA INFANCIA	109
A. INCIDENCIA Y CLASIFICACIÓN	109
B. MECANISMO TRAUMÁTICO	110
C. PRUEBAS DE IMAGEN	110
D. SEGUIMIENTO	112

4. S100β SÉRICA Y TRAUMATISMO CRANEAL	115
A. INFLUENCIA DE LAS FUENTES EXTRACEREBRALES DE S100 β	115
B. VIDA MEDIA Y TIEMPO DE EXTRACCIÓN DE S100 β TRAS EL TRAUMATISMO	117
C. COMPORTAMIENTO DE S100 β SÉRICA EN EL TRAUMATISMO CRANEAL PEDIÁTRICO	120
a. S100 β en el traumatismo craneal leve	120
b. S100 β en el traumatismo craneal con lesión intracraneal	123
c. S100 β sérica y pruebas de imagen	123
d. S100 β sérica y mecanismo traumático	125
D. USO DIAGNÓSTICO DE S100 β SÉRICA	126
E. USO PRONÓSTICO DE S100 β SÉRICA	128
VI. LIMITACIONES	131
VII. CONCLUSIONES	135
VIII. BIBLIOGRAFÍA	139
IX. ANEXOS	151
1. S100β SÉRICA EN EL GRUPO DE REFERENCIA	153
2. S100β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL	158
3. S100β EN EL GRUPO DE TRAUMATISMOS CRANEALES	162
3.1 CARACTERÍSTICAS DEL TRAUMATISMO CRANEAL	162
3.2 S100 β SÉRICA Y CLÍNICA ASOCIADA AL TRAUMATISMO CRANEAL	165
3.3 S100 β SÉRICA Y PRUEBAS DE IMAGEN	168
4. PROTOCOLOS DE MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEAL POR GRUPOS DE EDAD	170
5. ESCALA PCPC	173

ABREVIATURAS

AU: arteria umbilical

AUC: *Area Under Curve*. Área bajo la curva

B: Coeficiente beta

BHE: barrera hemato-encefálica

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

CIR: crecimiento intrauterino retardado

cm: centímetros

COR: Característica operativa del receptor

DE: desviación estándar

E: especificidad

EG: edad gestacional

g: gramos

h: horas

HCE: Hospital de Corta Estancia

HTLV-1: *Human T-Lymphotropic Virus-1*

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IC: intervalo de confianza

LCR: líquido cefalorraquídeo

LES: lupus eritematoso sistémico

LIC: lesión intracraneal

LR: *likelihood ratio*. Cociente de probabilidad

m: metro

min: minuto

N: número

PCPC: *Pediatric Cerebral Performance Category*

RMN: resonancia magnética nuclear

rpm: revoluciones por minuto

Rx: radiografía

S: sensibilidad

SECIP: Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos

SNC: sistema nervioso central

TC: tomografía computerizada

TCr: traumatismo craneal

Tpo: tiempo

UORN: Unidad de Observación del Recién Nacido

UPED: Urgencias de Pediatría

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VU: vena umbilical

I. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores son moléculas de carácter proteico indicadoras de un proceso biológico normal o patológico. Para poder ser utilizadas como marcadores, estas proteínas deben ser específicas de un tejido o función. Su metabolismo debe ser simple y preferentemente no influenciado por la función de otros órganos o tejidos. Los factores que controlan la síntesis y la degradación de un marcador deben estar bien definidos. Su medición debe ser sensible, objetiva, específica y simple.

1. S100 β

A. GENERALIDADES

La proteína S100 pertenece a una familia multigénica de proteínas moduladoras de calcio. Fue aislada por primera vez en 1965 por Moore⁽¹⁾ mediante la electroforesis de extractos proteicos procedentes de cerebros humanos y de origen bovino. Es una proteína citosólica dimérica ligadora de calcio con un peso molecular de 21kDa denominada S100 por su solubilidad en una solución de 100 g/L de sulfato de amonio.

Contiene dos subunidades, α y β . La S100 α/α se encuentra en el músculo estriado, el corazón y los riñones. La S100 α/β se encuentra en las células gliales y la S100 β/β (S100 β) se encuentra fundamentalmente en la astroglia y en las células de Schwann⁽²⁾, aunque también se localiza en otras subpoblaciones neuronales⁽³⁾ y de forma secundaria en otros tejidos^(4;5). Los genes que codifican muchas de las proteínas de esta familia se agrupan formando *clusters* en el cromosoma 1q21⁽⁶⁾. El gen que codifica la proteína S100 β/β se localiza en el cromosoma 21q22.3⁽⁵⁾ y su estructura tridimensional se muestra en la figura 1.



Figura 1. Estructura tridimensional de la proteína S100 β . Adaptado de Heizmann⁽⁷⁾.

La proteína S100 β es secretada por los astrocitos como una citoquina y realiza una función extracelular con efecto neurotrófico y gliotrófico durante el desarrollo. Interviene además en la regeneración nerviosa, proliferación y maduración de células gliales, extensión de las dendritas y formación de sinapsis a concentraciones fisiológicas (nmol/L)^(3;8;9). Sin embargo, concentraciones extracelulares más elevadas, micromolares, promueven la muerte neuronal *in vitro* por inducción de la apoptosis y por liberación de óxido nítrico por los astrocitos⁽²⁾. Además tiene un posible papel en la regulación de la actividad del crecimiento de las fibras y podría estar implicada (como otras citoquinas gliales) en la coordinación del desarrollo y mantenimiento del SNC mediante la estimulación sincronizada de la diferenciación de neuronas y la proliferación de la astrogliá⁽⁸⁾. Estudios recientes muestran correlación entre la concentración de S100 β en distintos fluidos biológicos (líquido amniótico, sangre de cordón y orina) y la edad gestacional, lo cual apoya el papel neurotrófico de esta proteína⁽³⁾.

Se excreta en la orina, describiéndose una vida media entre de 25-30 minutos y 2 horas^(4;5;10;11). Sus niveles séricos podrían elevarse en función del grado de hemólisis de la muestra^(12;13).

Aparte de detectarse en sangre y orina, la proteína S100 β también se aísla en otros fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo (LCR)⁽¹⁴⁾, la leche materna⁽⁵⁾ y la sangre del cordón umbilical (tanto en arteria como en vena umbilical)⁽¹⁵⁾.

B. S100 β EN DISTINTOS FLUIDOS BIOLÓGICOS

a. S100 β SÉRICA

Son varios los estudios realizados en adultos sanos que recogen los valores normales de S100 β en sangre. Estos datos quedan resumidos en la tabla 1.

	AÑO	N	EDAD	VALOR S100 β SÉRICA ($\mu\text{g/L}$)
Wiesmann	1998	200	18-65 a	0,052 (P ₁₀ : 0,023; P ₉₀ : 0,097)
Mussack	2000	20	Adultos	0,05 \pm 0,01
Anderson	2001	459	15-79 a	0,032 \pm 0,04 (P ₉₅ : 0,13)
Biberthaler	2001	20	Adultos	0,05 \pm 0,01
De Kruijk	2001	92	Adultos	0,02 (P ₁₀ : 0,00; P ₉₀ : 0,13)
Undén	2005	201	19-92 a	P ₉₅ :0,15
Biberthaler	2006	540	>18 a	0,05 (P ₂₅ : 0,03; P ₇₅ : 0,06; P ₉₅ : 0,10)
Poli-de-Figueiredo	2006	21	>18 a	0,04 (P ₂₅ : 0,03; P ₇₅ : 0,05)
Bouvier	2009	41	>18 a	0,05 \pm 0,02 (P ₉₅ : 0,12)

Tabla 1. Valores de S100 β sérica en adultos sanos recogidos de los principales estudios publicados.

Estos valores, sin embargo, no son aplicables a la población pediátrica ya que los niveles séricos de S100 β parecen variar con la edad, al menos los primeros meses de vida.

Según Gazzolo y cols., las concentraciones de la proteína en niños de 0 a 15 años presentan un patrón que consiste en un descenso progresivo desde el nacimiento, con una correlación negativa de los valores séricos de S100 β con la edad^(2;8;16) y con la velocidad de crecimiento⁽³⁾. La mayor concentración se observaría sobre los 20 meses de edad⁽¹²⁾, aunque también se ha descrito un incremento entre los 7-8 años y los 13-14 años de edad^(3;16) (figura 2).

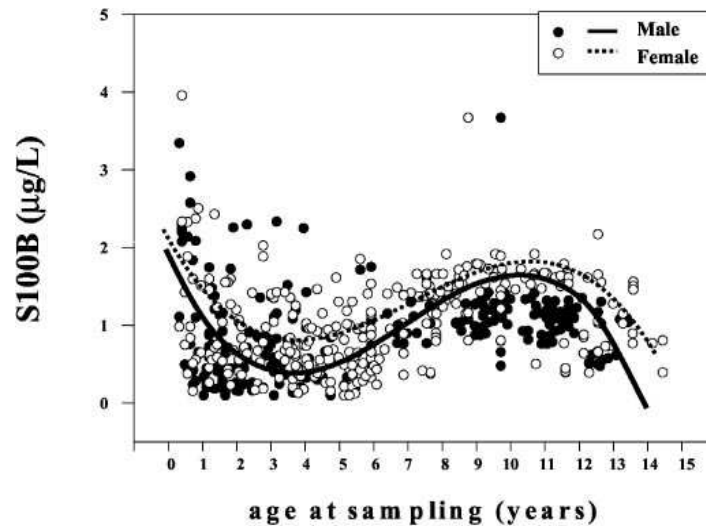


Figura 2. Correlación entre S100 β sérica ($\mu\text{g/L}$) y edad (años) en niños (\bullet) y niñas (\circ). Curva obtenida por análisis de regresión. Correlación entre la edad y el valor de S100 β en niños ($r = -0.51$; $P < 0.001$) y niñas ($r = -0.59$; $P < 0.001$). Modificado de Gazzolo⁽³⁾.

Según Castellani^(17;18) en menores de 3 años, el valor medio de S100 β es 0,15 (DE 0,08) $\mu\text{g/L}$. A partir de los 3 años de edad, el rango de referencia sería similar al descrito en adultos (0,10-0,16 $\mu\text{g/L}$)^(17;19).

En neonatos sanos los niveles normales descritos de S100 β son más elevados⁽⁸⁾, con valores similares durante las primeras 48 y 72 horas de vida^(8;20;21) (figura 3). Cuando se describen los valores de referencia es importante armonizarlos con el método utilizado en su determinación⁽²¹⁾.

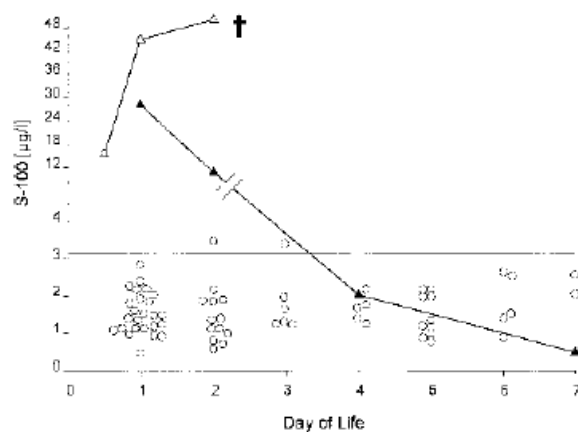


Figura 3. Evaluación de la concentración sérica de S-100 β en 66 neonatos sanos (círculos) y 2 con acidosis perinatal (triángulos blancos y negros). Tomado de Maschmann⁽²⁰⁾.

La influencia de la edad en el valor sérico de S100 β dificulta el establecimiento de unos valores de referencia para la población pediátrica. En general, los estudios con pacientes pediátricos incluyen un número reducido de niños menores de uno o

dos años, que son el grupo en que los valores normales parecen diferir más de aquellos definidos como referencia para la población adulta.

En adultos sanos, entre 18 y 65 años, no hay diferencias según el sexo en los niveles plasmáticos de S100 β ^(8;22). En niños no está claro si existen diferencias en relación al sexo en los niveles de S100 β . Mientras que para algunos autores no hay diferencias significativas en niños sanos^(8;12), otros encuentran que la concentración sanguínea de S100 β desde el nacimiento hasta los 15 años es significativamente más alta en mujeres⁽³⁾.

b. S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

La proteína S100 β se encuentra en sangre de arteria y vena umbilical. A diferencia de lo que ocurre en adultos, la hemólisis afecta significativamente los valores de S100 β en sangre de cordón^(13;23).

La media de S100 β en sangre de arteria y vena umbilical en neonatos sanos parece ser mayor que en adultos. En el momento del parto los valores descritos de S100 β en sangre de arteria umbilical varían entre 1,10-1,62 $\mu\text{g/L}$ y en vena umbilical entre 0,98-1,62 $\mu\text{g/L}$ ^(21;23). Existe correlación entre la concentración de S100 β en sangre umbilical arterial y venosa aunque los niveles de S100 β en la arteria umbilical son más elevados por el origen fetal de la proteína⁽²³⁾. Las concentraciones de S100 β en sangre de cordón son superiores a los descritos en la sangre venosa de las madres de los propios neonatos⁽²¹⁾. Las concentraciones de S100 β en sangre de cordón parecen ser significativamente más altas en neonatos pretérmino que en neonatos a término y parecen relacionarse inversamente con la edad gestacional (figura 4) ⁽¹⁵⁾.

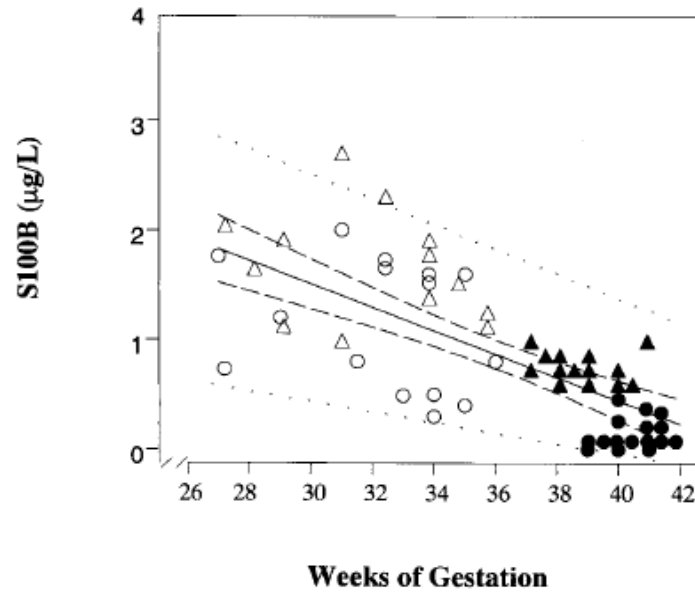


Figura 4. Correlación entre S100 β de cordón umbilical y edad gestacional. Muestras procedentes de mujeres (triángulos) y varones (círculos) pretérminos (símbolos blancos) y a término (símbolos negros). Tomada de Gazzolo⁽¹⁵⁾.

Otra variable que podría influir en la concentración de la S100 β en el neonato es el tipo de parto⁽¹³⁾.

La tabla 2 recoge los datos publicados en los estudios más relevantes sobre S100 β en sangre de cordón umbilical.

	AÑO	N	CASOS (N)	MUESTRA	S100 β ($\mu\text{g/L}$)
Gazzolo	2000	58	A término (30)	VU	0,47 \pm 0,35
			Pretérmino (28)	VU	1,31 \pm 0,64
			Mujeres	VU	1,14 \pm 0,69 A término 0,75 \pm 0,60 Pretérmino 1,65 \pm 0,48
			Varones	VU	0,75 \pm 0,51 A término 0,19 \pm 0,12 Pretérmino 0,99 \pm 0,60
Amer-Wählin	2001	112	A término	AU	1,10 Rango: 0,38-5,50
				VU	0,98 Rango: 0,43-2,70

	AÑO	N	CASOS (N)	MUESTRA	S100 β ($\mu\text{g/L}$)			
Wirlds	2003	81	Parto vaginal (51)	AU	Mediana 1,72 P ₂₅₋₇₅ 1,31-2,17			
				VU	Mediana 1,48 P ₂₅₋₇₅ 1,08-1,93			
			Anestesia general	AU	1,57 P ₂₅₋₇₅ 0,97-1,79			
				VU	1,10 P ₂₅₋₇₅ 0,82-1,65			
			Anestesia epidural (5)	AU	1,50 P ₂₅₋₇₅ 1,06-1,75			
				VU	1,34 P ₂₅₋₇₅ 1,00-1,49			
			Cesárea urgente	AU	1,42 P ₂₅₋₇₅ 1,00-1,83			
				VU	1,23 P ₂₅₋₇₅ 0,83-1,77			
			Cesárea electiva	AU	1,51 P ₂₅₋₇₅ 0,97-1,76			
				VU	1,26 P ₂₅₋₇₅ 0,97-1,50			
			Kocylowski	2009	436	Parto vaginal	AU (154)	0,711 \pm 0,61
							VU (229)	0,438 \pm 0,452
Cesárea	AU (2)	0,440 \pm 0,183						
	VU (51)	0,418 \pm 0,212						
Qian	2009	25	A término	AU	1,05 P ₂₅₋₇₅ 0,95-1,15			

Tabla 2. Valores de S100 β en sangre de cordón. AU: Arteria umbilical; VU: Vena umbilical.

El método utilizado para la determinación de S100 β tiene sus propios valores de referencia. Otras posibles explicaciones de las concentraciones más elevadas de S100 β en neonatos podrían ser la inmadurez de la barrera hemato-encefálica (BHE) con paso de S100 β del cerebro a la sangre y fuentes extracerebrales de S100 β , como la grasa parda, o la menor eliminación por los riñones inmaduros^(23;24).

C. COMPORTAMIENTO DE S100 β EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

a. COMPORTAMIENTO DE S100 β SÉRICA EN LOS TRAUMATISMOS

CRANEALES

La investigación en el campo de los biomarcadores (como la proteína S100 β , la enolasa neuroespecífica y la proteína básica de la mielina) ha permitido cambiar el manejo clínico de diferentes patologías, como es el caso de los traumatismos craneales. Los distintos biomarcadores han sido estudiados inicialmente en adultos y posteriormente en niños.

Los biomarcadores liberados al torrente sanguíneo tras un daño cerebral parecen ser más sensibles y precoces para detectar daño intracraneal que la TC⁽²⁵⁻²⁷⁾. Incluso después de un traumatismo craneal leve, puede haber lesiones orgánicas a nivel microscópico, sólo detectables mediante resonancia nuclear magnética en las que se observan elevaciones de los niveles séricos de S100 β ^(2;28).

El daño cerebral que se produce tras un traumatismo craneal se debe inicialmente a un daño directo sobre las regiones cerebrales traumatizadas con una muerte celular inmediata. Posteriormente, se produce un daño secundario debido a la liberación de distintos mediadores, que provoca isquemia, edema, inflamación, degeneración axonal y finalmente, la muerte celular programada. La elevación de la S100 β por encima de sus niveles fisiológicos provocaría un gran incremento intracelular de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje y de receptores mediados por glutamato⁽²⁾, lo que origina la muerte celular por apoptosis. La elevación de los niveles séricos de S100 β es un signo del daño celular glial y de la disfunción de las células de la barrera hematoencefálica. Esta disfunción de la barrera hematoencefálica conlleva un aumento de permeabilidad con el consiguiente paso de grandes cantidades de S100 β a sangre periférica.

La vida media en sangre de la S100 β en adultos, tras un traumatismo craneal leve, se estima en 97 minutos⁽²⁹⁾.

Mientras que en adultos parece haber consenso en que valores de S100 β por debajo de 0,10-0,15 $\mu\text{g/L}$ sugieren la inexistencia de un daño cerebral secundario a un traumatismo craneal^(10;30;31), no se han establecido valores de referencia con puntos de corte específicos para cada tramo de edad en la población pediátrica.

b. COMPORTAMIENTO DE S100 β EN OTRAS PATOLOGÍAS

Reordenaciones cromosómicas y alteraciones en la expresión del gen que codifica la proteína S100 β / β están implicadas en varias enfermedades neurológicas y neoplásicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, melanoma maligno y diabetes tipo I. En pacientes con síndrome de Down los niveles basales de S100 β están más elevados que en la población normal, ya que esta proteína está codificada en el cromosoma 21⁽²⁾. Portela y Gazzolo^(32;33) determinaron la concentración de S100 β en líquido amniótico con objeto de valorar su posible uso como herramienta diagnóstica de la trisomía 21, encontrando concentraciones de S100 β superiores cuando se trataba de un caso con este tipo de cromosomopatía.

La S100 β también se eleva en sangre y/o LCR de pacientes adultos con infartos cerebrales, hemorragias subaracnoideas, exacerbaciones de esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda, meningitis, compresiones medulares e hidrocefalia, esquizofrenia, mielopatía asociada a HTLV-I y LES^(2;8;24). También se observa una elevación en la concentración de S100 β en sangre de pacientes sometidos a un bypass cardiopulmonar, con un mayor incremento cuando existen complicaciones neurológicas⁽¹¹⁾.

Existe controversia acerca de si daños extracerebrales afectan a los niveles séricos de S100 β en adultos^(12;34;35). Parece haber un incremento en la S100 β en adultos con fracturas óseas (fundamentalmente de huesos largos) y traumatismos abdominales con lesión asociada de tejidos blandos^(10;34). La concentración de S100 β no aumentaría en caso de contusiones aisladas de tejidos blandos o fracturas de huesos pequeños^(10;35), observándose un comportamiento similar en niños^(18;36).

Existen numerosos estudios sobre la utilización de la S100 β sérica como biomarcador en pacientes neonatales. En caso de asfixia perinatal se elevan las concentraciones de S100 β sérica, en sangre de cordón y en orina, siendo la concentración alcanzada aún mayor en caso de desarrollarse una encefalopatía hipóxico-isquémica^(37;38). La elevación de S100 β en las fases agudas de la agresión precedería a la detección de lesiones en las pruebas de imagen. Por lo tanto, este

biomarcador podría ser utilizado para el diagnóstico precoz de encefalopatía hipóxico-isquémica tras el parto^(38;39), permitiendo iniciar estrategias terapéuticas de neuroprotección.

Se observa una correlación entre el valor de S100 β sérica en las primeras 24 horas de vida y el Apgar a los minutos 1 y 5⁽³⁷⁾. El valor predictivo negativo de S100 β urinaria para excluir la existencia de hemorragia intraventricular en estos pacientes es del 100%⁽³⁹⁾.

También parecen existir niveles basales más elevados de S100 β en neonatos con defectos del tubo neural⁽⁴⁰⁾ así como en neonatos y niños con cardiopatías congénitas⁽²⁴⁾. Esto podría reflejar la existencia de daño cerebral asociado a hipoperfusión cerebral, presente incluso antes del nacimiento.

La media de la concentración de S100 β en sangre de cordón es significativamente mayor en neonatos con crecimiento intrauterino retardado (CIR), con hallazgos anormales en el *doppler* previo al parto, que en aquellos con *doppler* normal y con crecimiento normal⁽⁴¹⁾.

Se han descrito concentraciones de S100 β 80-100 veces superiores en la leche humana que en otros fluidos biológicos⁽⁴²⁾. Podría tratarse de una fuente exógena de este factor trófico en las etapas iniciales del desarrollo cerebral.

La presencia de concentraciones elevadas de S100 β en diferentes patologías confiere una alta inespecificidad a este biomarcador.

2. TRAUMATISMO CRANEAL EN NIÑOS

A. GENERALIDADES

El traumatismo craneal (TCr) es un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias de pediatría. En España se producen cada año entre 80.000 y 100.000 traumatismos craneales (150-250/100.000 habitantes/año) ocurriendo, aproximadamente la mitad, en menores de 15 años⁽⁴³⁾. Esto supone que 1 de cada 10 niños sufrirá un traumatismo craneal a lo largo de la infancia^(43;44). En un estudio llevado a cabo en la Unidad de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias en el año 2006, las consultas médicas por TCr representaron el 5%⁽⁴⁵⁾ lo cual coincide con los datos epidemiológicos publicados en España (3-6%)⁽⁴³⁾. Se ha descrito un incremento de la incidencia de TCr en los últimos años debido al aumento de la patología traumática, sobre todo de los accidentes de tráfico⁽⁴³⁾.

La importancia de los traumatismos y los accidentes (y dentro de ellos, los traumatismos craneales), radica en que son la primera causa de mortalidad en los niños mayores de un año en países desarrollados⁽⁴⁴⁾. La mayoría de los traumatismos craneales (80-85%) son leves, pero aproximadamente el 10% son traumatismos graves, que pueden causar la muerte en el 1,5% de los niños⁽⁴⁴⁾. La mortalidad en los menores de 12 meses es hasta dos veces mayor que en los niños entre 1 y 6 años y el triple que en los de 6 y 12 años⁽⁴⁶⁾. Además los traumatismos craneales conllevan una importante morbilidad causando secuelas así como discapacidad física y psíquica.

Los traumatismos craneales son más frecuentes en los niños menores de dos años y en la pubertad (por la mayor participación en actividades de riesgo) y son más frecuentes en varones, sobre todo a partir de los 4 años de edad tanto en nuestro medio⁽⁴⁷⁾ como en otros países desarrollados⁽⁴⁸⁾.

La etiología de los traumatismos varía según la edad. En los niños menores de 2 años, la causa más frecuente son las caídas (habitualmente desde la propia altura), pudiendo ser estimada la altura a partir de los datos de la historia clínica⁽⁴⁹⁾. Las caídas son debidas en general al inicio de la deambulación en este tramo de edad, así como a descuidos en la vigilancia. Es importante considerar en este grupo de

edad la posibilidad de que el traumatismo craneal sea consecuencia de un maltrato, sobre todo en los menores de 1 año, en los que el traumatismo craneal puede ser potencialmente muy grave. Se estima que la mitad de los TCr que provocan la muerte o secuelas graves en lactantes se deben a un daño intencional⁽⁵⁰⁾. A partir de los 2 años de edad, los accidentes de tráfico son la causa más frecuente de TCr grave, seguidos de los accidentes de bicicleta (2-10 años) y deportivos (mayores de 10 años). Los accidentes de tráfico son la primera causa de lesiones graves y muerte, así como la segunda causa de traumatismo craneal en la infancia. Los mecanismos de alta energía, como los accidentes de tráfico a gran velocidad, (sobre todo si el niño sale despedido del asiento), caídas de bicicleta o desde una altura mayor de 1 metro conllevan un mayor riesgo de lesión intracraneal⁽⁵¹⁾.

No existe una definición consensuada para los distintos grados de gravedad de los traumatismos craneales. La Academia Americana de Pediatría incluye dentro de los traumatismos craneales leves a los niños que tras un traumatismo craneal presentan una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 15, sin signos de focalidad neurológica en la exploración y sin evidencia en la exploración física de fractura craneal. Estos niños pueden haber presentado, pérdida de conciencia (inferior a 1 minuto de duración), una convulsión inmediatamente tras el TCr, haber vomitado o presentado signos y síntomas como cefalea y letargia⁽⁵²⁾. Esta definición excluye a los niños víctimas de politraumatismos, a aquellos con pérdidas de conocimiento de duración no determinada o con sospecha de daño medular, así como a niños con enfermedades neurológicas o coagulopatías previas. Otros autores consideran traumatismos craneales leves aquellos en los que el niño presenta en el momento de la exploración una puntuación en la escala de Glasgow entre 13 y 15 puntos, pudiendo haber presentado previamente pérdida de conciencia breve o amnesia del episodio⁽¹⁶⁾. La Asociación Española de Pediatría propone considerar como traumatismos craneales mínimos aquellos que tienen una puntuación en la escala de Glasgow de 15 para diferenciarlos de los leves (Glasgow 13-14)⁽⁵⁰⁾.

Se describen incidencias de hasta un 11% de lesión intracraneal (LIC) en los traumatismos craneales leves⁽⁵³⁾, variando la incidencia según se considere una u otra definición. En niños con traumatismo leve, sin pérdida de conciencia o amnesia, exploración física normal, sin vómitos o cefalea y con un Glasgow de 15, el riesgo de tener una LIC con significación clínica se estima en un 1%. Si el traumatismo es leve pero el niño ha presentado pérdida de conciencia, amnesia, vómitos o convulsiones, el riesgo de tener una LIC asciende hasta el 5%. En nuestro país, la incidencia de LIC en traumatismos craneales leves atendidos en un servicio de Urgencias pediátricas se estima en un 1%⁽⁴⁷⁾, siendo el porcentaje de niños que requiere algún tipo de intervención quirúrgica muy bajo⁽⁵³⁾. Los niños menores de dos años son el grupo de mayor riesgo de presentar una LIC^(49;51). Además, si como consecuencia del traumatismo craneal se produce una fractura, existe el riesgo de desarrollar fracturas progresivas y quistes leptomeníngeos⁽⁵⁴⁾.

La sintomatología comúnmente asociada al TCr leve incluye la pérdida de conciencia transitoria, amnesia, vómitos, convulsiones, cefalea e irritabilidad. Sin embargo, los signos clínicos son difíciles de evaluar en niños menores de 2 años^(55;56), pudiendo un 75% estar asintomáticos en el momento de la valoración en Urgencias⁽⁴⁹⁾. No obstante, la clínica en caso de lesiones clínicamente significativas aparece habitualmente en las primeras 5 horas tras el traumatismo⁽⁵⁷⁾. Aunque se han intentado elaborar distintas combinaciones de síntomas y/o signos clínicos que puedan predecir la presencia de LIC, ninguna de ellas es capaz de identificar al 100% de los niños con este tipo de patología⁽⁵⁸⁾.

B. PRUEBAS DE IMAGEN

a. GENERALIDADES

La dificultad de identificar únicamente por la clínica a los niños con LIC hace necesario, en ocasiones, el uso de distintas pruebas diagnósticas, como las pruebas de imagen. Son varios los trabajos que intentan establecer una correlación entre los datos clínicos y la probabilidad de tener una LIC, para poder seleccionar a los niños o adultos susceptibles de evaluación radiológica tras un traumatismo craneal^(59;60) evitando así procedimientos diagnósticos innecesarios.

b. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EL TRAUMATISMO CRANEAL

▪ *Radiografía de cráneo*

Es la prueba de imagen más utilizada en la valoración de los niños con traumatismos craneales en los servicios de urgencias. El uso de la radiografía de cráneo en el manejo de los traumatismos craneales infantiles es un tema controvertido en los últimos años, ya que sirve para identificar fracturas pero no para identificar las lesiones intracraneales.

La incidencia de fracturas craneales en pacientes que consultan por TCr es del 2-20% según las series, siendo más frecuentes en los niños menores de 2 años^(49;61;62). A diferencia de lo que ocurre en los adultos, no parece existir relación entre la presencia de una fractura en la radiografía y la existencia de una LIC, excepto en los menores de dos años⁽⁶³⁾ en que las fracturas se asocian a una LIC en el 15-30% de los casos⁽⁵¹⁾. Si en la exploración física de estos niños con traumatismo craneal se aprecia un hematoma en la región temporal o parietal, este hematoma es el signo que mejor predice la existencia de una LIC, sobre todo cuanto más pequeño es el niño⁽⁶⁰⁾. El 80-100% de los niños menores de 2 años con hematoma temporal o parietal tiene una fractura subyacente. Las lesiones intracraneales se acompañan de fracturas en el 60-100% de los casos aunque puede haber lesión intracraneal en ausencia de fractura craneal⁽⁵¹⁾.

Actualmente, se recomienda la realización de esta prueba únicamente en niños asintomáticos con sospecha de maltrato (dentro de la serie ósea a

realizar), portadores de válvula de derivación ventrículo-peritoneal o sospecha de cuerpos extraños así como en el grupo de los menores de 1-2 años, si existe hematoma ténporo-parietal en la exploración o bien en ausencia de éste en caso de los niños de menor edad con un mecanismo traumático importante (menores de 3 meses con caídas desde una altura superior a 50 cm, traumatismo contra una superficie dura)^(49;50;64). La radiografía craneal puede servir como despistaje inicial para seleccionar a aquellos niños menores de dos años a los que es necesario realizar una TC tras un traumatismo craneal. La presencia de fractura en la radiografía sería un criterio para hacer TC.

- ***Tomografía Computerizada (TC)***

Es el procedimiento diagnóstico de elección para detectar una LIC⁽⁶⁵⁾, aunque implica mayor radiación y en ocasiones tener que sedar al niño por falta de colaboración, lo cual no está exento de riesgos⁽⁶⁶⁾. Estudios realizados sobre costes sanitarios sugieren que es más barato y seguro realizar una TC a todo paciente con traumatismo craneal leve, lo que permite darle el alta si no existe una LIC, que mantener a estos pacientes en observación y realizar una TC únicamente a aquellos en los que aparezcan signos o síntomas sugestivos de LIC o bien, éstos persistan en el tiempo⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Existe un consenso en realizar una TC en aquellos casos con descenso del nivel de conciencia, pérdida de conciencia o amnesia de duración superior a 5 minutos, sospecha de fractura de base de cráneo o fractura con hundimiento, focalidad en la exploración neurológica y mecanismos traumáticos de alta energía^(55;58;66;70).

Osmond y cols. han elaborado recientemente unas indicaciones para la realización de una TC tras un traumatismo craneal leve, definido éste por un traumatismo ocurrido en las 24 horas previas, asociado a pérdida de conciencia presenciada, amnesia del episodio, desorientación y vómitos o irritabilidad (en menores de 2 años) persistentes, con una puntuación en la escala de Glasgow de 13-15 puntos⁽⁷¹⁾. Estas recomendaciones se recogen en la figura 5.

CATCH RULE:**Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury**

TC sólo en niños con traumatismo craneal leve y cualquiera de los siguientes hallazgos:

Alto riesgo (necesidad de intervención quirúrgica)

1. Puntuación en la escala de Glasgow < 15 a las 2 horas del TCr
2. Sospecha de fractura abierta o deprimida
3. Cefalea de intensidad progresiva
4. Irritabilidad durante la exploración

Riesgo moderado (lesión intracraneal en la TC)

5. Signo de fractura de base de cráneo (p. ej., hemotímpano, hematoma en ojos de mapache, otolicuorrea o rinolicuorrea, signo de Battle)
6. Hematoma grande y fluctuante en cuero cabelludo
7. Mecanismo traumático de alto riesgo (p. ej., accidente de tráfico, caída de altura > 90 cm, caída de bicicleta sin casco)

Figura 5. Indicaciones de la TC en el manejo del traumatismo craneal leve pediátrico. Traducido de Osmond⁽⁷¹⁾.

Actualmente, no es la prueba de imagen más sensible para detectar el daño cerebral difuso, aunque sí es la prueba más rápida y accesible en los servicios de urgencias, por lo que es la prueba de imagen de elección.

Una TC normal tras un traumatismo craneal leve en un paciente con una exploración neurológica normal tiene un valor predictivo negativo del 100% para excluir LIC⁽⁷²⁾. Es excepcional la aparición de complicaciones posteriores en niños con TC normal^(51;53).

- ***Ecografía transfontanelar***

La ecografía puede ser útil en los neonatos o lactantes con fontanela abierta, donde se pueden ver desplazamientos del sistema ventricular, sangre en los ventrículos o hemorragia subaracnoidea. No detecta lesiones alojadas en la fosa posterior del cráneo.

- **Resonancia magnética nuclear (RMN)**

La resonancia magnética nuclear no es utilizada de urgencia en el manejo del traumatismo craneal. Es capaz de detectar lesiones difusas que pueden pasar desapercibidas en la TC. Se considera que sólo en el 10% de los casos aparecen los hallazgos clásicos de las lesiones axonales difusas, que son las más frecuentes en los TCr graves⁽⁴³⁾.

c. RIESGOS ASOCIADOS A LAS PRUEBAS DE IMAGEN

El empleo de la TC en el manejo de los traumatismos craneales en la infancia ha aumentado notablemente en las últimas décadas, fundamentalmente desde que se dispone de los aparatos de TC helicoidales. Éstos permiten realizar más tipos de exploración y son especialmente útiles por su rapidez en niños pequeños o poco colaboradores⁽⁷³⁾.

De forma paralela el aumento de la utilización de estas técnicas de imagen, conlleva una preocupación creciente por el impacto que la radiación pueda tener en los niños⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Una TC craneal supone una radiación equivalente a 300-600 radiografías de tórax⁽⁷⁵⁾. Los niños son mucho más sensibles a la radiación que los adultos, sobre todo en los diez primeros años de vida⁽⁷⁴⁾. La sensibilidad para desarrollar todo tipo de cáncer descende a medida que aumenta la edad en que tiene lugar la exposición a la radiación con excepción del cáncer de pulmón⁽⁷⁶⁾.

El riesgo de desarrollar un cáncer atribuible a la radiación es mayor en la infancia, fundamentalmente en las niñas⁽⁷⁷⁾, por la mayor expectativa de vida. El riesgo de mortalidad por cáncer en niños de un año a los que se realice una TC craneal es de 1 por cada 1500 niños⁽⁷³⁾, disminuyendo en los niños de 10 años, a 1 por cada 5000 niños⁽⁷⁵⁾. Además, por cada caso de cáncer mortal, se desarrollan varios casos de cáncer no mortal. Además del incremento del riesgo de cáncer, existen también efectos negativos a largo plazo en las habilidades cognitivas asociados a las radiaciones ionizantes⁽⁷⁶⁾.

Las dosis de radiación utilizadas en niños son a menudo muy elevadas, aunque podrían utilizarse dosis menores (30-50% inferiores a las empleadas en adultos)

sin pérdidas significativas de información^(73;78) y con el correspondiente descenso del riesgo atribuido a la radiación.

Un uso racional de las técnicas de imagen reduciría estos efectos indeseados así como los costes económicos asociados.

3. UTILIDAD DE S100 β EN EL MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEAL

A. USO DIAGNÓSTICO DE S100 β

Tras un traumatismo craneal que tiene como consecuencia una lesión cerebral (sea ésta microscópica o macroscópica), se ponen en marcha una serie de procesos inflamatorios que determinan el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica con liberación de S100 β al torrente sanguíneo.

Los pacientes adultos que tras un traumatismo craneal leve muestran hallazgos anormales en la TC craneal^(79;80) y aquellos con traumatismo craneal grave^(28;30) tienen concentraciones más elevadas de S100 β que los controles.

El mayor aumento en la concentración sérica de S100 β se asocia con el daño cerebral difuso⁽⁸¹⁾, siendo menor en los pacientes con hematomas epidurales, subdurales y contusiones⁽⁸²⁾.

El valor de S100 β sérica utilizado inicialmente en adultos como punto de corte tras un traumatismo craneal, para discriminar a aquellos pacientes que podrían tener una lesión intracraneal fue $\geq 0,5 \mu\text{g/L}$ ⁽²⁸⁾. Estudios posteriores describieron una concentración de S100 β sérica de 0,1-0,12 $\mu\text{g/L}$ como punto de corte para descartar una LIC^(30;80;83;84). Este valor tiene una sensibilidad del 99-100% para detectar lesiones intracraneales, con una especificidad del 40,5%, un valor predictivo positivo de 40,5% y un valor predictivo negativo del 99-100%^(80;84), de ahí que, el gran interés de esta proteína como biomarcador, sea su potencial capacidad para identificar a los pacientes que no presentan LIC. Si el valor de S100 β es indetectable o inferior al punto de corte en la primera determinación, realizada de forma precoz tras un TCr, el valor predictivo negativo (VPN) para excluir una LIC en la TC es del 99%^(27;80). Esta aseveración sería válida también en el grupo de pacientes politraumatizados. Los traumatismos extracraneales importantes elevan la concentración de S100 β (falsos positivos para la detección de lesiones intracraneales), disminuyendo el valor predictivo positivo de S100 β como marcador de daño cerebral, pero sigue manteniendo un alto VPN para descartar el posible daño cerebral asociado al traumatismo craneal^(34;85). Por tanto,

el hallazgo de valores normales de S100 β tras un politraumatismo, parece excluir la presencia de una lesión cerebral significativa.

Otros estudios señalan que en caso de LIC, un valor de S100 β menor de 0,5 $\mu\text{g/L}$, determinado en un tiempo máximo tras el traumatismo, puede seleccionar a los pacientes que en caso de presentar una LIC no van a requerir intervención quirúrgica⁽⁸⁰⁾.

En ocasiones, los valores elevados de S100 β sérica no se acompañan de lesiones en la TC en pacientes asintomáticos con traumatismo craneal leve. En estos casos, la RMN daría más información acerca de un posible daño cerebral primario⁽²⁸⁾ y el biomarcador podría señalar la presencia y posible extensión de un daño cerebral difuso.

En pacientes pediátricos, la S100 β sérica podría comportarse de un modo similar al descrito en adultos, pudiendo servir de ayuda para seleccionar a los pacientes que pueden ser manejados tras un traumatismo craneal leve sin pruebas de imagen. Las curvas COR descritas inicialmente para evaluar la capacidad de la S100 β sérica para predecir daño craneal, demostraron que un área bajo la curva de 0,82 tenía una sensibilidad del 77% y una especificidad del 72% (valor de S100 β de 0,17 ng/ml)⁽¹²⁾ en un grupo de pacientes entre 0 y 13 años. Sin embargo, en la población pediátrica no parece posible establecer un valor único como punto de corte, que pueda ser aplicado en todos los grupos de edad, ya que los niños menores de 1 año tienen valores normales a menudo por encima de los valores descritos como punto de corte para discriminar la presencia de LIC.

La tabla 3 recoge los principales estudios sobre la S100 β para el diagnóstico de LIC publicados hasta la fecha, siendo los resultados poco homogéneos. Ello no debe extrañar si tenemos en cuenta el limitado tamaño muestral de los estudios recogidos. Otro problema importante a la hora de comparar los resultados obtenidos es la gran heterogenicidad existente en cuanto al diseño de los estudios.

	AÑO	EDAD	N	GRUPO (N)	S100β (µg/L)
Portela	2002	4-15 a	24	Sanos 4-9a (16)	0,365 P ₂₅₋₇₅ : 0,267-0,410
				Sanos 10-15a (8)	0,310 P ₂₅₋₇₅ : 0,260-0,360
Gazzolo	2003	1m-15a	1004	Sanos 0-1a (85)	0,950 P ₂₅₋₇₅ : 0,440-2,550
				Sanos 2-7a (461)	0,730 P ₂₅₋₇₅ : 0,440-1,060
				Sanos 4a (94)	0,630 P ₂₅₋₇₅ : 0,360-1,060
				Sanos 9-11a	1,650 P ₂₅₋₇₅ : 0,910-1,740
				Sanos 11-12a (32)	0,450 P ₂₅₋₇₅ : 0,390-0,450
				Sanos 13-14a (35)	1,230 P ₂₅₋₇₅ : 1,120-2,010
				Sanos 14-15a (18)	0,780 P ₂₅₋₇₅ : 0,500-0,870
Berger	2005	<18 a	44	Sanos (64)	0,016
				TCr (100)	0,026 Corte 0,017
Castellani	2008	1m-18a	394	Sanos	0,110 (DE 0,080) Rango 0,040-0,680
				<3a (65)	0,150 (DE 0,080)
				>3a (329)	0,100 (DE 0,070) P ₉₅ 0,160
				>3a sin outliers >0.25 µg/L	0,090 (DE 0,030) P ₉₅ 0,150
Betchel	2009	Niños	152	TCr sin LIC en TC (128)	0,084
				TCr con LIC en TC (24)	0,213 Corte 0,050
				TCr sin fractura h. largos	0,083
				TCr con fractura h. largos (25)	0,220
Castellani	2009	<18a	109 (93>4a)	TCr leve + TC normal	0,500 (DE 0,960) Rango 0,060-6,660
				TCr leve + TC alterada (36) Incluye fractura sin LIC	0,640 (DE 0,700) Rango 0,164-3,220 Corte 0,160
				TCr leve sin otras lesiones (49)	0,260 (DE 0,360) Rango 0,060-2,490
				TCr leve + otras lesiones (60)	0,790 (DE 1,090) Rango 0,080-6,660

	AÑO	EDAD	N	GRUPO (N)	S100 β ($\mu\text{g/L}$)
Geyer	2009	6m-15a		Contusión (53)	0,140
				TCr (95)	0,136
				Alteración en cuero cabelludo	0,127
				Sin alteración en cuero cabelludo	0,149
				Glasgow 14	0,142
				Glasgow 15	0,140

Tabla 3. Concentraciones de S100 β sérica en distintos estudios realizados en población pediátrica.

B. USO PRONÓSTICO DE S100 β

En adultos, distintos estudios intentan relacionar los niveles séricos de S100 β con el pronóstico del paciente tras un TCr. Además de determinados signos o síntomas clínicos, los niveles séricos de S100 β parecen ser un predictor independiente de mal pronóstico tras el TCr (S100 β > 2 μ g/L)^(2;81).

Si el valor sérico de S100 β es menor de 1,2 μ g/L, el pronóstico neuropsicológico en la fase subaguda de recuperación sería bueno⁽⁸³⁾, mientras que valores >2 μ g/L entre 1-6 horas tras TCr se asociarían con un mal pronóstico neurológico al mes, 6 meses y al año del traumatismo^(83;86) (sensibilidad 86% y especificidad 95%⁽²⁾). Valores inferiores a 0,32 μ g/L parecen excluir el desarrollo de discapacidad grave en el mes posterior al traumatismo con una especificidad del 99%⁽⁸⁷⁾.

En pacientes con mayor elevación de S100 β sérica se observa una disfunción neurológica con alteración en la atención, memoria y velocidad de procesamiento de la información siendo peor el pronóstico cuanto mayor es el tiempo de retorno a valores séricos normales⁽²⁶⁾.

Debido a la vida media de esta proteína, tras su liberación inicial la concentración sérica de S100 β debería volver a los niveles basales en 12-24 horas. Concentraciones elevadas de S100 β durante más de 12 horas tras el traumatismo podrían tener un alto valor pronóstico⁽⁸⁸⁾.

Un valor de S100 β sérica superior a 2 μ g/L predeciría además mortalidad tras un traumatismo craneal grave, con una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,77⁽⁸¹⁾.

4. RESUMEN

La proteína S100 β se localiza fundamentalmente a nivel del sistema nervioso central y, en condiciones normales, se detecta en concentraciones mínimas en sangre periférica. Mientras que en adultos sus niveles son estables, en niños parecen variar con la edad. Distintos estudios también muestran valores diferentes según el método utilizado en su determinación y otras variables, por lo que es necesario conocer los valores normales en población pediátrica sana desde el periodo neonatal en nuestro medio. Ello nos permitirá utilizar la proteína S100 β con más fiabilidad en diferentes supuestos diagnósticos y pronósticos, como el traumatismo craneal o la asfixia perinatal con implicaciones prácticas en su manejo.

II. HIPÓTEISIS DE TRABAJO OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los valores de S100 β en la edad pediátrica no han sido claramente descritos y varían según el método de determinación y los distintos estudios publicados. No obstante, las concentraciones séricas en niños parecen ser más elevadas que en la población adulta. Por lo tanto, sería interesante establecer valores de referencia en nuestra población pediátrica.

Al igual que lo descrito en los adultos, la proteína S100 β sérica podría no elevarse en los niños tras sufrir un traumatismo craneal leve, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con lesión intracraneal secundaria a un traumatismo. Ya que su elevación se produce en las primeras horas tras el traumatismo, puede resultar útil para el manejo de los niños con traumatismos craneales atendidos en un servicio de Urgencias Pediátricas. La posible utilidad de la S100 β sérica en el manejo de los niños con traumatismo craneal sería descartar la presencia de una lesión intracraneal, basándose en su valor predictivo negativo.

2. OBJETIVOS

- I. Determinar valores de referencia de S100 β sérica en niños desde el nacimiento hasta los 14 años de edad.
- II. Determinar valores de referencia de S100 β en sangre de cordón y su relación con el tipo de parto.
- III. Analizar si existen diferencias en la concentración de S100 β sérica entre los niños sanos y aquellos con un traumatismo craneal leve.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES Y MUESTRAS

El presente estudio, de carácter prospectivo, descriptivo y aprobado por el Comité de Ética, se llevó a cabo en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre junio de 2008 y mayo de 2010.

Se obtuvo un consentimiento informado firmado por los padres o tutores de los niños incluidos en el estudio.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y GRUPOS DE ESTUDIO

a. GRUPO DE REFERENCIA

Para establecer unos valores de referencia propios de S100 β en suero se recogieron muestras de sangre en niños sanos de 0 a 14 años dentro del estudio preoperatorio para intervenciones menores (fimosis, hernia inguinal, frenillo lingual, quiste de cola de ceja, otoplastia, criptorquidia). Se incluyeron además aquellos niños que acudieron a Urgencias de Pediatría y a los que se extrajo sangre por distintos procesos (p. ej., fiebre, ictericia y dolor abdominal) y en los que se excluyó afectación del sistema nervioso central y fracturas óseas. Fueron excluidos aquellos pacientes con síndrome de Down, insuficiencia renal, retraso del desarrollo y enfermedades neurológicas así como los niños que habían tenido una crisis febril en la semana previa a la extracción de la muestra de sangre.

Se recogieron muestras de sangre venosa de cordón umbilical de neonatos sanos de 35 a 41 semanas de gestación para determinar los valores de referencia en el momento del parto. La extracción de la muestra se realizó inmediatamente tras el parto, después de clampar el cordón umbilical. Se excluyeron las muestras con un elevado grado de hemólisis. Se recogieron datos del recién nacido como el sexo, edad gestacional, tipo de parto (eutócico, ventosa, fórceps, espátula, cesárea electiva o urgente) y puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos.

b. GRUPO DE TRAUMATISMOS CRANEALES

Para estudiar el comportamiento de S100 β en los traumatismos craneales leves en niños, se incluyeron en el estudio los pacientes entre 0 y 14 años que acudieron a la Unidad de Urgencias de Pediatría por un traumatismo craneal ocurrido en las 6 horas previas al momento de la consulta. En estos niños se aplicó el protocolo vigente en la Unidad de manejo de los traumatismos craneales para la realización de pruebas de imagen (Anexo 4). El periodo de inclusión de niños en el estudio fue de 18 meses.

Se completó una hoja de recogida de datos que incluía la edad, el sexo, datos clínicos, exploración física, datos relativos al traumatismo, pruebas de imagen realizadas (radiografía de cráneo o tomografía craneal y su resultado), así como el destino del paciente. Se registró también la puntuación en la escala de Glasgow al ingreso. En algunos casos no fue posible obtener datos sobre algunos síntomas (como cefalea o amnesia) debido a la edad del paciente (menores de 1-2 años). En estos casos se recogieron en la tabla de datos como “No valorables”. En los traumatismos por caídas desde una altura no especificada, ésta se estimó a partir de la historia clínica como sigue: caídas desde una silla, desde los brazos de otro niño, caída desde un sofá o cama 50 cm; caída desde los brazos de un adulto, carrito de la compra o cambiador, 1,2 m; caída desde una litera 1,8 m; caída por una escalera, 30 cm por cada escalón.

Se consideraron traumatismos craneales leves aquellos que cumplían la definición de la Academia Americana de Pediatría siendo el resto considerados como no leves.

Se consideraron traumatismos de alta energía los accidentes de tráfico, los impactos con o contra objetos a gran velocidad, las caídas de bicicleta o caídas desde una altura igual o mayor de 1 metro. El resto de traumatismos se consideraron de baja energía.

Se contactó telefónicamente dentro de los 6 meses posteriores al traumatismo con los padres o tutores de aquellos pacientes a los que no se les realizó tomografía craneal. Se evaluó la situación funcional mediante la escala *Pediatric Cerebral Performance Category* (PCPC) (Anexo 5).

Se definió la lesión intracraneal (LIC) como la presencia de cualquier contusión o colección de sangre dentro de la cavidad craneal. Todas las tomografías craneales fueron informadas por un radiólogo, clasificándolas como normales o alteradas (en caso de presencia de LIC). Las tomografías que mostraban la presencia de una fractura craneal aislada se consideraron normales (sin LIC).

Al igual que en el grupo de estudio, aquellos pacientes con síndrome de Down, insuficiencia renal, retraso del desarrollo, enfermedades neurológicas, los que habían tenido una crisis febril en la semana previa así como los pacientes politraumatizados fueron excluidos del estudio.

2. OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

La obtención de las muestras de sangre a los niños del grupo de referencia para la determinación de S100 β sérica, se realizó en la Unidad de Urgencias de Pediatría, Hospital de Corta Estancia y en la Consulta Externa de Cirugía Pediátrica (en el caso de las muestras procedentes de los preoperatorios) del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Las muestras procedentes de sangre de cordón se obtuvieron en la Unidad de Observación del Recién Nacido y en el antequirófano de Partos (en los partos por cesárea) del HUCA.

La obtención de las muestras de sangre en niños con traumatismo craneal se realizó en la Unidad de Urgencias de Pediatría, Hospital de Corta Estancia y Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos del HUCA, lo más precoz posible, tras el ingreso del paciente en el hospital.

Todas las muestras fueron recogidas en tubos sin anticoagulante y enviadas al Servicio de Bioquímica Clínica (Laboratorio de Medicina) del HUCA.

Las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos (Labofuge 400R; Heraeus, Boadilla, España). A continuación, se separó el suero y se congeló a -80°C hasta el análisis de la S100 β .

3. DETERMINACIÓN DE S100 β

La cuantificación de S100 β se realizó en muestras de suero mediante tecnología de quimioluminiscencia en un analizador Cobas e-601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

El método de determinación de S100 β consiste en una técnica sandwich compuesta por dos incubaciones y con un tiempo total de 18 minutos. En la primera incubación, la muestra de suero, un anticuerpo monoclonal específico biotilnado anti-S100 β y un anticuerpo específico monoclonal anti-S100 β marcado con quelato de rutenio forman un complejo sandwich. En la segunda incubación se incorporan las micropartículas recubiertas de estreptavidina y el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo, eliminando los elementos no fijados por lavado con el reactivo Procell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a dos puntos y se expresan en $\mu\text{g/L}$. Todo el proceso de la reacción se refleja en la figura 6.

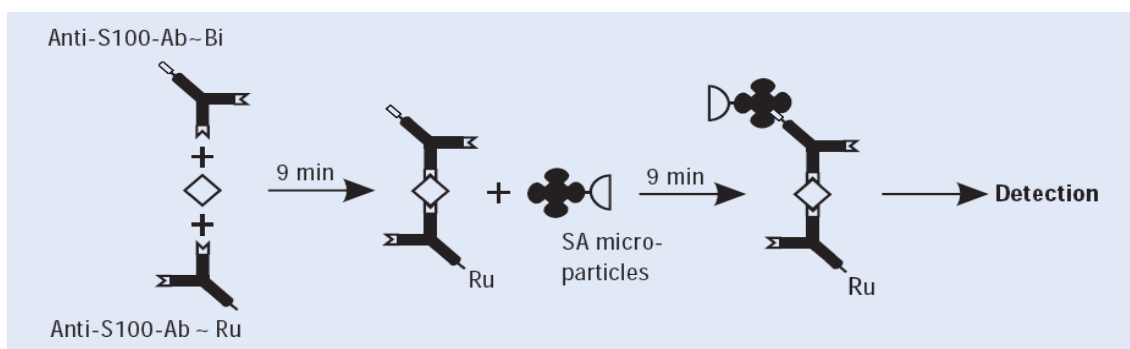


Figura 6. Técnica sandwich. Tomado de Elecsys® S100. Product Information. Laboratorio Roche.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de cada paciente fueron almacenados en una base de datos realizada con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc, 2006, EE.UU) utilizando este mismo programa para el análisis estadístico.

En la parte descriptiva los datos se expresan como media (desviación estándar) o intervalo de confianza al 95% y como mediana (rango) en cálculos con grupos pequeños. Y en la parte analítica, tras realizar una transformación logarítmica, los valores de S100 β se ajustaron a una distribución normal, por lo que para ciertos análisis se utilizó dicha transformación logarítmica. Se emplearon entonces pruebas paramétricas, excepto en los casos de subgrupos pequeños ($N < 30$) o sin criterio de normalidad, en que se utilizaron pruebas no paramétricas.

Se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para la comparación de muestras de dos o más grupos según correspondiera (test U de Mann-Whitney, prueba de Kruskal-Wallis y prueba T de Student). Se empleó la prueba de tendencia lineal para estudiar la relación entre variables con tendencia creciente o decreciente.

El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Para estudiar la relación entre las concentraciones de S100 β y distintas variables entre los pacientes del grupo de referencia y los del grupo de traumatismos craneales (diagnóstico de los pacientes del grupo de referencia; signos y síntomas tras el traumatismo así como características del mismo, en el grupo de traumatismos craneales) se recurrió a un análisis de regresión lineal múltiple.

Para estudiar la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para estudiar la correlación entre S100 β y variables ordinales o cuantitativas discretas se utilizó la correlación de Spearman. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado.

Los valores de referencia de S100 β en la población pediátrica y la curva COR para evaluar el valor de S100 β que ofrecía la mejor combinación entre sensibilidad y especificidad para diferenciar entre niños con y sin LIC se calcularon con el programa Medcalc 11.4.4.0.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS

1. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β

A. S100 β SÉRICA

Para determinar valores de referencia de S100 β sérica en la población pediátrica de nuestro medio, se incluyeron en el estudio 258 pacientes, 179 niños (69,4%) y 79 niñas.

El grupo de niños estudiados tenía una edad media de 5,21 (3,89) años, siendo el 12,79% menor de un año.

El 66,7% de las muestras procedían de estudios preoperatorios y el 16,3% fueron extraídas en el área de Urgencias de Pediatría del HUCA por un síndrome febril sin foco. El resto de las muestras procedían de otras extracciones realizadas en la misma área de Urgencias por otros procesos.

a. CONCENTRACIONES DE S100 β SÉRICA Y EDAD

El valor medio de S100 β en todo el grupo de niños fue de 0,158 (IC 95% 0,142-0,175) $\mu\text{g/L}$.

Con objeto de poder estudiar la posible influencia de la edad en la concentración de S100 β , se agruparon las muestras en intervalos de 6 meses durante el primer año; el siguiente grupo lo formaron los niños entre 12 y 24 meses de edad y el último grupo correspondía a los mayores de 24 meses.

Se observaron diferencias en las concentraciones de S100 β sérica entre los menores de 6 meses y el resto de grupos de edad ($p=0,006$, $p<0,001$ y $p<0,001$, comparado con los grupos entre 6-12 meses, 12-24 meses y > 24 meses, respectivamente). También se observaron diferencias entre los grupos de 6-12 meses y los mayores de 24 meses ($p=0,008$). En la figura 7 se muestran las concentraciones séricas de S100 β en estos grupos de edad.

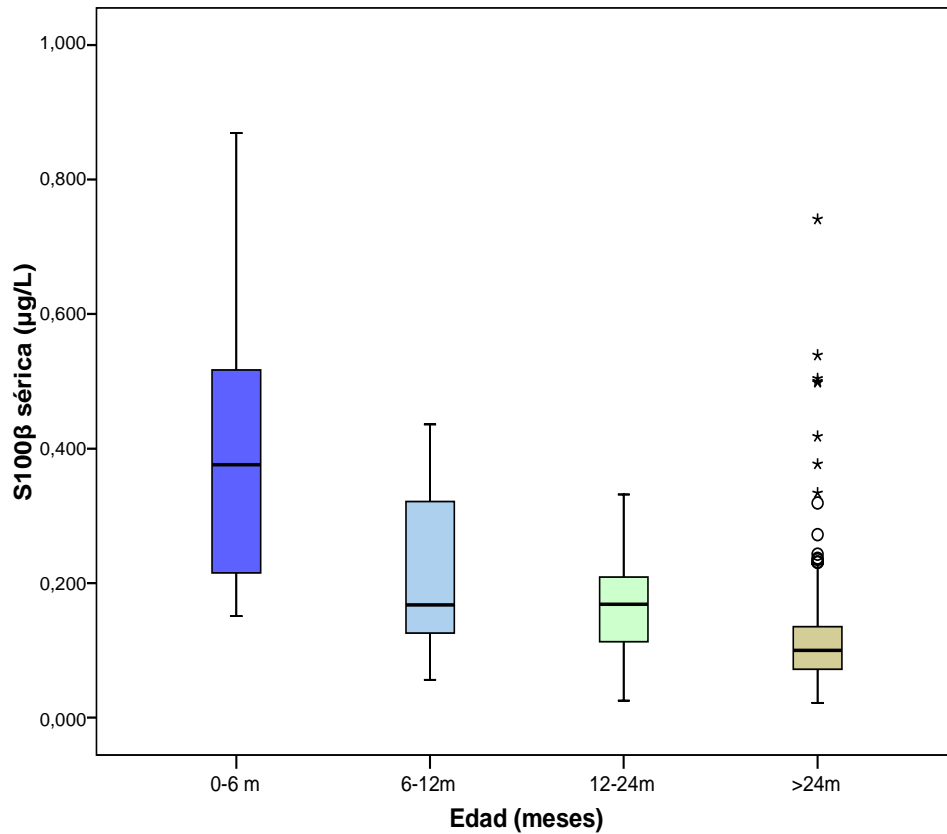


Figura 7. Diagrama de cajas con el valor de S100 β sérica por grupos de edad.

Si se agrupaban los niños del estudio en dos grupos (mayores y menores de 1 año), las diferencias en las concentraciones séricas de S100 β eran significativas ($p < 0,001$). Tabla 4 y Figura 8.

	N	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC MEDIA 95%
< 1 año	33	0,350 (0,198)	0,280-0,421
> 1 año	226	0,130 (0,093)	0,118-0,142

Tabla 4. S100 β (media y DE) en mayores y menores de 1 año.

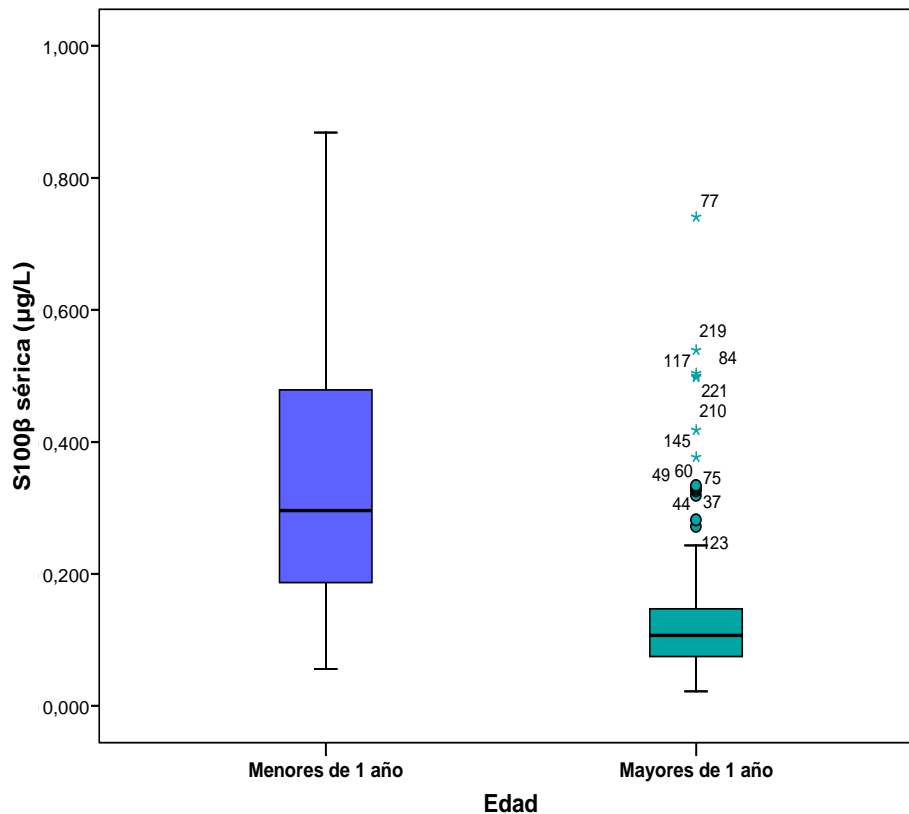


Figura 8. Diagrama de cajas con la concentración de S100β sérica agrupada por edad.

Cuando se comparó la concentración de S100β sérica entre los distintos subgrupos de edad (agrupados en intervalos de un año) sólo se observaron diferencias entre los de 0-1 años y el resto.

En la totalidad de niños estudiados se observó una relación lineal entre la edad (mayores y menores de 1 año) y el valor de S100β sérica.

En el análisis de regresión lineal realizado entre la edad y la concentración de S100β sérica en nuestra muestra, obtuvimos una correlación negativa ($r = - 0,389$; $p < 0,001$) observándose un descenso de la concentración de S100β sérica fundamentalmente en los dos primeros años de edad (figuras 9 y 10).

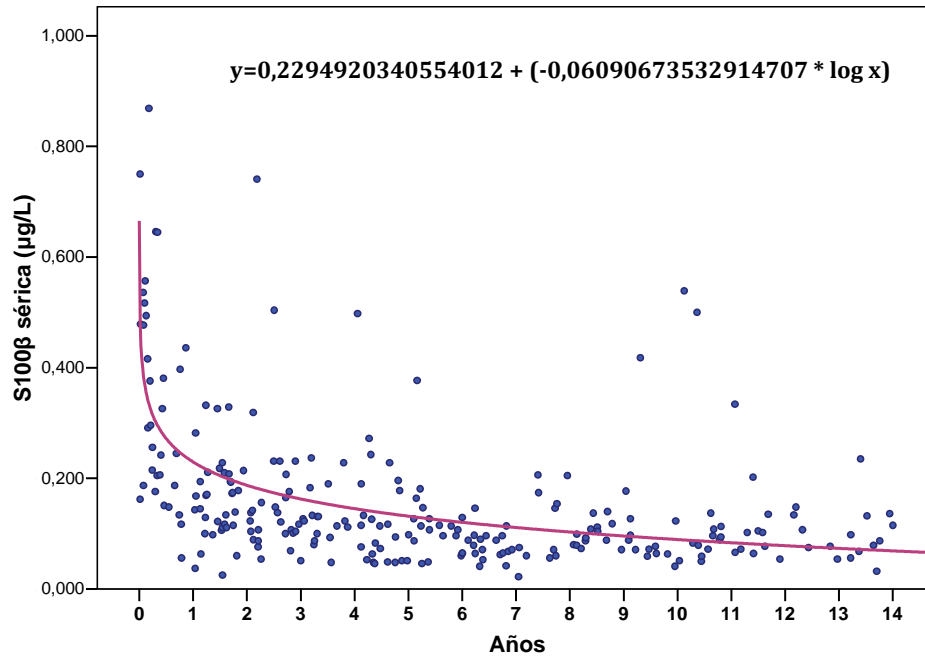


Figura 9. S100β durante la edad pediátrica (0-14 años) basado en 258 muestras de niños sanos (azul). La línea fucsia representa el mejor ajuste en el análisis de regresión.

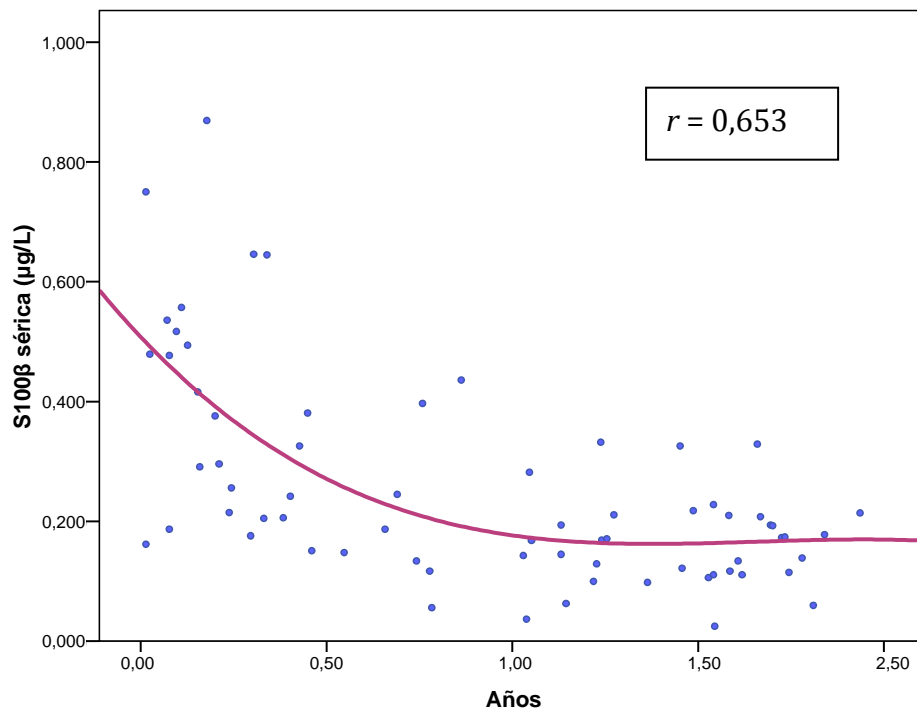


Figura 10. S100β en niños sanos (puntos azules) durante los dos primeros años de vida. La línea fucsia representa el mejor ajuste en el análisis de regresión).

b. CONCENTRACIONES DE S100 β SÉRICA Y SEXO

Cuando se analizaron las concentraciones de S100 β sérica por sexos en dos subgrupos de edad, mayores y menores de 1 año, (siendo la distribución por edad comparable en ambos sexos; $p=0,737$ y $p=0,291$ respectivamente), no se observaron diferencias estadísticamente significativas (mayores de 1 año $p=0,948$ y menores de 1 año $p=0,162$). El valor medio de S100 β sérica en varones mayores de un año fue $0,130 \mu\text{g/L}$ (IC 95% $0,117-0,144$) y en mujeres $0,129 \mu\text{g/L}$ (IC 95% $0,102-0,157$). En los varones menores de 1 año, el valor medio de S100 β sérica fue $0,286 \mu\text{g/L}$ (IC 95% $0,181-0,390$) y en mujeres $0,387 \mu\text{g/L}$ (IC 95% $0,291-0,483$). Tampoco se observaron diferencias significativas en el análisis de regresión ($p=0,984$).

c. CONCENTRACIONES DE S100 β SÉRICA Y ORIGEN DE LA MUESTRA

Cuando se realizó un estudio entre las concentraciones de S100 β sérica y la procedencia de la muestra (preoperatorios, fiebre sin foco e ictericia), tanto en mayores como en menores de un año, no se observaron diferencias significativas.

d. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β SÉRICA

Se determinaron valores de referencia de S100 β sérica en la población pediátrica utilizando las muestras procedentes de los niños mayores de un año, dado que no existía un número de muestras suficiente para establecer valores de referencia en menores de un año. Los resultados se muestran como percentiles e intervalo de confianza al 95% en la tabla 5.

PERCENTIL	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC 95%
2,5	0,041	0,025 - 0,048
5	0,048	0,041 - 0,051
10	0,054	0,050 - 0,060
25	0,075	0,068 - 0,082
50	0,107	0,118 - 0,142
75	0,147	0,135 - 0,175
90	0,228	0,201 - 0,255
95	0,321	0,231 - 0,432
97,5	0,413	0,325 - 0,537

Tabla 5. Valores de referencia de S100 β sérica en niños mayores de 1 año.

En la figura 11 se muestran las concentraciones de S100 β sérica en los mayores de un año. Los cuadrados rojos representan los valores que están por encima del P₉₅. En la figura 12 se muestra la distribución de la concentración de S100 β sérica.

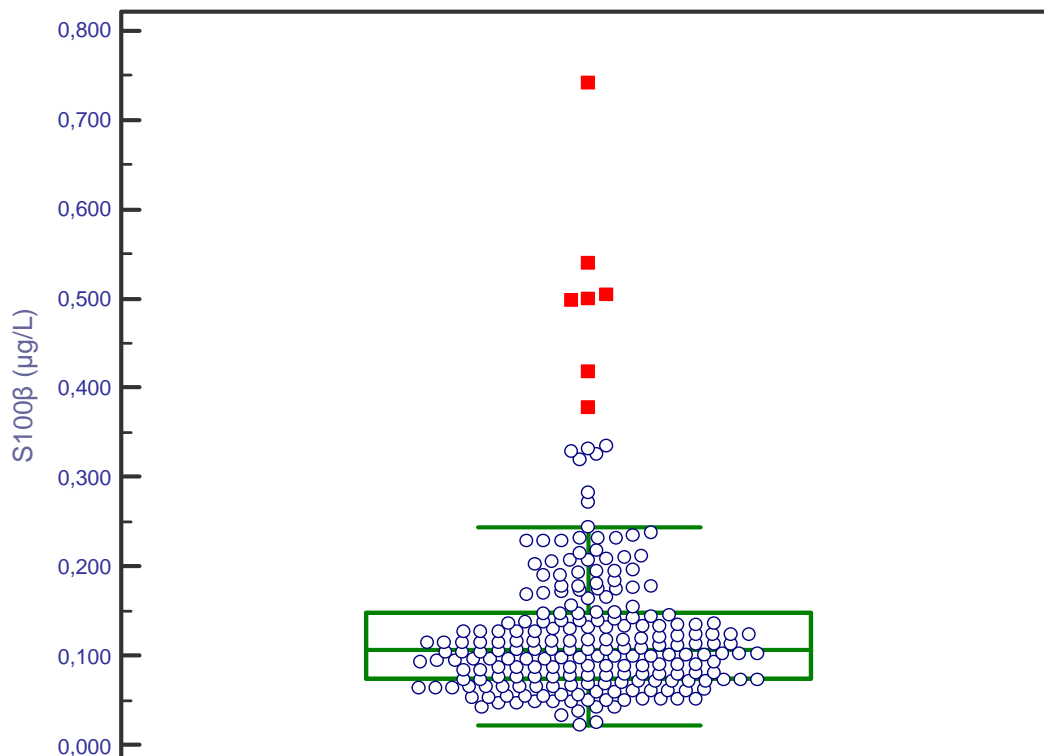


Figura 11. Valores de S100 β sérica en niños mayores de un año.

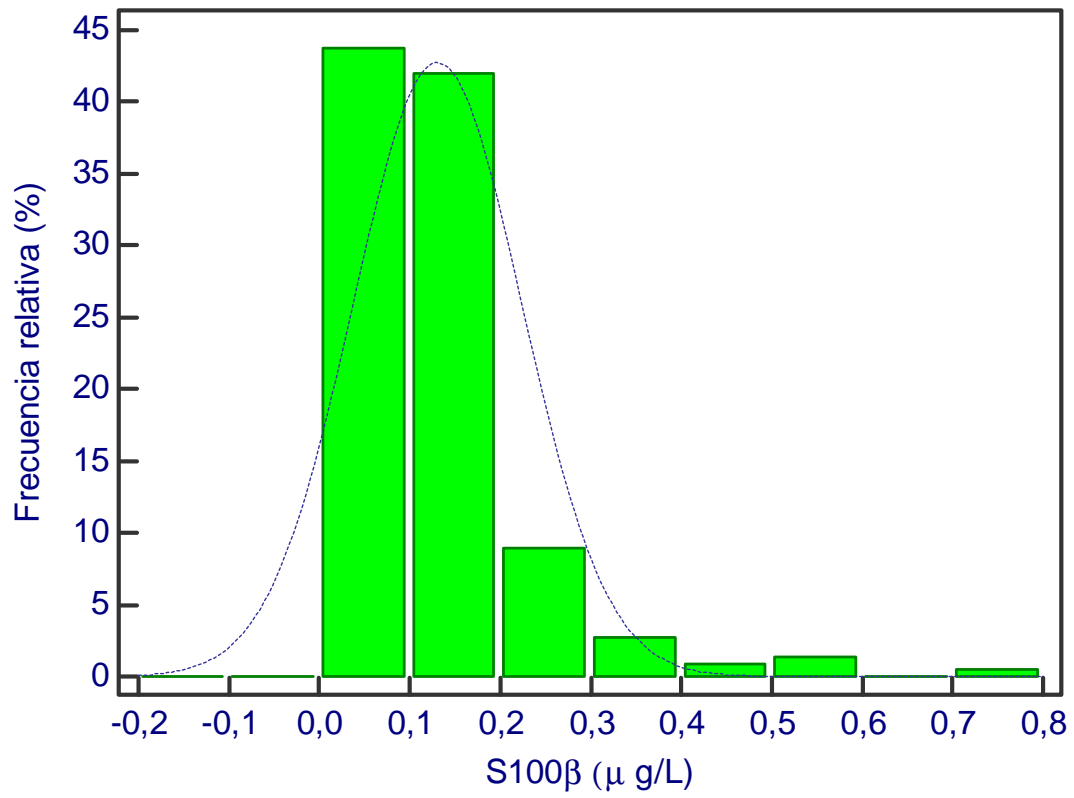


Figura 12. Distribución de S100β sérica en niños mayores de un año.

B. S100 β EN SANGRE DE CORDÓN

Se analizaron las concentraciones de la proteína S100 β en 173 muestras de sangre venosa de cordón umbilical, procedentes de 90 varones (52%) y 83 mujeres (48%).

El 97,7% (169) de las muestras procedían de gestaciones a término (14 gestaciones de 37 semanas, 39 gestaciones de 38 semanas, 41 gestaciones de 39 semanas, 47 gestaciones de 40 semanas y 28 de 41 semanas). Las otras 4 muestras corresponden a tres gestaciones de 36 semanas y una de 35 semanas.

Las muestras se obtuvieron de recién nacidos por vía vaginal tras parto eutócico (32,4%), partos mediante cesáreas electivas (29,5%) y urgentes (24,3%). El resto se obtuvieron de recién nacidos tras partos vaginales instrumentales (13,9%).

La puntuación de Apgar más frecuente en los minutos 1 y 5 de vida fue 9/10 (86,1%), seguida de 8/10 (6%).

El peso medio de los recién nacidos fue de 3313,6 (449,6) gramos. El 44,4% de los recién nacidos pesaban entre 3001 y 3500 gramos.

Ninguno de los neonatos incluidos desarrolló posteriormente encefalopatía hipóxico-isquémica ni otras secuelas neurológicas.

En las muestras procedentes de gestaciones a término, el valor medio de S100 β en sangre venosa de cordón fue de 0,541 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,487-0,595).

La mediana de las concentraciones de S100 β en las 4 muestras procedentes de gestaciones pretérmino fue 0,493 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,273-0,671).

No se hallaron diferencias significativas entre las muestras de gestaciones a término y gestaciones pretérmino ($p=0,896$).

a. CONCENTRACIONES DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN Y SEXO

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de S100 β por sexo [varones 0,550 μ g/L (IC 95% 0,474-0,626) vs mujeres 0,528 μ g/L (IC 95% 0,454-0,603); p=0,689] en neonatos a término.

b. CONCENTRACIONES DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN Y TIPO DE PARTO

Los valores de S100 β en relación al tipo de parto (gestaciones a término) se muestran en la tabla 6 y en las figura 13 y 14.

	N	S100 β μ g/L	IC MEDIA 95%	P50
Eutócico	55	0,585 (0,360)	0,488-0,683	0,466
Cesárea urgente	40	0,461 (0,331)	0,355-0,568	0,383
Cesárea electiva	51	0,503 (0,296)	0,419-0,586	0,423
Ventosa	15	0,666 (0,448)	0,417-0,914	0,470
Fórceps	6	0,398 (0,246)	0,138-0,657	0,422
Espátulas	2	1,385 (0,304)	-1,346-4,116	1,385

Tabla 6. S100 β (media y DE) en sangre venosa de cordón según el tipo de parto.

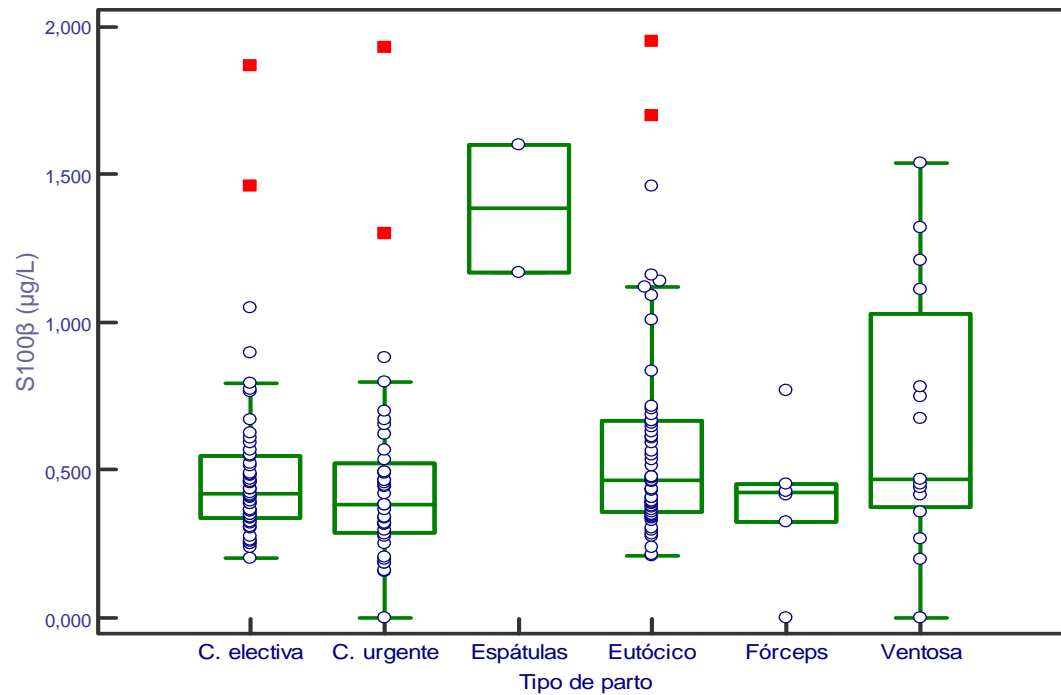


Figura 13. Concentraciones de S100β en sangre de cordón según el tipo de parto.

Se observaron diferencias en S100β entre el parto por espátulas, el parto eutócico ($p=0,014$) y por cesárea (electiva $p=0,005$; urgente $p=0,003$). También se encontraron diferencias entre el parto con espátulas y el parto con fórceps ($p=0,006$), aunque el número de muestras incluidas de estos tipos de parto es muy pequeño. Agrupando el tipo de parto en eutócico, instrumental y cesárea, no se observaron diferencias significativas entre sí en las concentraciones de S100β.

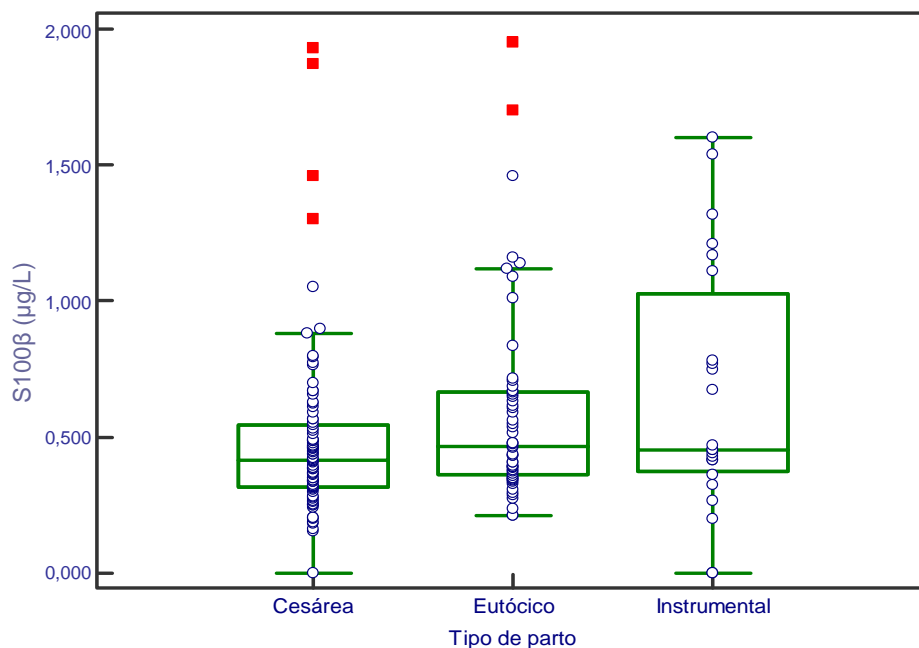


Figura 14. Concentraciones de S100β en sangre de cordón según el tipo de parto.

c. CONCENTRACIONES DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN Y PUNTUACIÓN DE APGAR

Cuando se analizaron las concentraciones de S100 β en gestaciones a término según la puntuación de Apgar agrupada en 7/10, 8/10, 9/10 y 10/10, no se observaron diferencias significativas ($p=0,104$) (tabla 7).

APGAR	N	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC MEDIA 95%	P50 $\mu\text{g/L}$
7/10	2	0,708 (0,483)	-3,637-5,053	0,708
8/10	10	0,690 (0,327)	0,456-0,924	0,648
9/10	140	0,548 (0,348)	0,491-0,606	0,440
10/10	3	0,301 (0,127)	-0,015-0,618	0,364

Tabla 7. S100 β en sangre de cordón según la puntuación de Apgar.

d. CONCENTRACIONES DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN Y OTRAS VARIABLES

En el análisis de regresión realizado no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de S100 β según la edad gestacional ($p=0,923$) y el peso al nacimiento ($p=0,869$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de S100 β entre los niños de peso adecuado y los de bajo peso para su edad gestacional. En la tabla 8 se muestran los valores de S100 β en sangre venosa de cordón umbilical según las semanas de gestación.

EG	N	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC MEDIA 95%	P50 $\mu\text{g/L}$
37 semanas	14	0,502 (0,171)	0,403-0,601	0,443
38 semanas	39	0,548 (0,238)	0,470-0,625	0,480
39 semanas	41	0,498 (0,319)	0,397-0,599	0,437
40 semanas	47	0,651 (0,470)	0,513-0,789	0,440
41 semanas	28	0,430 (0,350)	0,294-0,566	0,343

Tabla 8. S100 β en sangre de cordón según las semanas de gestación.

e. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN

Se determinaron los valores de referencia de S100 β en sangre venosa de cordón umbilical utilizando las muestras procedentes de las 169 gestaciones a término. Los percentiles se recogen en la tabla 9.

PERCENTIL	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC 95%
2,5	0,159	0,000 - 0,199
5	0,199	0,137 - 0,240
10	0,252	0,202 - 0,284
25	0,338	0,315 - 0,363
50	0,437	0,409 - 0,466
75	0,627	0,550 - 0,698
90	1,074	0,779 - 1,284
95	1,327	1,122 - 1,712
97,5	1,628	1,318 - 1,944

Tabla 9. Valores de referencia de S100 β en sangre de vena umbilical.

La figura 15 muestra los valores de S100 β obtenidos de vena umbilical (gestaciones a término), representando los cuadrados rojos las concentraciones que superan el P₉₅ de la muestra. La figura 16 muestra la distribución de las concentraciones de S100 β en sangre venosa de cordón umbilical.

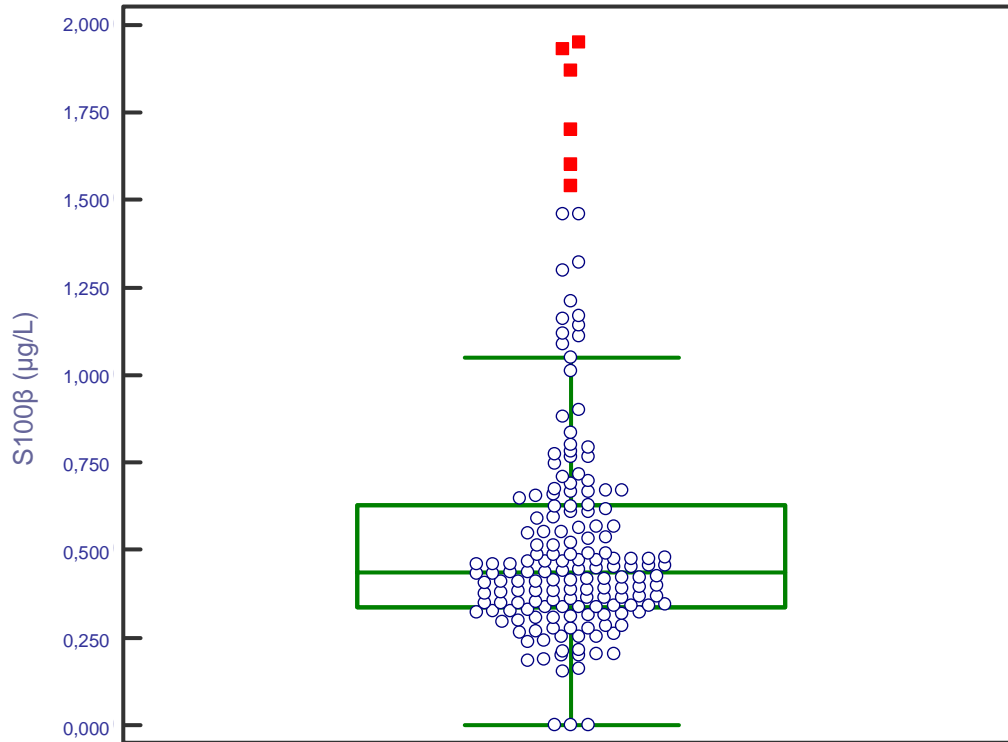


Figura 15. S100β en sangre de cordón umbilical (gestaciones a término).

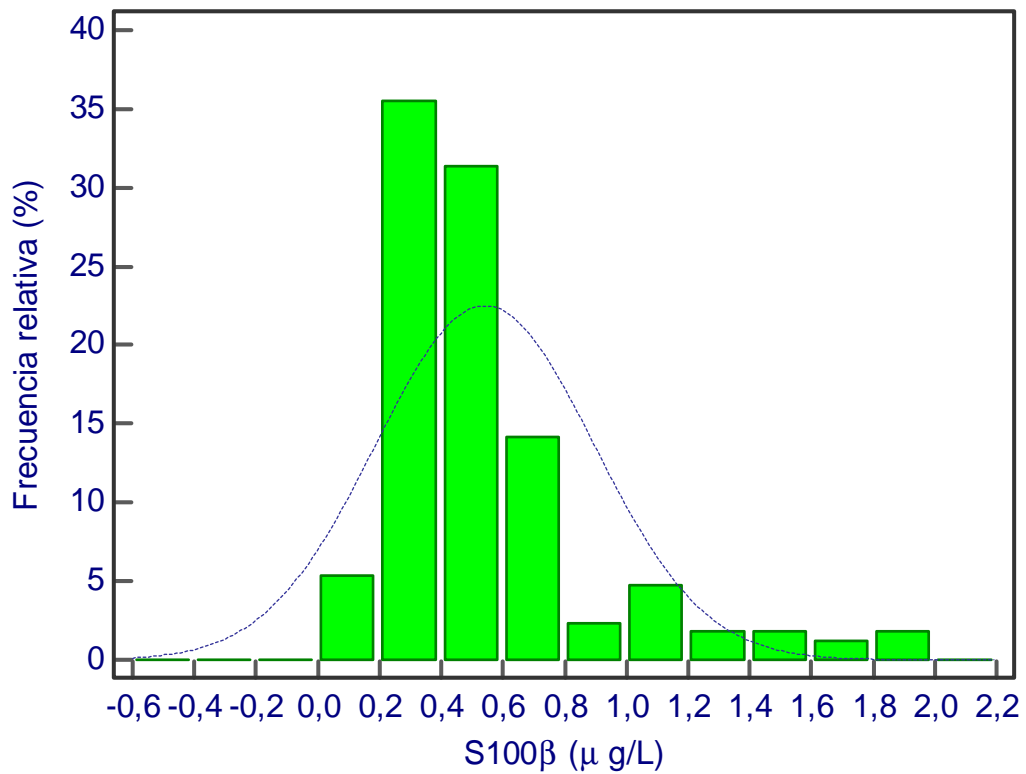


Figura 16. Distribución de las concentraciones de S100β de cordón umbilical.

Posteriormente se determinaron los valores de referencia para partos eutócicos vaginales y mediante cesárea electiva, excluyéndose los partos instrumentales y con Apgar menor de 7 en el primer minuto (N=106). Los resultados se muestran en la siguiente tabla y en las figuras 17 y 18.

PERCENTIL	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC 95%
2,5	0,217	
5	0,249	0,209 - 0,276
10	0,278	0,245 - 0,322
25	0,349	0,327 - 0,385
50	0,437	0,408 - 0,479
75	0,615	0,546 - 0,697
90	0,999	0,712 - 1,316
95	1,220	1,027 - 1,877
97,5	1,664	

Tabla 10. Valores de referencia de S100 β en sangre venosa umbilical (partos eutócicos y cesáreas electivas).

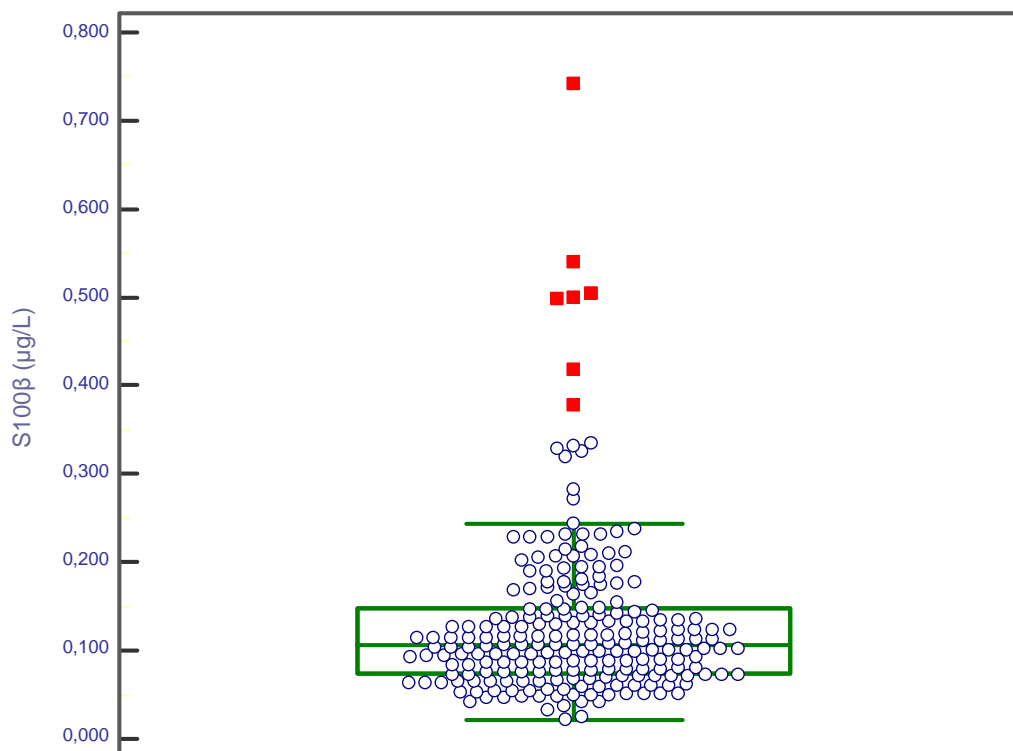


Figura 17. Distribución de las concentraciones de S100 β de sangre de cordón umbilical en partos eutócicos y cesáreas.

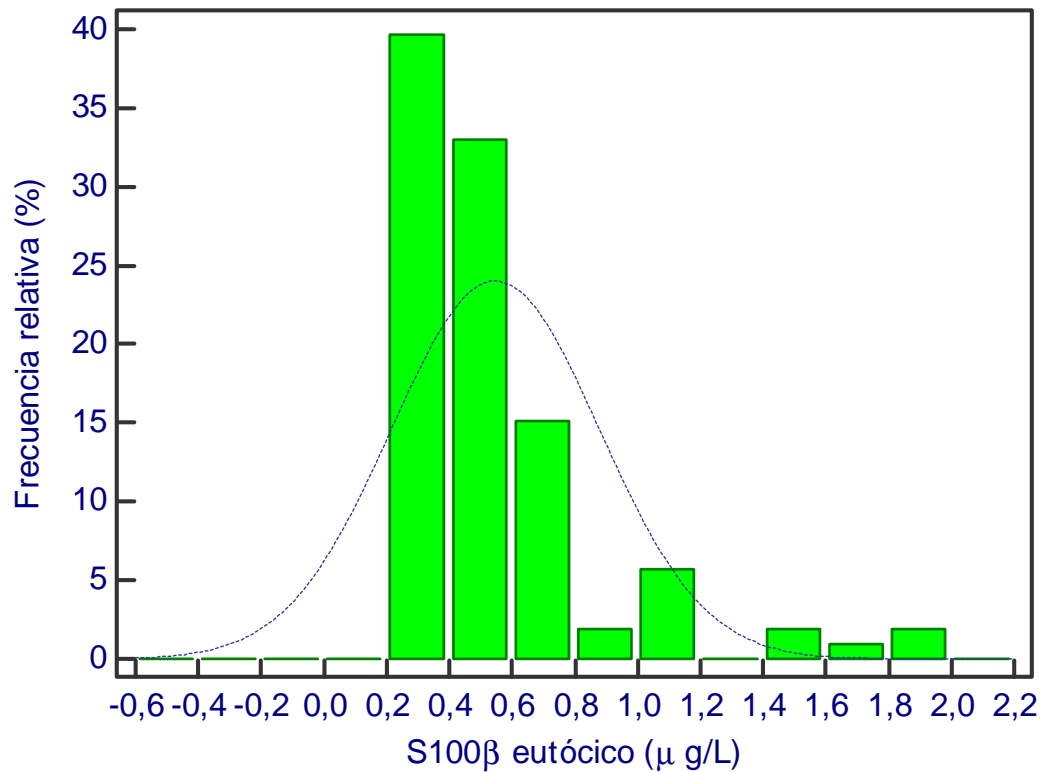


Figura 18. Distribución de las concentraciones de S100β de cordón umbilical en partos eutócicos y cesáreas.

También se calcularon los valores de referencia de S100β para los partos eutócicos y para los partos mediante cesárea. Los datos se muestran en las tablas 11 y 12.

PERCENTIL	S100β μg/L	IC 95%
2,5	0,214	
5	0,248	
10	0,286	0,218 - 0,341
25	0,354	0,315 - 0,392
50	0,463	0,393 - 0,560
75	0,663	0,562 - 0,935
90	1,117	0,709 - 1,663
95	1,370	
97,5	1,725	

Tabla 11. Valores de referencia de S100β en sangre venosa umbilical procedente de partos eutócicos. (N=56)

PERCENTIL	S100 β μ g/L	IC 95%
2,5	0,160	
5	0,188	0,084 - 0,247
10	0,249	0,185 - 0,277
25	0,319	0,277 - 0,343
50	0,415	0,367 - 0,460
75	0,547	0,486 - 0,657
90	0,778	0,658 - 1,159
95	1,027	0,781 - 1,897
97,5	1,531	

Tabla 12. Valores de referencia de S100 β en sangre venosa umbilical procedente de partos por cesárea (N= 93).

2. TRAUMATISMOS CRANEALES

A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo del estudio, se atendieron en el servicio de Urgencias a 321 niños con traumatismo craneal. De ellos, se incluyeron inicialmente en el estudio 143 niños.

Dentro del grupo de pacientes excluidos, se encontraban aquellos cuyos padres o tutores rehusaron participar en el estudio, aquellos a los que no se les ofreció y los niños que no cumplían todos los criterios de inclusión establecidos.

En el grupo de pacientes incluidos, se perdió la muestra o no se pudo procesar en 29 casos. También se excluyeron 6 muestras que se comprobó posteriormente que habían sido extraídas pasadas más de 6 horas tras el traumatismo.

En la figura 19 se resumen los traumatismos craneales que se incluyeron en el estudio y aquellos que fueron finalmente excluidos del estudio.



Figura 19. Flujograma de los traumatismos craneales incluidos y excluidos del estudio.

^a Pacientes no incluidos en el estudio, bien por rehusar participar o bien porque no se les ofreció.

^b Pacientes incluidos cuya muestra de sangre no se recibió en el laboratorio o no se pudo procesar.

^c Tiempo de extracción de la muestra de sangre tras el traumatismo.

^d Pacientes con traumatismo craneal y lesiones extracraneales asociadas (p. ej., fracturas).

Se incluyeron finalmente 103 muestras de sangre procedentes de niños con traumatismo craneal, de las que el 60,2% procedían de varones y el 39,8% de mujeres.

La edad media de los niños con traumatismo craneal fue de 5,1 (4,3) años, siendo el 21,4% de los niños menores de 1 año y el 78,6% mayores de un año.

a. CLASIFICACIÓN DE LOS TRAUMATISMOS Y MECANISMO TRAUMÁTICO

El 92,2% de los traumatismos craneales fueron considerados leves y ninguno de estos pacientes tenía una LIC. De los 8 traumatismos considerados no leves, el 50% tenían una lesión intracraneal.

La mayoría de los traumatismos craneales se produjeron por caídas (79,6%), siendo las caídas desde la propia altura las más frecuentes (29,1% de todos los traumatismos craneales). Si se excluían este tipo de caídas, la altura media de las caídas fue de 93,9 (58,6) cm, siendo en los menores de un año 80 (37) cm y en mayores de un año, 103,4 (68,7) cm [caídas sin LIC 99,3 (57,2) cm]. El segundo mecanismo traumático más frecuente, 6,6%, fueron los golpes directos con o contra objetos contundentes y el 3,3% fueron debidos a accidentes de tráfico. El 73,8% de los traumatismos se consideraron de baja energía.

b. LOCALIZACIÓN DEL TRAUMATISMO

La zona más frecuente de impacto a nivel cefálico fue la región frontal (37,9%), siendo la región occipital la segunda más frecuente (21,4%).

c. SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

La presencia de hematoma fue el signo más frecuente en el 38,8% de los niños con traumatismo craneal. El 30,1% de los niños referían cefalea, el 29,1% presentó al menos un vómito y el 17,5% tenían herida en el cuero cabelludo o en la región frontal. Otros signos y síntomas menos frecuentes fueron la amnesia (10,7%), la pérdida de conciencia (7,8%) y la disminución en la puntuación de Glasgow al ser valorados en Urgencias (6,5%). La exploración neurológica fue anormal en el 3,8% de los niños con traumatismo craneal. Al comparar los dos subgrupos de traumatismos (grupo sin lesión intracraneal y grupo con LIC), se observaron diferencias significativas en la presencia de convulsiones, otorragia, alteración en la exploración neurológica y disminución del nivel de conciencia ($p < 0,001$ en todos los casos), siendo estos signos y síntomas más frecuentes en el grupo con LIC.

d. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitaron pruebas de imagen al 39,8% de los niños con traumatismo craneal, siendo el mayor porcentaje, 63,4%, radiografías de cráneo. El 69,2% de las radiografías se realizaron en menores de un año, y el 36,8% mostraron la presencia de una fractura.

Se realizaron 19 TC craneales (18,4% de los traumatismos), detectándose lesiones intracraneales tan sólo en 4 niños (21% de las TC; 3,8% del total de traumatismos), todos mayores de un año. Al analizar los signos y síntomas clínicos que podían condicionar la solicitud de pruebas de imagen, se observó un mayor número de exploraciones complementarias entre los que presentaban otorragia ($p=0,037$) y alteración en la exploración neurológica ($p=0,013$).

e. MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEAL

Tras ser valorados en Urgencias, el 41,4% de los niños con TCr fueron dados de alta, el 50,5% de los niños ingresaron en el Hospital de Corta Estancia (HCE), el 6,1% precisaron ingreso en la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos y el 2% ingresaron en la planta. La media del tiempo de ingreso en el HCE fue de 15,43 (6,56) horas.

f. SEGUIMIENTO

Se contactó telefónicamente, seis meses después del traumatismo, con el 79,8% de los padres o tutores de los niños del grupo de traumatismos craneales a los que no se les realizó TC craneal y todos ellos tuvieron una puntuación de 1 en la escala PCPC. Ninguno de los pacientes con los que no se pudo contactar telefónicamente reconsultó en la Unidad de Urgencias de Pediatría por cuestiones relacionadas con el traumatismo.

3. S100 β SÉRICA Y TRAUMATISMOS CRANEALES

A. TIEMPO DE EXTRACCIÓN DE S100 β

En relación a la obtención de las muestras sanguíneas tras el traumatismo, la media del tiempo transcurrido desde el mismo fue de 130,75 minutos (IC 95% 113,45-148,04). En el grupo de traumatismos craneales leves el tiempo transcurrido desde el traumatismo hasta la extracción de la muestra fue de 127,75 minutos (IC 95% 109,85-145,65) mientras que en el grupo de traumatismos no leves fue de 172,50 minutos (IC 95% 74,07-270,93). Las diferencias en el tiempo de extracción no fueron estadísticamente significativas.

El 77,5% de las muestras se obtuvieron en las 3 primeras horas tras el TCr, siendo el valor medio de S100 β sérica 0,240 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,170-0,309). En las muestras extraídas entre 3 y 6 horas tras el TCr, la concentración de S100 β sérica fue 0,143 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,084-0,202). Las diferencias en la concentración media de S100 β sérica entre ambos grupos fueron significativas ($p=0,013$). Sin embargo, estas diferencias no se mantenían en un análisis multivariante cuando se incluían otras variables como la edad, energía del traumatismo, mecanismo traumático y presencia de amnesia. Las figuras 20 y 21 muestran el valor de S100 β sérica en según el tiempo de extracción tras el TCr.

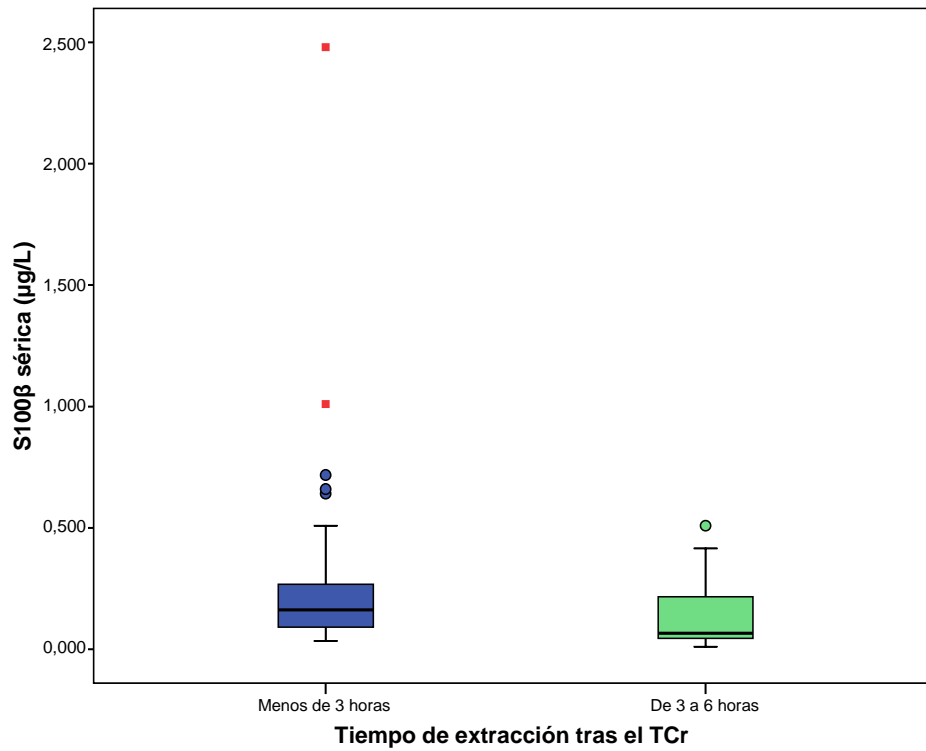


Figura 20. Concentraciones de S100β sérica en los dos grupos de pacientes (menos de 3 horas y 3-6 horas tras el traumatismo).

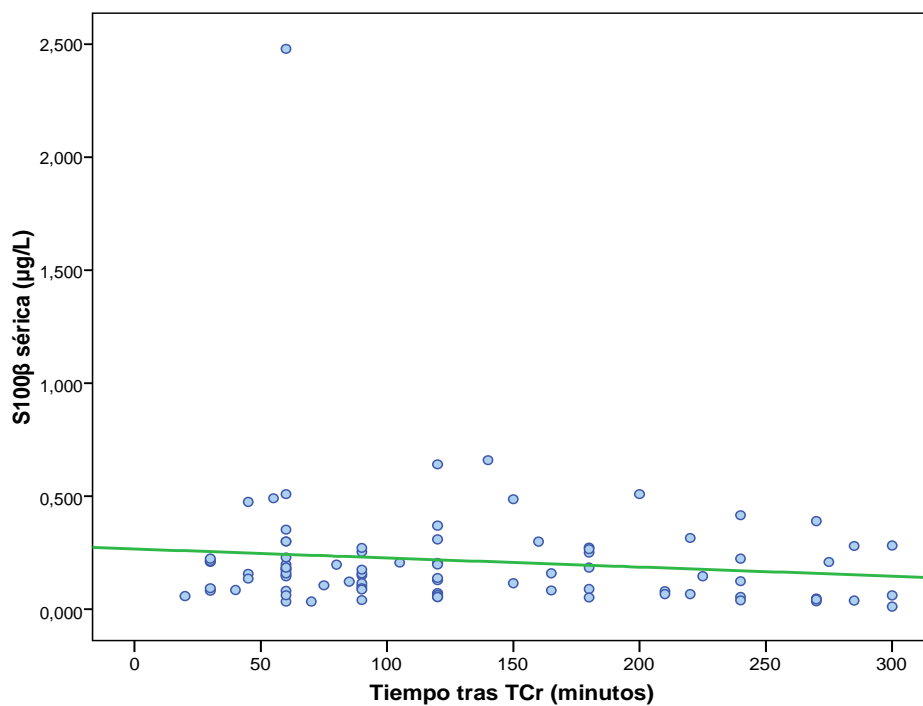


Figura 21. Comportamiento de la concentración de S100β sérica en el tiempo tras el TCr. Línea de ajuste exponencial (regresión) en verde.

B. COMPORTAMIENTO DE S100 β EN EL TRAUMATISMO CRANEAL

La concentración media de S100 β sérica en el grupo de niños con traumatismo craneal fue 0,217 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,162-0,272).

En los niños con traumatismo craneal leve, la concentración media de S100 β sérica fue 0,190 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,156-0,225), siendo la mediana 0,150 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,012-1,010). La mediana de la concentración de S100 β sérica en los niños con un traumatismo craneal no leve, fue 0,275 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,044-2,480). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,080$). En la tabla 13 se muestran los valores de S100 β según la edad agrupada en mayores y menores de un año y el tipo de traumatismo junto con los valores de S100 β sérica en el grupo de referencia.

	EDAD	N	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC MEDIA 95%	P50
Referencia	Total	258	0,158 (0,133)	0,142-0,175	0,115
	< 1 a	33	0,350 (0,198)	0,280-0,421	0,296
	> 1 a	225	0,130 (0,093)	0,118-0,142	0,107
Leve	Total	95	0,190 (0,169)	0,156-0,225	0,150
	< 1 a	22	0,338 (0,241)	0,231-0,445	0,286
	> 1 a	73	0,146 (0,108)	0,120-0,171	0,115
No leve	Total	8	0,532 (0,801)	-0,137-1,201	0,275
	< 1 a				
	> 1 a	8	0,532 (0,801)	-0,137-1,201	0,275

Tabla 13. Concentraciones de S100 β sérica en niños según la edad y tipo de traumatismo.

En el análisis de los subgrupos de los traumatismos craneales, según la presencia o no de LIC, en los niños sin lesión intracraneal la concentración media de S100 β sérica fue 0,193 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,159-0,227), con una mediana de 0,152 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,012-1,010). En el subgrupo con lesión intracraneal, la mediana de concentración de S100 β sérica fue 0,343 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,044-2,480).

Posteriormente se determinó la concentración de S100 β sérica en grupos de niños mayores y menores de un año y según la presencia o no de lesión intracraneal, datos resumidos en la tabla 14. En mayores de un año, no se

observaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos sin LIC y con LIC ($p=0,128$).

	EDAD	N	S100 β $\mu\text{g/L}$	IC MEDIA 95%	P50
Referencia	< 1 a	33	0,350 (0,198)	0,280-0,421	0,296
	> 1 a	225	0,130 (0,093)	0,118-0,142	0,107
Sin LIC	< 1 a	22	0,338 (0,241)	0,231-0,445	0,286
	> 1 a	77	0,152 (0,114)	0,126-0,178	0,122
LIC	< 1 a				
	> 1 a	4	0,802 (1,128)	-0,993-2,598	0,343

Tabla 14. Concentraciones de S100 β sérica en niños según la edad.

La mayor concentración de S100 β sérica en ausencia de LIC se observó en un niño menor de 1 año (S100 β = 1,010 $\mu\text{g/L}$) con un traumatismo parieto-occipital leve por caída desde su propia altura.

C. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA Y MECANISMO TRAUMÁTICO

En la tabla 22 se representan las concentraciones de S100 β correspondientes a distintos mecanismos traumáticos sufridos por los niños: caída, golpe directo, y accidente de tráfico, no observándose diferencias significativas entre los grupos ($p=0,179$) ni tampoco entre los distintos tipos de caída ($p=0,365$). Sin embargo, sí existía correlación entre la concentración de S100 β sérica y la altura estimada de la caída ($r = 0,380$; $p=0,002$). Al analizar por separado los dos subgrupos de edad, esta relación sólo se observaba en el grupo de los mayores de 1 año ($r = 0,551$; $p<0,001$).

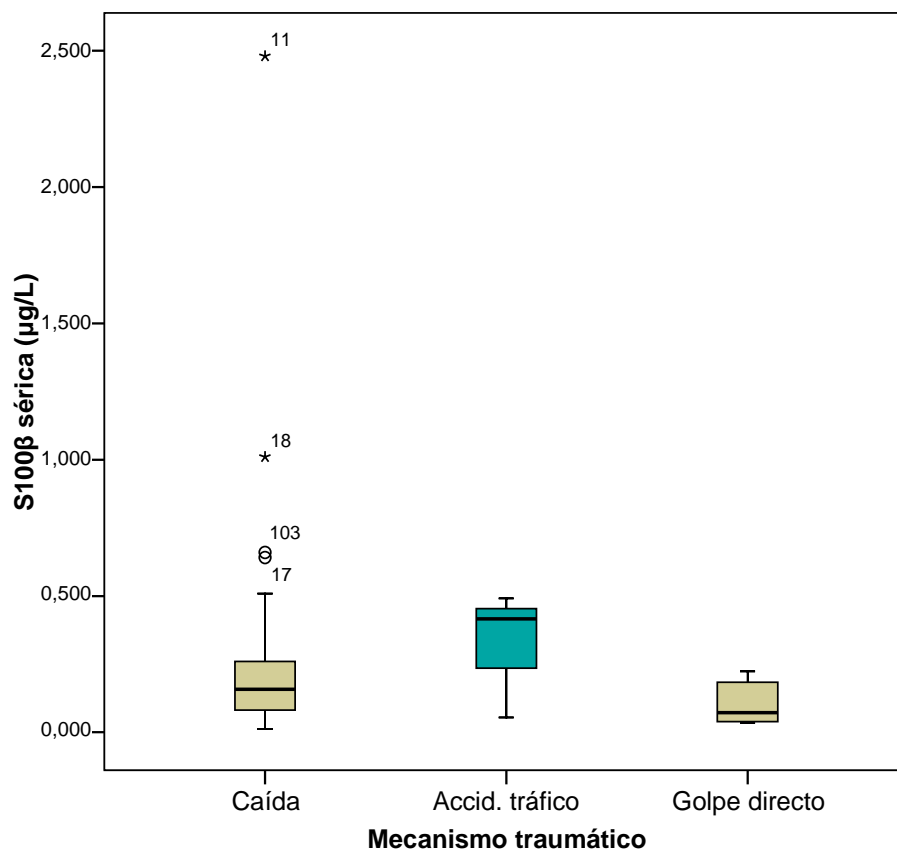


Figura 22. Concentraciones de S100 β sérica en relación al mecanismo traumático.

La concentración media de S100 β sérica en los traumatismos de baja energía fue 0,179 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,140-0,218), mientras que en los traumatismos de alta energía, era de 0,323 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,142-0,504). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,014$). En la figura 23 se describen las

características de los traumatismos numerados, cuyas concentraciones de S100 β sérica se encontraban por encima de las del grupo de referencia.

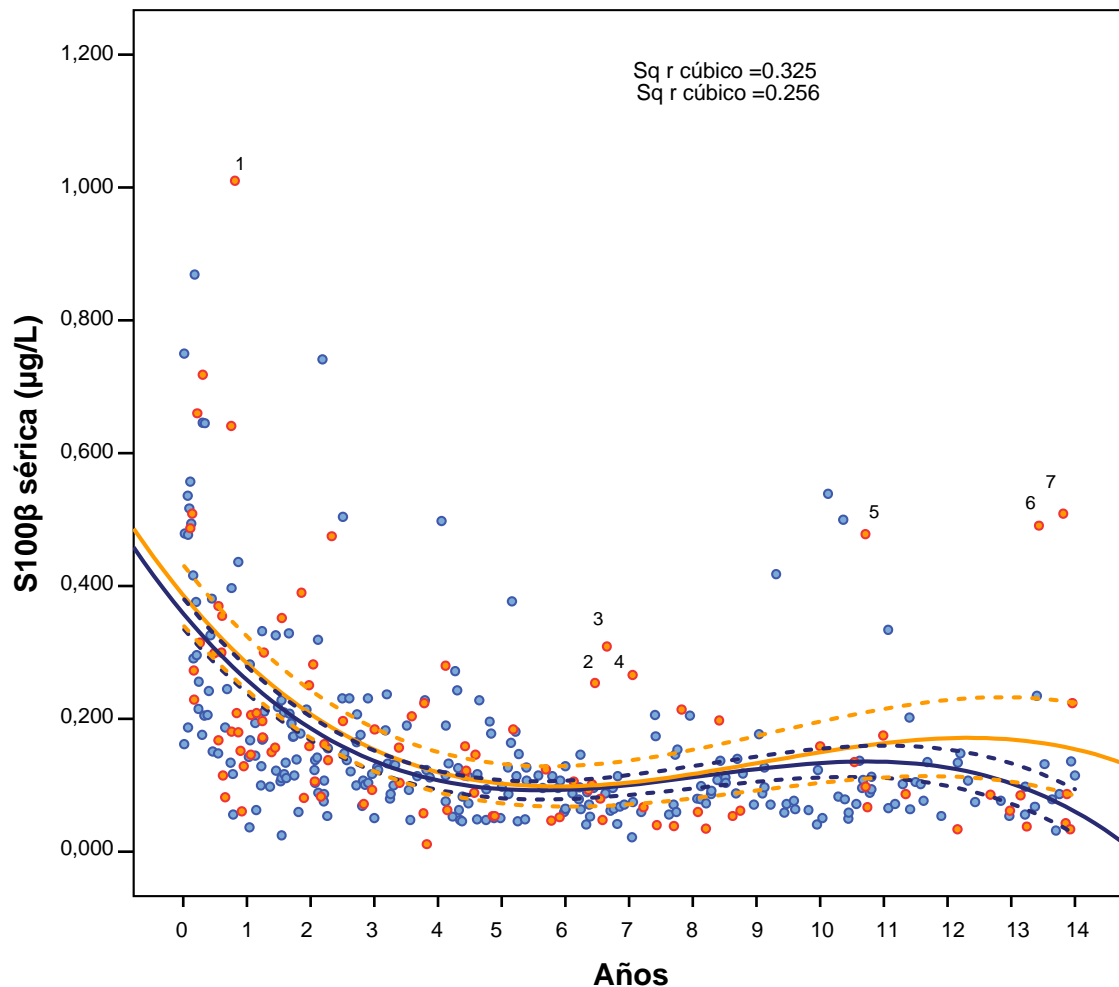


Figura 23. Concentraciones de S100 β sérica en el grupo de referencia (azul) y grupo de TCr sin LIC (naranja). Las líneas continuas representan el mejor ajuste de regresión. Las líneas --- representan el IC95% de la media.

1. Fractura parieto-temporal en Rx. Caída desde la propia altura.
2. Caída de altura > 1m. Cefalea, vómitos, pérdida de conciencia y amnesia. TC normal.
3. Caída de altura < 1m. Cefalea. No TC.
4. Línea de fractura en Rx craneal tras caída desde la propia altura. No TC.
5. Caída de una escalera. Agitación postraumática. TC normal.
6. Caída de bicicleta . TC normal.
7. Caída de bicicleta. Amnesia del episodio. Dudosa pérdida de conciencia. No TC.

D. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA SEGÚN LA CLÍNICA

En el análisis de regresión realizado en el grupo de traumatismos craneales, la única variable clínica que mantenía una relación estadísticamente significativa con la concentración de S100 β sérica era la presencia de amnesia ($p=0,001$; $r=0,449$). Excluyendo a los menores de 1 año, la concentración de la S100 β también mostraba una relación estadísticamente significativa con la alteración en la exploración neurológica. Los valores de la regresión se muestran en la tabla 15.

MODELO	R	R ²	R ² CORREGIDA	ERROR TÍP. DE LA ESTIMACIÓN
1	,413 ^(a)	,171	,158	0,113
2	,488 ^(b)	,239	,214	0,109

^a Variables predictoras: (Constante), Exploración neurológica.

^b Variables predictoras: (Constante), Exploración neurológica, Amnesia del episodio.

Tabla 15 Resumen del modelo del análisis multivariante entre la concentración sérica de S100 β y distintos signos y síntomas clínicos.

En el análisis de regresión múltiple realizado en el grupo de TCr sin LIC, las únicas variables clínicas que se relacionaban de forma estadísticamente significativa con la concentración de S100 β sérica también fueron la presencia de amnesia postraumática y la alteración en la exploración neurológica. Los datos del análisis de regresión se muestran en la tabla 16.

MODELO	R	R ²	R ² CORREGIDA	ERROR TÍP. DE LA ESTIMACIÓN
1	,337 ^(a)	,114	,099	,113579
2	,431 ^(b)	,186	,160	,109706

^a Variables predictoras: (Constante), Exploración neurológica.

^b Variables predictoras: (Constante), Exploración neurológica, Amnesia del episodio

Tabla 16 Resumen del modelo del análisis multivariante entre la concentración sérica de S100 β y distintos signos y síntomas clínicos.

En los niños con amnesia postraumática la concentración media de S100 β sérica fue 0,201 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,067-0,509) vs 0,121 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,089-0,152) en aquellos sin amnesia ($p=0,025$).

E. CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA SEGÚN LAS PRUEBAS DE IMAGEN

a. RADIOGRAFÍA DE CRÁNEO

Puesto que la presencia de una fractura ósea en la radiografía parece asociarse con un mayor riesgo de presentar una LIC, se comparó la concentración de S100 β sérica entre los niños menores de un año que tenían una radiografía de cráneo normal con los niños de la misma edad del grupo de referencia, sin observarse diferencias ($p=0,874$). Tampoco se observaron diferencias al comparar S100 β sérica entre el grupo de referencia y aquellos menores de un año con una fractura en la radiografía ($p=0,933$).

b. TOMOGRAFÍA CRANEAL

La mediana de la concentración de S100 β sérica en niños con TCr leve y con TC normal ($N=12$) fue 0,139 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,035-0,491) siendo en los mayores de 1 año ($N=9$) 0,080 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,035-0,491) y en los menores de 1 año 0,291 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,181-0,315). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de S100 β sérica entre los niños con TCr leve con TC normal y sin TC ($p=0,927$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,984$) entre el grupo de niños con TCr a los que no se les realizó TC y aquellos con TC normal, siendo las medias de la concentración de S100 β sérica 0,194 $\mu\text{g/L}$ (0,173) y 0,190 $\mu\text{g/L}$ (0,150) respectivamente, sin diferencias en la edad. Al estudiar la concentración de S100 β sérica en mayores de 1 año con TC normal y TC alterada las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p=0,357$). En la tabla 17 se muestran las concentraciones de S100 β sérica según la edad, y el resultado de la tomografía craneal.

TC	S100 β $\mu\text{g/L}$	
	NORMAL (n=15)	ALTERADA (n=4)
Todos	0,181 (0,035-0,491)	0,343 (0,044-2,480)
> 1a (n=16)	0,089 (0,035-0,491)	0,343 (0,044-2,480)
< 1a (n=3)	0,209 (0,181-0,315)	-

Tabla 17. Valor de S100 β (mediana y rango) según la edad y la tomografía craneal.

En la figura 24 se muestran las concentraciones de S100 β sérica según la realización o no de TC y su resultado.

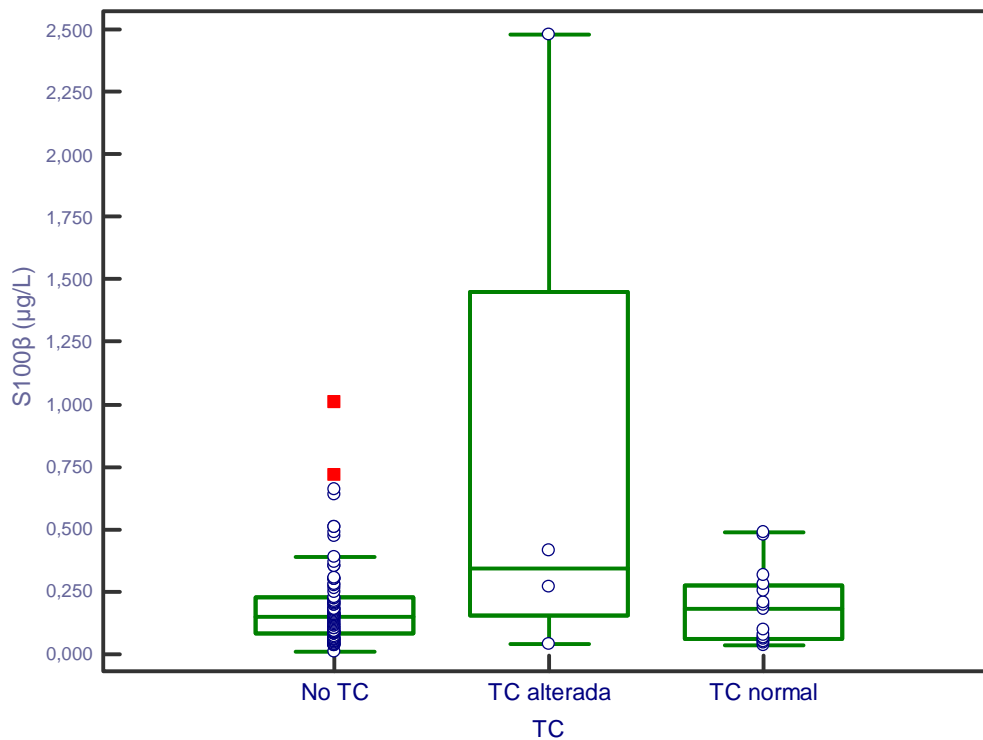


Figura 24. Concentración de S100 β sérica según el resultado de la TC.

En la tabla 18 se muestran los valores de S100 β en los niños con LIC así como su edad y el tiempo transcurrido desde el traumatismo hasta la extracción de la muestra de sangre.

EDAD	LIC	TIEMPO EXTRACCIÓN	S100 β ($\mu\text{g/L}$)
4,17 años	Hematoma epidural	60 minutos	2,480
9,26 años	Contusión frontal	3-6 horas	0,044
12,80 años	Hemorragia subaracnoidea Fractura de peñasco	90 minutos	0,271
13,65 años	Hematoma subdural Contusiones subcorticales bioccipitales Fractura occipital	240 minutos	0,416

Tabla 18. S100 β sérica en el grupo de traumatismo con LIC y sus características.

F. COMPARACIÓN ENTRE S100 β SÉRICA EN EL GRUPO DE REFERENCIA Y GRUPO CON TRAUMATISMO CRANEAL

Con objeto de conocer el comportamiento de la proteína S100 β sérica en los traumatismos craneales pediátricos en nuestro medio, se comparó la concentración media de S100 β sérica del grupo de referencia con los distintos grupos de traumatismos craneales leves y graves. Estos grupos eran comparables en cuanto a la edad y distribución por sexos.

a. TRAUMATISMO CRANEAL LEVE Y SIN LESIÓN INTRACRANEAL

Se comparó la concentración media de S100 β sérica entre el grupo de referencia y el grupo de traumatismos craneales leves. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,098$) en el grupo total ni tampoco al estudiar por separado a los mayores y menores de un año ($p=0,266$ y $p=0,835$, respectivamente).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó posteriormente el valor de S100 β entre el grupo de referencia y el grupo de traumatismo craneal leve con TC normal ($p=0,997$) y aquellos con un traumatismo craneal leve sin TC ($p=0,131$; mayores de un año $p=0,367$, menores de un año $p=0,725$).

b. TRAUMATISMO CRANEAL NO LEVE Y CON LESIÓN INTRACRANEAL

Al comparar la concentración media de S100 β sérica entre el grupo de referencia y el grupo de traumatismos craneales no leves, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,050$). Sin embargo, al excluir a los menores de un año (ninguno tenía un traumatismo no leve), la diferencia observada sí fue estadísticamente significativa ($p=0,022$). La figura 25 muestra los valores de S100 β sérica en los tres grupos (TC leve, no leve y grupo de referencia).

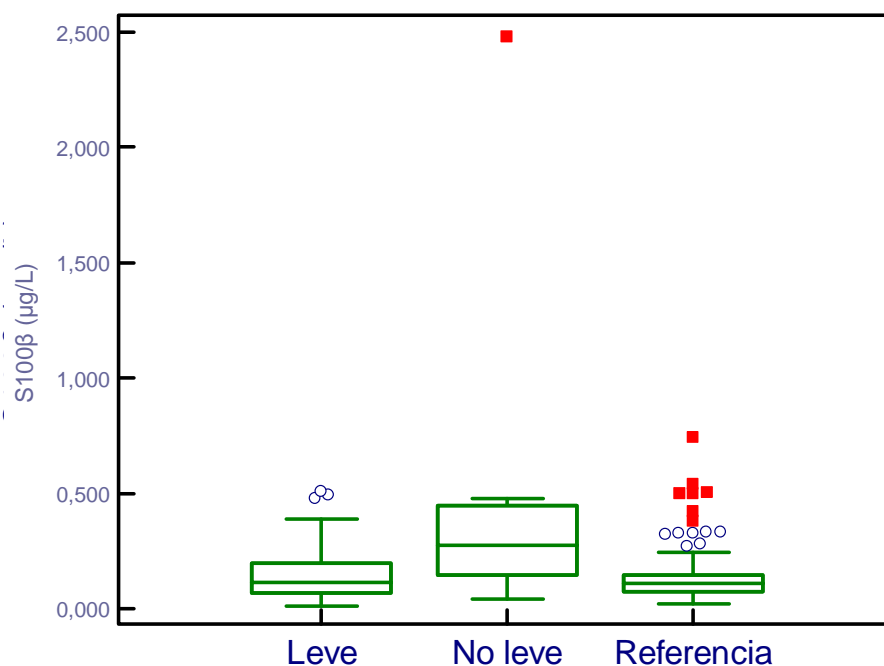


Figura 25. Concentraciones de S100 β sérica en los distintos grupos.

Cuando se comparó la concentración media de S100 β sérica entre el grupo de referencia y el de traumatismo con lesión intracraneal (mayores de 1 año), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,106$). El comportamiento de S100 β sérica según la presencia o no de LIC y el grupo de referencia se muestra en la figura 26.

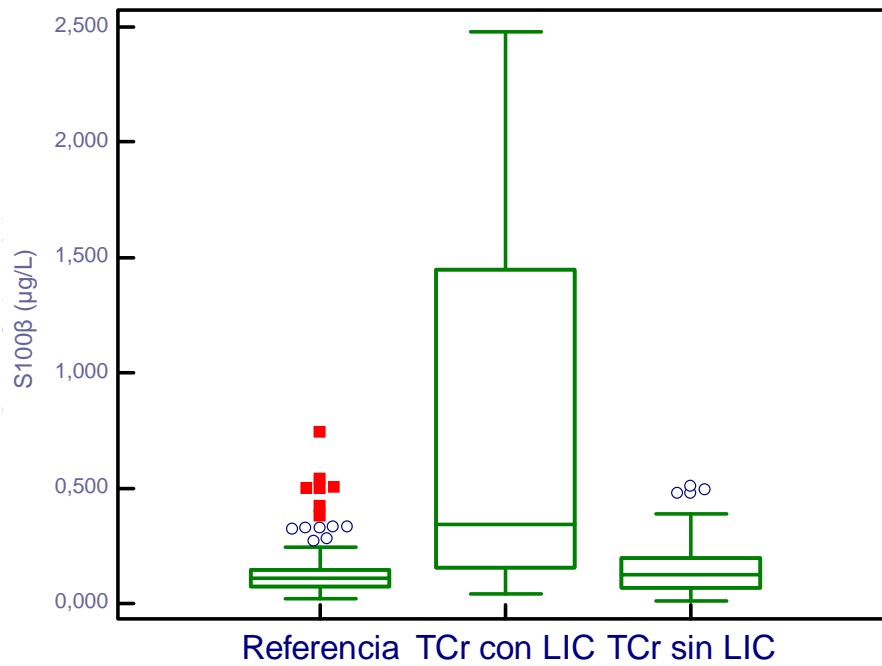


Figura 26. Concentraciones de S100 β sérica en el grupo de referencia, grupo de traumatismo craneal sin LIC y grupo de traumatismo craneal con LIC.

c. MANEJO DEL PACIENTE CON TRAUMATISMO CRANEAL

Se comparó la concentración de S100 β sérica del grupo de referencia con el grupo de niños con traumatismo craneal que se mantuvieron en observación en el Hospital de Corta Estancia y permanecieron asintomáticos desde el punto de vista neurológico, no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,260$).

G. CURVA COR

Se determinó la curva COR para S100 β sérica en relación a la presencia o no de LIC en niños mayores de 1 año. Se consideró un resultado positivo la presencia de LIC y negativo la ausencia de la misma en las pruebas de imagen o ausencia de clínica en aquellos pacientes a los que no se les solicitaron dichas pruebas. El mayor área bajo la curva fue 0,731 (IC 95% 0,620 - 0,823) y correspondía a un valor de S100 β sérica de 0,266 $\mu\text{g/L}$ (figura 27 y tabla 19). La sensibilidad y la especificidad de este valor para identificar a los pacientes con LIC fueron 75% y 87%, respectivamente.

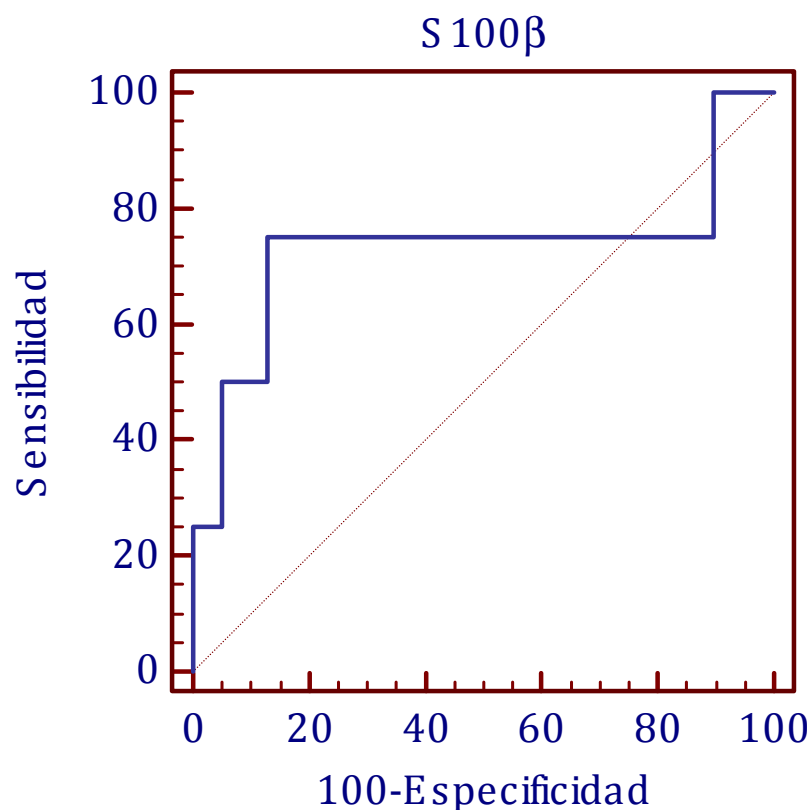


Figura 27. Curva COR de S100 β sérica ($\mu\text{g/l}$) en mayores de un año.

Área bajo la curva (AUC)	0,731
Error estándar	0,211
Intervalo de confianza 95%	0,620 - 0,823
Estadístico z	1,091
P (Área=0.5)	0,2753

Tabla 19. Datos correspondientes a la curva COR obtenida.

En la tabla 20 se muestran distintos puntos de corte de S100 β sérica y el resultado obtenido en los test diagnósticos.

S100 β $\mu\text{g/L}$	S%	IC 95%	E%	IC 95%	LR+	IC 95%	LR-	IC 95%
$\geq 0,012$	100	39,8 - 100	0,00	0,0 - 3,7	1,00			
$> 0,043$	100	39,8 - 100	10,39	4,6 - 19,4	1,12	0,6 - 2,2	0,00	
$> 0,044$	75	19,4 - 99,4	10,39	4,6 - 19,4	0,84	0,4 - 2,0	2,41	0,4 - 13,2
$> 0,266^*$	75	19,4 - 99,4	87,01	77,4 - 93,6	5,77	3,3 - 10,2	0,29	0,05 - 1,7
$> 0,271$	50	6,8 - 93,2	87,01	77,4 - 93,6	3,85	1,4 - 10,3	0,57	0,2 - 1,8
$> 0,390$	50	6,8 - 93,2	94,81	87,2 - 98,6	9,62	3,6 - 25,7	0,53	0,1 - 2,1
$> 0,416$	25	0,6 - 80,6	94,81	87,2 - 98,6	4,81	0,9 - 26,3	0,79	0,3 - 2,4
$> 0,509$	25	0,6 - 80,6	100	95,3 - 100			0,75	
$> 2,480$	0	0,0 - 60,2	100	95,3 - 100			1,00	

Tabla 20. Valores de S100 β sérica y resultados en los test diagnósticos.

En la figura 28 se representan los niños mayores de 1 año incluidos en el estudio y su concentración de S100 β sérica según el punto de corte establecido mediante la curva COR.

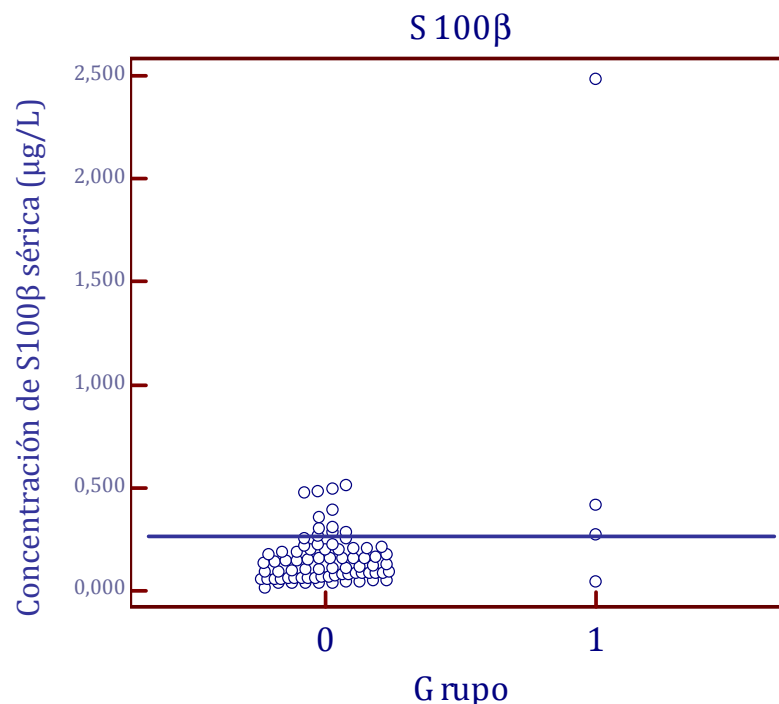


Figura 28. Concentraciones de S100 β sérica en el grupo de TCr leve (0) y con LIC (1). La línea azul representa el valor 0,266 $\mu\text{g/L}$, que determina el mayor área bajo la curva.

Con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 87,01%, y considerando una prevalencia de LIC del 4%, obtenemos un VPN del 98,5% y un VPP del 23,1%.

En la tabla 21 se muestran los niños mayores de 1 año incluidos en el estudio con TCr según presentaran o no LIC y su valor de S100 β sérica respecto al punto de corte establecido con la curva COR para el diagnóstico de LIC. La diferencia entre los grupos era estadísticamente significativa ($p=0,002$).

		GRUPOS DE ESTUDIO		TOTAL
		NO LIC	LIC	
Punto de corte	S100 β > 0,266 $\mu\text{g/L}$	11	3	14
	S100 β < 0,266 $\mu\text{g/L}$	66	1	67
Total		77	4	81

Tabla 21. Pacientes con traumatismo craneal según la presencia o no de LIC y su valor de S100 β sérica respecto al punto de corte.

H. CONCENTRACIÓN DE S100 β EN PACIENTES CON LESIONES EXTRACEREBRALES

Aunque no se incluyeron en el estudio, se analizó el valor de S100 β en siete niños mayores de 1 año, cuatro con fracturas de huesos largos, dos politraumatizados sin fracturas y un traumatismo abdominal. Todos, excepto dos, uno con traumatismo abdominal y otro con una fractura supracondílea, tuvieron además un traumatismo craneal sin repercusión neurológica y por lo tanto, no se solicitaron tomografías craneales.

En los cuatro niños con fractura de huesos largos, la mediana de S100 β sérica fue 0,595 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,156-1,930). En los dos niños politraumatizados, la mediana de S100 β sérica fue 0,409 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,311-0,508). El niño con traumatismo abdominal, tenía una S100 β de 0,191 $\mu\text{g/ml}$ en el control analítico realizado 3 días después, por lo que no puede ser tomado como referencia. Los datos se recogen en la tabla 22.

GRUPO	LESIÓN	EDAD (años)	TPO EXTRACCIÓN	S100β (μg/L)
Control	Fractura supracondílea	4	.	0,156
Control	Traumatismo abdominal	3,12	3-6 horas	2,770
TCr	Fractura de tibia	3,48	50 minutos	1,930
TCr	Atropello, policontusión	3,62	80 minutos	0,508
TCr	Epifisiolisis II tibia	11,36	3-6 horas	0,211
TCr	Fractura de radio	11,72	50 minutos	0,980
TCr	Politrauma	4,07	< 3 horas	0,311

Tabla 22. Características de los pacientes con lesiones extracerebrales.

El valor de S100β sérica estaba por encima del punto de corte (0,266 μg/L) en cinco de los siete pacientes.

I. ANÁLISIS DE OUTLIERS

Una vez determinados los valores de referencia de la S100β sérica para la población pediátrica de nuestro medio, se observaron nueve valores por encima del P₉₅ para su edad. Cinco muestras procedían de preoperatorios y el resto procedían de niños con dolor abdominal, fiebre, edemas y otro con mononucleosis. Ninguno de ellos había tenido un traumatismo previo, convulsión o enfermedad neurológica, ni tampoco tenían otras patologías de base.

V. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. USO CLÍNICO DE BIOMARCADORES

En los últimos años, existe un interés creciente por el uso de distintas proteínas como biomarcadores en distintas patologías y procesos biológicos.

Para poder incluir en la práctica clínica diaria estas proteínas es necesario que su determinación sea fácil, rápida y económica. Así mismo es necesario conocer los valores normales de dichas proteínas en la población de estudio y su comportamiento en la patología en la que se quiere aplicar. Aunque en algunas patologías existen varios biomarcadores disponibles, en relación a la patología del sistema nervioso central no disponemos aún de biomarcadores con una adecuada sensibilidad y especificidad.

La investigación clínica en este campo se realiza habitualmente en pacientes adultos y posteriormente, empiezan a aplicarse en pacientes pediátricos. La investigación con niños encuentra a menudo dificultades desde el punto de vista ético y legal, limitando por ejemplo, el número de pacientes pediátricos que se incluyen en el estudio⁽¹⁶⁾. Esto conlleva que de forma frecuente, se extrapolen los valores de adultos a los pacientes pediátricos. Sin embargo, la influencia de la edad, que conlleva un distinto desarrollo y maduración de los diferentes órganos y sistemas, asociada a periodos de gran crecimiento y a diferencias en el metabolismo hepático y renal, hace que no siempre sea posible esta extrapolación. Cuando se realizan estudios para determinar el valor de estas proteínas séricas en los niños, es común que el número de pacientes incluidos no sea muy elevado, siendo el grupo de niños de menor edad el que menos representado se encuentra dentro de estos estudios.

2. PROTEÍNA S100 β EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

A. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β SÉRICA

La proteína S100 β parece tener un valor potencial para ser utilizado como biomarcador en diferentes fluidos biológicos como la sangre periférica, sangre procedente de cordón umbilical, orina, líquido cefalorraquídeo, etc. Se trata de muestras que, en el caso de la sangre venosa o la sangre procedente de cordón umbilical, son fáciles de obtener, con un método poco invasivo y rápido.

a. MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE S100 β

Existen varios métodos de determinación del valor de S100 β , aunque los más utilizados en la práctica clínica son Elecsys[®] S100 test (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) que aplica la electroquimioluminiscencia como método de detección y Liaison Sangtec[®] 100 system (DiaSorin S.p.A., Saluggia, VC, Italy) basado en un método inmunoquimométrico. Ambas detectan la subunidad β de la proteína y determinan tanto el homodímero S100 $\beta\beta$ como el heterodímero S100 $\alpha\beta$.

La sensibilidad analítica los dos métodos comentados es diferente, siendo $<0,005 \mu\text{g/L}$ para Elecsys[®] y $0,02 \mu\text{g/L}$ para Sangtec[®], aunque los primeros estudios realizados con Sangtec[®] tenían un límite inferior de detección de $0,2 \mu\text{g/L}$ ⁽¹⁵⁾.

A pesar de que algún estudio previo había encontrado una buena correlación entre estos métodos de medida, Hallén comparó ambos métodos en sangre y orina de niños entre 1 y 18 años con traumatismo craneal⁽⁸⁹⁾, encontrando una correlación de 0,80 que se asemejaba a la indicada por Roche Diagnostics y similar a la publicada en estudios posteriores (Pham, 2010⁽⁹⁰⁾). Sin embargo, Hallén y cols.⁽⁸⁹⁾ mostraron que ambos métodos no son intercambiables, debido, entre otros factores, a las diferencias existentes en el límite inferior de detección. Otra razón que podría explicar estas diferencias es que, aunque los anticuerpos de ambas técnicas reconocen las cadenas β de la proteína, están dirigidos frente a diferentes epítopes de las mismas. Elecsys[®] parece ser superior a Sangtec[®] para la

determinación de S100 β ⁽⁸⁹⁾. Por tanto, es muy importante conocer el método utilizado en la determinación de S100 β antes de comparar cualquier resultado.

El valor medio de S100 β en toda la muestra de niños sanos es ligeramente superior a los descritos por Castellani^(17;18) (muestras de niños entre 1 mes y 18 años procedentes de preoperatorios). Sin embargo, cabe reseñar que la distribución por edad de los niños incluidos en el trabajo de Castellani y cols. es probablemente diferente a la del presente estudio, incluyendo un menor número de niños de corta edad en su muestra. Por ello, al excluir en ambas muestras a los menores de 3 años, los valores medios de S100 β sérica obtenidos en ambas muestras, 0,115 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,10-0,12) en nuestro grupo de estudio, frente a 0,100 $\mu\text{g/L}$ (0,07), descrito por Castellani, son muy similares. No ocurre así en el apartado de menores de 3 años, en que el valor medio de S100 β sérica, 0,23 $\mu\text{g/L}$ (IC 95% 0,19-0,26) es claramente superior al descrito por Castellani et al, 0,15 (0,08) $\mu\text{g/L}$. La explicación más lógica podría ser la diferencia en el número de pacientes menores de 3 años incluidos en el estudio. En nuestro trabajo se estudiaban 97 niños menores de 3 años y aunque Castellani y cols. no especifican cuántos niños incluyeron en este grupo, la edad media mayor de su muestra [7,2(4,2) años] frente a la nuestra [5,21(3,89) años], hace suponer que incluyeron un menor número de pacientes menores de 3 años.

Otros autores como Spinella y cols⁽²⁾, Gazzolo y cols⁽³⁾ y Portela y cols⁽⁸⁾ describieron rangos de referencia de S100 β en la población pediátrica entre 3-10 veces superiores a los descritos en el presente trabajo para nuestra población pediátrica. La explicación a este hecho son los diferentes métodos analíticos utilizados, inmunoluminométrico (Sangtec[®]) en su caso e inmunoenzimático (Roche Diagnostics) en el nuestro. Las diferencias encontradas entre los diferentes autores refuerzan la importancia que tiene, en estos casos, la obtención de valores de referencia de la población estudiada.

b. S100 β SÉRICA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Para definir la utilidad de un biomarcador en una patología o situación clínica determinada, es necesario conocer previamente el valor de referencia de dicho biomarcador en la población en la que se va a utilizar. En nuestro estudio utilizamos fundamentalmente muestras procedentes de estudios preoperatorios para intervenciones menores, predominantes en varones, de ahí que el número de niños incluido en nuestro estudio sea mayor que el número de niñas.

Para conseguir un número suficiente de niños y poder establecer los valores de referencia de S100 β en nuestra población, se incluyeron además muestras procedentes de niños con otros procesos, perteneciendo el grupo más numeroso a niños con fiebre sin foco en los que se descartó posteriormente patología infecciosa del sistema nervioso central (meningitis o encefalitis). Kleindienst y cols., en adultos, estudiaron la posible influencia de determinados sucesos en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y describieron que ni la hipotensión, ni la hipoxia, ni la fiebre (>38°C) alteraban el paso de S100 β o albúmina a través de dicha barrera hemato-encefálica⁽⁹¹⁾. En nuestra muestra, de manera similar a lo publicado por Kleindienst, no existían diferencias significativas entre el valor de S100 β en el subgrupo de niños con fiebre y el de preoperatorios. Tampoco encontramos diferencias en las muestras procedentes de otras patologías en las que, a priori, no se describe la participación del SNC ni otros tejidos que podrían ser fuente de S100 β . Las características recogidas en la introducción del método, describen que niveles de bilirrubina inferiores a 60 mg/dl no interfieren técnicamente con la determinación de S100 β . Portela, con un método inmunoluminométrico, describió que niveles de bilirrubina en sangre superiores a 150 mg/L no interferían con la determinación de S100 β ⁽⁸⁾. En el presente estudio no se encontraron diferencias entre las muestras procedentes de niños menores de 3 meses con ictericia y las muestras procedentes de preoperatorios del mismo grupo de edad (p=0,857).

c. INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA

Uno de los primeros estudios realizados en adultos, en los que se describía la S100 β sérica como marcador pronóstico en pacientes con distintos trastornos neurológicos concluyó que el grado de elevación de esta proteína podía reflejar la extensión del daño cerebral⁽⁹²⁾. Posteriormente, aparecieron los primeros trabajos sobre la posible aplicación de esta proteína en la valoración del daño cerebral secundario a un traumatismo craneal. Un ejemplo es el trabajo publicado por Ingebrigtsen y cols. en 1995 con 68 pacientes en el que había algún paciente pediátrico (el menor, de dos años de edad)⁽²⁸⁾.

Con las primeras publicaciones de S100 β sérica en niños se demostró que las concentraciones en la población pediátrica eran significativamente más elevadas que en adultos. Gazzolo y cols. han realizado numerosos estudios sobre esta proteína en pacientes pediátricos y describen sus funciones biológicas como “lado Jekyll” dado que a concentraciones fisiológicas (nanomolares) parece tener un efecto trófico sobre el desarrollo y la regeneración nerviosa y “lado Hyde”, ya que a mayor concentración (micromolar) podría ser neurotóxica, participando en la fisiopatología de los trastornos neurodegenerativos⁽⁴²⁾. En 1998 publicaron su primer estudio sobre S100 β en niños, cuyo objetivo era investigar su uso potencial para monitorizar el posible daño cerebral producido durante la circulación extracorpórea en niños con cardiopatías congénitas sin daño neurológico previo⁽⁹³⁾. El primer estudio que publicó valores de referencia de la proteína S100 β en la población pediátrica fue realizado por Portela y cols.⁽⁸⁾ y en él habían incluido solamente 24 pacientes, agrupados en dos intervalos de edad (4-9 años y 10-15 años). Además del escaso número de muestras, no se incluían niños menores de 1 año, a pesar de la evidente influencia de la edad. Dado que en otros estudios tampoco se especifica el número de niños menores de 1 año, creemos que los valores establecidos como referencia a partir de otras muestras, no son extrapolables a nuestra población, ya que probablemente existen diferencias significativas en las distribuciones por edad.

En 2003, Gazzolo y cols. (según nuestro conocimiento) publicaron el trabajo con el mayor número de pacientes pediátricos, 1004 niños sanos con edades

comprendidas entre el mes de vida y los 15 años de edad (edad media de 8 años)⁽³⁾. Las concentraciones de S100 β descritas son mucho más elevadas que las observadas en nuestra muestra (a pesar de que la edad media de estos niños supera en unos 3 años a la media de los niños de nuestro estudio), de forma que las concentraciones correspondientes al P₅₀ de la muestra de su estudio, para cada intervalo de edad, triplican o cuadriplican los valores obtenidos en nuestra población. Esto probablemente es debido a una diferente distribución por edad y al diferente método analítico utilizado en ambos estudios. Sin embargo, más allá de los datos en sí, lo realmente interesante de este estudio es que en él se describe por primera vez la posible influencia de la edad en los niveles de S100 β sérica en niños sanos. La variación de la concentración sérica de esta proteína entre los primeros meses de la vida y las edades posteriores podrían deberse a diferencias en la permeabilidad de la BHE y la circulación cerebral así como al papel funcional de la proteína. Se describía además una disminución progresiva de la concentración de S100 β sérica después de los 2 años de edad, que podría reflejar una menor liberación de este factor trófico en una etapa más avanzada de maduración cerebral. Un hipotético incremento progresivo desde los 7 años en adelante, con un pico entre los 12 y 13 años podría estar en relación con el crecimiento en altura y por tanto, con mayor elongación nerviosa. Esta hipótesis está basada en la presencia de S100 β en los nervios periféricos y su acción estimulante del crecimiento de las dendritas⁽³⁾. Según el estudio de Gazzolo y cols., las concentraciones de S100 β disminuyen desde los 0 a los 7 años, con un incremento posterior hasta los 13 años, y finalmente, una segunda disminución entre los 14 y los 15 años⁽³⁾.

d. INFLUENCIA DEL SEXO EN LA CONCENTRACIÓN DE S100 β SÉRICA

Gazzolo y cols. fueron los primeros en describir en el año 2000, que las concentraciones de S100 β eran sexo dependientes, habiendo observado un valor de S100 β más elevado en mujeres⁽¹⁵⁾. Lo atribuyeron al diferente patrón de maduración cerebral en ambos sexos, tanto en la vida intrauterina como en la edad adulta⁽³⁾ sin poder descartar además la posible interacción de las hormonas

sexuales con S100 β . Sin embargo, estudios posteriores muestran discrepancias ya que en algunos no se encuentran diferencias en niños sanos^(8;12), pero otros observaron que la concentración sérica de S100 β desde el nacimiento hasta los 15 años es significativamente más alta en mujeres⁽³⁾. En el presente estudio no se observaron diferencias en las concentraciones de S100 β sérica según el sexo ya que cuando se excluyeron a los menores de 1 año para evitar la influencia de la edad, encontramos un valor de S100 β prácticamente idéntico en ambos sexos.

e. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β SÉRICA EN NUESTRO MEDIO

Para determinar el rango de referencia de S100 β en nuestra población, se estudió el comportamiento de esta proteína en distintos intervalos de edad. Se pretendía conocer si existía una edad a partir de la cual los valores de S100 β eran estables, de forma similar a lo descrito en pacientes adultos. Tras agrupar a los pacientes en distintos subgrupos, se consideró que podía establecerse un rango de referencia a partir del año de edad y otro en niños menores de un año, ya que éstos presentaban unos valores significativamente superiores al resto.

La mayoría de las publicaciones existentes sobre valores de referencia de S100 β fueron realizadas con una población escasa de niños⁽⁸⁾ o no se describían con detalle los grupos de edad⁽²⁾. Teniendo en cuenta la dificultad de obtener muestras en niños menores de 1 año, consideramos que este estudio con 33 niños en este rango de edad, proporciona datos muy interesantes para conocer el comportamiento de la S100 β en este grupo etario, pero no disponemos de un número suficiente de datos como para establecer unos valores de referencia.

En base a los resultados obtenidos, consideramos que podrían establecerse valores de referencia de S100 β para menores y mayores de un año, aunque otros autores consideran que los valores son más elevados hasta los 3 años de edad y proponen unos valores de referencia diferentes desde el nacimiento hasta los 3 años y desde los 3 a los 18 años⁽¹⁸⁾. En el presente estudio había diferencias significativas entre mayores y menores de 3 años. Sin embargo, cuando se analizaron los resultados por intervalos de edad, no se observaron diferencias entre los de 2-3 años y los de 3-4 años, ni entre 2-3 años y 4-5 años. Tampoco se

observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de 1-2 años con el de 2-3 años, de ahí que al agrupar a los niños de 1 a 3 años junto con los menores de 1 año, como proponen algunos autores, el valor medio de S100 β de todo el grupo (0-3 años) sea más elevado, debido a la concentración de S100 β sérica claramente más elevada en los niños más pequeños (meses de edad).

El grupo de niños entre 1 y 2 años, tenía una concentración media de S100 β sérica ligeramente superior a la de los niños de 2 a 3 años, pero dado que no era una diferencia estadísticamente significativa, se consideró más práctico formar dos grupos de edad: menores y mayores de un año. Esta agrupación por edad parecía también la más indicada tras el estudio de los modelos de regresión.

Sin embargo, con respecto a otros estudios que describían diferencias entre las concentraciones de S100 β sérica de niños con edades comprendidas entre los 7 y 12 años, y el resto de mayores de un año⁽³⁾, estas diferencias no se observaron en el presente estudio. Si bien incluimos menos niños, probablemente se trata de un número suficiente como para haber podido observar diferencias en el caso de que las hubiera. En el trabajo de Geyer y cols. se describía una disminución de la concentración de S100 β sérica entre los 0 y los 8 años, pero tampoco observaron una segunda disminución a partir de los 12 años⁽¹⁶⁾.

Además de los datos observados, el análisis de regresión corroboraría la idea de que claramente existe una relación inversa entre la concentración de S100 β sérica y la edad: a menor edad, mayor concentración de S100 β sérica. Esta misma relación fue descrita por autores como Gazzolo y cols.⁽³⁾

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, parece sugerirse que, las concentraciones de S100 β sérica son significativamente más elevadas en los dos primeros años de vida, disminuyendo fundamentalmente a partir del año de vida hasta alcanzar un valor medio estable en todos los tramos de edad.

Con la premisa de que la edad es un factor determinante, intentamos establecer los valores de referencia de S100 β para nuestra población pediátrica.

Aunque inicialmente se pretendía calcular unos valores de referencia entre los 0 y los 14 años, el número de pacientes entre 0-1 año que incluimos no era lo suficientemente elevado como para calcular el rango de referencia. Por ello, se

calcularon únicamente los valores de referencia de S100 β sérica a partir del año de vida.

Si se asume que el valor de S100 β en sangre periférica de recién nacido es probablemente muy similar al determinado en sangre venosa de cordón umbilical en el momento del parto, se puede concluir que la mediana de S100 β sérica de los niños entre 0 y 1 año de edad probablemente se encontraría entre 0,107 y 0,437 $\mu\text{g/L}$ (rango determinado en sangre de cordón umbilical). Esto se ve corroborado por la mediana obtenida en nuestra muestra en menores de un año, cuyo valor era 0,296 (rango 0,056-0,869) $\mu\text{g/L}$. El trabajo de Maschmann y cols. aporta datos de pacientes neonatales de una semana de vida, pero dado que el método de determinación utilizado no es el utilizado en nuestro estudio⁽²⁰⁾, no se pueden comparar sus datos con los del presente estudio y utilizarlos para extrapolar el valor de S100 β sérica en niños desde el nacimiento hasta el año de vida.

Nos parece importante resaltar que los valores de referencia de S100 β sérica descritos en este estudio son los primeros realizados en la población pediátrica española.

B. VALORES DE REFERENCIA EN SANGRE VENOSA DE CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical permite la obtención, inmediatamente tras el parto, de muestras arteriales y venosas de modo no invasivo. La proteína S100 β se ha propuesto como marcador para monitorizar distintas situaciones de la vida prenatal y del proceso del parto. Su origen fundamentalmente a nivel del SNC, dio lugar a que se comenzara a estudiar su posible utilidad como marcador de desarrollo y daño cerebral precoz. Aunque inicialmente se estudió su comportamiento prenatal en distintas patologías maternas y fetales (crecimiento intrauterino retardado, síndrome de Down, defectos de tubo neural, etc.)⁽⁴¹⁾ actualmente, el mayor número de trabajos se centran en su posible utilidad para cuantificar el daño cerebral secundario a la hipoxia, su detección precoz y la predicción de secuelas neurológicas a largo plazo^(94;95). Por ello, es necesario conocer previamente cuáles son los valores normales de S100 β en sangre de cordón en una población de recién nacidos sanos ya que, en nuestro medio, no se conocían hasta la fecha.

En el año 2000 se publicó el primer estudio sobre S100 β en sangre de cordón⁽¹⁵⁾, observándose una relación con la edad gestacional^(15;41). En el presente estudio, dado que sólo había 4 muestras procedentes de neonatos pretérmino, no se ha podido obtener ninguna conclusión al respecto.

Aunque la sangre venosa periférica y la sangre venosa de cordón son muestras distintas, sí parece que el valor más elevado de S100 β en sangre de cordón se corresponde con las concentraciones más elevadas obtenidas en sangre venosa periférica de neonatos⁽⁸⁾. En nuestro estudio hemos analizado muestras venosas de 6 niños menores de un mes con una mediana de la concentración de S100 β de 0,478 $\mu\text{g/L}$ (rango 0,162-0,750). Este valor está más próximo a los descritos de sangre de cordón que a los valores séricos obtenidos en niños mayores de 6 meses de edad.

Los criterios de inclusión de las muestras procedentes de sangre de cordón umbilical, tanto en el nuestro como en otros estudios, parecen, a priori, más homogéneos que los criterios utilizados en muestras procedentes de sangre

venosa periférica obtenidas para determinar los valores de referencia en niños. Pero los resultados publicados son muy dispares, fundamentalmente porque las concentraciones de S100 β son analizadas con métodos diferentes con cuyos valores no son intercambiables entre sí. El método de Sangtec® ofrece unas concentraciones de S100 β 3 veces superiores al método utilizado en nuestro estudio.

Si se analizan los datos del estudio publicado por Amer-Wåhlin y cols, en 112 muestras procedentes de partos no complicados, la mediana de la concentración de S100 β en vena umbilical en su muestra es más elevada que en la nuestra⁽²¹⁾, pero hay que tener en cuenta dos variables: el método de medida y el tipo de partos incluidos. No sabemos si se consideran “partos no complicados” aquellos en que el neonato presenta buena vitalidad tras el parto, independientemente de que pueda haber sido un parto instrumental o bien sólo se incluyen en dicha definición los partos vaginales eutócicos no instrumentales.

a. INFLUENCIA DEL TIPO DE PARTO EN LA CONCENTRACIÓN DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El tipo de parto también podría influir en la concentración de esta proteína. Wirts⁽²³⁾ estudió muestras procedentes de partos vaginales (espontáneos y ventosas) y de cesáreas (electivas y urgentes), excluyendo aquellas muestras procedentes de niños con signos de asfixia o infección y las de niños nacidos por cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. La mediana de la concentración de S100 β , utilizando el método de Sangtec®, fue de 1,36 $\mu\text{g/L}$ (rango 1,01–1,81) en vena umbilical, encontrando diferencias significativas entre la concentración de S100 β de las muestras procedentes de partos eutócicos vaginales y la de partos por cesárea. Pero, al igual que lo referido por Kocyłowski⁽¹³⁾, en nuestra muestra no se observan diferencias significativas en la concentración de S100 β entre las muestras procedentes de ambos tipos de parto, aunque parece que la concentración de S100 β en los partos eutócicos tiende a ser más elevada que en los partos por cesárea. Una posible explicación sería que el parto vaginal requiere una mayor adaptación metabólica y también influiría el perímetro craneal del

neonato⁽²³⁾ mientras que en el parto por cesárea no se produce generalmente moldeamiento de la cabeza, salvo en aquellas cesáreas realizadas por fracaso del trabajo del parto, en el que el feto estuvo ya encajado en el canal del parto. En los partos eutócicos y, en mayor medida, en los partos por ventosa, se observa en ocasiones un gran moldeamiento y variación del perímetro craneal. En el estudio de Wirlds no se encontraron diferencias en las concentraciones de S100 β entre las muestras de partos eutócicos vaginales y partos por ventosa⁽²³⁾, aunque en nuestro trabajo sí se observó una concentración de S100 β más elevada en este tipo de partos. Probablemente, el escaso número de muestras incluidas nos impide observar diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra muestra observamos diferencias entre las concentraciones de S100 β en los partos con espátulas y los partos vía vaginal, cesárea electiva y urgente, y fórceps. Como ya se ha descrito previamente, al tratarse de partos instrumentales, la mayor concentración de S100 β observada podría proceder en parte de tejidos blandos, como la grasa parda o músculo, etc. que resultarían traumatizados en el momento del parto^(15;24). Sin embargo, no se puede excluir que el origen de una mayor concentración de S100 β sea el propio SNC, ya que en los partos instrumentales generalmente existe alguna circunstancia, como podría ser la sospecha de pérdida de bienestar fetal y, por lo tanto, la posible existencia de cierta hipoxia cerebral, que obliga a un método instrumental como ayuda en el periodo expulsivo del parto.

En el presente trabajo, tampoco se observaron diferencias en la concentración de S100 β entre muestras procedentes de partos eutócico vaginal, cesárea o parto instrumental, aunque estos últimos parecen tener una concentración de S100 β superior a las muestras procedentes de los partos eutócicos y por cesárea. En el presente estudio la concentración más elevada de S100 β se observó en los partos por ventosa (exceptuando las dos muestras procedentes de partos con espátulas), y podría tener su origen fuera del SNC. El hecho de que los fetos nacidos por ventosa, a menudo presenten importantes cefalohematomas y erosiones del cuero cabelludo, puede ser el motivo de las concentraciones elevadas de S100 β . En este caso, no es posible “a priori” determinar si la S100 β procede, fundamentalmente,

del tejido periférico o bien del daño del tejido nervioso secundario al probable elongamiento de los pequeños vasos sanguíneos que comunican los senos venosos con el cuero cabelludo (venas emisarias), y/o los vasos que circulan por el espacio subaracnoideo (arterias y venas cerebrales). Para diferenciar ambos orígenes probablemente sería necesario disponer de muestras de líquido cefalorraquídeo. Por ello, el escaso número de muestras procedentes de este tipo de partos así como el hecho de no haber monitorizado posteriormente los niveles de S100 β , mediante una muestra venosa, extraída horas después del parto, nos impide concluir si la mayor concentración de S100 β en los partos instrumentales es cierta y procede de tejidos periféricos o del SNC.

b. INFLUENCIA DE OTRAS VARIABLES EN LA CONCENTRACIÓN DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Cuando se analizó en el presente estudio el valor de S100 β en función del Apgar, no se encontraron diferencias entre los distintos subgrupos, aunque sí una relación inversa entre la concentración de S100 β y la puntuación de Apgar al minuto de vida. Como la mayor parte de las muestras procedían de partos con Apgar de 8 y 9 en el primer minuto de vida y una puntuación de 10 a los 5 minutos no tenemos un número suficiente de muestras con otras puntuaciones para estudiar las posibles diferencias. El estudio publicado por Qian y cols⁽⁹⁵⁾ sí encontraba una fuerte correlación entre la puntuación al minuto y a los 5 minutos y la concentración de S100 β . La mayor o menor vitalidad al minuto de vida, ligada al propio proceso del parto, también podría relacionarse con el valor de S100 β , de forma que, si un mayor valor de S100 β se asocia a una menor puntuación al minuto de vida, la concentración de S100 β podría traducir un mayor estrés durante el parto, aunque esto no conllevara una repercusión significativa sobre el SNC del recién nacido. Esta hipótesis está apoyada por estudios publicados que sugieren que puede haber elevaciones transitorias de S100 β sin relación con un daño cerebral permanente⁽⁹⁶⁾, aunque esto nos plantea la duda de si, en estos casos, el origen de S100 β puede ser extracerebral.

Respecto a otras posibles variables fetales que podrían influir en el valor de S100 β procedente de sangre de cordón, Kocylowski y cols. no encontraron relación alguna entre el peso al nacimiento y la concentración de S100 β en sangre de cordón, venosa o arterial⁽¹³⁾, mientras que Gazzolo y cols. describieron concentraciones más elevadas de S100 β en aquellos neonatos de bajo peso para su edad gestacional (BPEG)⁽⁴¹⁾. Estas diferencias, probablemente, no se deban al peso en sí, si no que se corresponden con algún tipo de agresión sufrido por el feto durante la gestación y que podría haber repercutido sobre el sistema nervioso central, por ejemplo, una hipoperfusión secundaria a una insuficiencia placentaria. Por ello, en el presente estudio se decidió comparar las concentraciones de S100 β de neonatos de peso adecuado para su edad gestacional y aquellos con bajo peso. Sin embargo, únicamente cinco niños tenían BPEG (3%), con lo que no se ha podido estudiar este factor en nuestra muestra.

En nuestro estudio no se observó correlación entre la concentración de S100 β y la edad gestacional, mientras que Gazzolo y cols. sí la describieron⁽⁴¹⁾. Este hecho, aparentemente contradictorio entre ambos estudios probablemente es debido a que ambas muestras no son comparables. Mientras que Gazzolo y cols. incluyeron 58 muestras de recién nacidos entre la 26 y la 42 semana de gestación, siendo aproximadamente la mitad pretérmino, nuestra muestra estaba compuesta por recién nacidos entre 35 y 41 semanas, en la que únicamente 4 eran pretérmino. Esto conlleva una menor variación en la edad gestacional en nuestra muestra y una mayor madurez del SNC de los neonatos incluidos en nuestro trabajo. Probablemente, como sugieren Gazzolo y cols., estas diferencias debidas a la edad gestacional justifiquen las diferencias que describen en las concentraciones de S100 β , ya que traducirían una mayor permeabilidad debida a la inmadurez de la BHE en niños de menor edad gestacional, el papel neurotrófico de esta proteína en un periodo de gran maduración cerebral y una menor eliminación por los riñones inmaduros⁽²⁴⁾. También el estudio de Kocylowski y cols. parece sugerir una relación entre S100 β y la edad gestacional y aunque sólo se incluían gestaciones a término, entre 37 y 42 semanas, el número de muestras estudiadas era suficiente

para observar un descenso progresivo de S100 β a medida que aumentan las semanas de gestación⁽¹³⁾.

c. INFLUENCIA DEL MÉTODO DE DETERMINACIÓN EN LA CONCENTRACIÓN DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Es necesario resaltar de nuevo, que el método utilizado para la determinación de S100 β en nuestro estudio (Elecys[®]) es el mismo que el utilizado en el estudio de Kocylowski, pero diferente del de Gazzolo y cols., en el que se utilizaba Sangtec[®], lo que inutiliza la comparación de éste con los dos estudios anteriores. El método de determinación de S100 β probablemente también justifica las diferencias que encontramos entre nuestros resultados y los aportados por Murabayashi y cols.⁽³⁷⁾, cuyo valor de S100 β en neonatos sanos es unas 10 veces superior al obtenido en nuestra muestra.

d. VALORES DE REFERENCIA DE S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Nos parece interesante resaltar la aportación de nuestro estudio al conocimiento de los valores de S100 β en sangre venosa de cordón umbilical, fundamentalmente en relación al tipo de parto, ya que, hasta la fecha, no se han publicado en nuestro país datos al respecto.

Nuestro estudio aporta datos procedentes de gestaciones a término, de peso adecuado para su edad gestacional, en partos sin signos de hipoxia, ya sean partos eutócicos vaginales o partos mediante cesárea. Mientras que los estudios realizados en sangre de cordón umbilical se centran fundamentalmente en conocer el comportamiento de la S100 β en aquellas situaciones en que puede existir un daño a nivel del SNC, como es el caso de la hipoxia perinatal, para tratar de establecer su utilidad como herramienta diagnóstica y pronóstica. La mayoría de los estudios comparan las concentraciones de S100 β obtenidas en neonatos con asfixia u otras patologías con un número muy limitado de muestras procedentes de partos eutócicos. El estudio de Wirlds intentaba establecer unos valores de referencia de S100 en sangre venosa y arterial procedente de cordón umbilical,

pero el número de pacientes incluidos no son suficientes como para poder considerar los valores que aportan como rango de referencia⁽²³⁾. Sin embargo, el estudio multicéntrico realizado por Kocyłowski y cols. aporta datos interesantes sobre valores de referencia de S100 β en sangre venosa de cordón umbilical, siendo el método utilizado para la determinación de S100 β el mismo que el nuestro (Elecsys®). Los datos observados en nuestra muestra, en partos vaginales, se parecen a los descritos en el trabajo de Kocyłowski. Sin embargo, los datos obtenidos de partos por cesárea parecen diferir más, siendo inferiores los observados en nuestra muestra. Las diferencias podrían deberse a diferencias en los criterios de inclusión en el estudio, en relación a la indicación de las cesáreas. Kocyłowski y cols. no especifican la indicación para realizar cesárea, especificando únicamente que desde el inicio del trabajo de parto (contracciones) hasta la realización de la cesárea, la mediana del tiempo fue de 6 horas. Aunque en nuestra muestra no se observaron diferencias entre las muestras procedentes de cesáreas electivas o cesáreas urgentes, a nuestro entender, podrían existir diferencias según la indicación de la cesárea. Probablemente, en las muestras procedentes de cesáreas electivas (p.ej, por fetos en presentación podálica) realizadas habitualmente antes del inicio del trabajo de parto y sin estar el feto previamente encajado en el canal del parto (sin producirse un moldeamiento craneal), la concentración de S100 β en el cordón umbilical será inferior que en cesáreas urgentes por fracaso del trabajo del parto en las que el feto lleve varias horas encajado, con el consecuente moldeamiento craneal y en algunos casos, con un cierto grado de hipoxia que podría estar condicionando un daño a nivel del SNC. Por ello, creemos que son necesarios estudios con mayor número de muestras, agrupadas según el tipo de parto para conocer de forma más precisa el comportamiento de S100 β .

3. TRAUMATISMOS CRANEALES EN LA INFANCIA

A. INCIDENCIA Y CLASIFICACIÓN

Los traumatismos craneales en la infancia suponen un problema relevante de salud. La Asociación Española de Pediatría cifra la demanda de atención por este motivo, en atención primaria, en el 3,6% y en el 5,2% en las urgencias hospitalarias, siendo estas cifras coincidentes con las encontradas en la Unión Europea⁽⁴⁶⁾. Aunque la mayoría de los traumatismos son leves, aproximadamente entre el 10-20% restante puede conllevar secuelas neurológicas⁽⁴³⁾. En nuestro medio (según datos propios no publicados), los traumatismos craneales durante el periodo de estudio supusieron el 3,5% de las consultas realizadas en Urgencias (inferior al 5% registrado en el año 2006)⁽⁴⁵⁾. El HUCA es el hospital de referencia de la región y a él acuden pacientes con traumatismo craneal derivados de otros hospitales ya que dispone de un servicio de Neurocirugía. Sin embargo, no se trata de un centro dedicado específicamente a pacientes politraumatizados, lo que quizás explica un porcentaje de consultas por TCr ligeramente inferior al de otros centros de nuestro país.

La definición de traumatismo craneal leve varía según la literatura, lo que hace que los diferentes estudios que intentan establecer protocolos de manejo de estos pacientes, difieran entre sí en la indicación de las distintas pruebas complementarias, criterios de observación, etc. Lo que en unos estudios es considerado como un traumatismo leve (p. ej., puntuación en la escala de Glasgow de 13 puntos), en otros, se considera dentro del subgrupo de traumatismos moderados⁽⁵⁰⁾. Puesto que no parecen existir diferencias significativas en el manejo del niño con traumatismo craneal grave, el problema se plantea con los niños que, tras un traumatismo aparentemente leve o moderado, se encuentran asintomáticos en el momento de ser valorados en la Unidad de Urgencias. En nuestra muestra, cuatro pacientes tenían lesión intracraneal, lo que supone una incidencia de un 3,9% de los TCr. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que se podía considerar dentro del grupo de traumatismos no leves (por la clínica presentada en el momento de su valoración, aunque posteriormente las pruebas de imagen fuesen normales) ascendía al 9,8%, porcentaje no desdeñable. Aunque

la gran preocupación familiar que se asocia habitualmente a “los golpes en la cabeza” motiva un gran número de consultas por traumatismos realmente banales, no podemos olvidar que, fundamentalmente, en el grupo de menores de 1 año de edad, incluso estos traumatismos banales pueden llevar asociada una LIC (hecho no observado en nuestra muestra).

B. MECANISMO TRAUMÁTICO

En el presente estudio, el mecanismo traumático más frecuente en los TCr fueron las caídas (mecanismo más frecuente descrito en la literatura), siendo la altura media de las caídas (excluidas las caídas desde la propia altura), tanto en mayores como en menores de 1 año, superior a la descrita como punto de corte por la Asociación Española de Pediatría (1 metro y 50 cm, respectivamente) para incluir a estos traumatismos en el grupo de riesgo intermedio de presentar una LIC⁽⁵⁰⁾. En mayores de un año, al excluir los niños con LIC, la altura media de las caídas quedaba por debajo de dicho punto de corte. La mayor altura desde la que se produce la caída condiciona generalmente un traumatismo de mayor intensidad.

C. PRUEBAS DE IMAGEN

La prueba de referencia para descartar la presencia de una lesión intracraneal es la tomografía craneal. En general, existen dos estrategias de manejo: a) la realización precoz de pruebas de imagen (tomografía craneal) con alta a domicilio en caso de que se descarte una lesión intracraneal, siendo ésta la opción más coste-efectiva^(67;68), ya que la incidencia de deterioro si la TC es normal es prácticamente del 0%⁽⁵¹⁾ y b) observación hospitalaria de 12-24 horas, en función de la intensidad del traumatismo y de los factores de riesgo intrínsecos de cada paciente de lesión intracraneal asociada ⁽⁹⁷⁾. Esta segunda estrategia se basa en el hecho de que la mayoría de las complicaciones graves se manifiestan en las primeras 6-24 horas tras el traumatismo^(52;98), realizando pruebas de imagen en caso de aparición de signos o síntomas sugestivos de lesión intracraneal^(51;70).

El protocolo de manejo del traumatismo craneal en nuestra Unidad está basado en esta segunda estrategia, ya que no son desdeñables ni los efectos derivados de la radiación de la tomografía, ni los problemas de tipo técnico que puede conllevar su realización: necesidad de sedación del niño y posibles efectos secundarios, como la depresión respiratoria y la dificultad posterior para valorar el nivel de conciencia así como la exploración neurológica. Además, ninguno de los niños ingresados para observación durante nuestro estudio presentó complicaciones, lo cual apoya el hecho de que se puede manejar de forma segura a estos niños, sustituyendo la realización de un número no despreciable de pruebas de imagen por un periodo de observación hospitalaria. Por otra parte, en ocasiones se detectan mediante pruebas de imagen hemorragias intracraneales pequeñas o contusiones que son asintomáticas desde el punto de vista clínico y no requieren ningún tipo de intervención neuroquirúrgica, lo cual nos hace plantearnos si merece la pena el riesgo que se asume derivado de la radiación y la sedación. Si como apoyo a nuestra estrategia de observación hospitalaria dispusiéramos de una prueba rápida, fácil de obtener, mínimamente invasiva y coste-efectiva, como es un biomarcador sérico, con gran valor predictivo negativo, se podrían seleccionar mejor aquellos pacientes que susceptibles de observación hospitalaria. Esto se traduciría en un menor coste económico al disminuir tanto la realización de pruebas complementarias como el número de hospitalizaciones, sin que ello suponga una pérdida en términos de seguridad para el paciente.

Si bien es cierto que la prueba considerada como *gold standard* para descartar la presencia de LIC tras un traumatismo craneal es la tomografía, en nuestro estudio no se realizó, por razones éticas, a todos los pacientes con TCr. En el protocolo utilizado para el manejo del traumatismo craneal en nuestra unidad, la tomografía se reserva para casos con alto riesgo de LIC, bien por la clínica o por el mecanismo traumático, o para aquellos pacientes que, durante el periodo de observación, presenten un deterioro clínico o persistencia de los signos o síntomas que motivaron el ingreso, evitando de esta forma someter a un número elevado de niños a esta prueba de imagen, no exenta de efectos secundarios. Puesto que no se realizó una TC a todos los niños del estudio, no se puede descartar que, en algún

paciente, no se haya detectado un daño cerebral significativo, lo que invalidaría nuestra clasificación de los TCr en función de su gravedad. Sin embargo, consideramos esto poco probable, porque no se observó deterioro neurológico en ninguno de los pacientes no sometidos a TC. Y si, tras un periodo variable de observación, un niño con un TCr se mantiene asintomático, se estima que no tiene un daño significativo a nivel del SNC. En este sentido, también Lloyd y cols. asumen que los niños que no tienen TC por no estar indicada o por motivos éticos, y no tienen alteraciones neurológicas con una recuperación completa, no tienen LIC o al menos ésta no es clínicamente significativa⁽⁶²⁾. Por el contrario, hay autores que realizan TC a todos los niños incluidos en sus estudios, aunque el TCr sea leve⁽⁹⁹⁾. Algunos de los niños con TCr incluidos en el estudio fueron trasladados a nuestro hospital, centro de referencia de la Comunidad Autónoma, desde otros hospitales de la región. Los criterios para la realización de pruebas de imagen (TC y Rx craneal) en estos hospitales difieren de los nuestros, siendo en general, menos restrictivos. De ahí que en el grupo de TCr leves haya un número importante de TC realizadas con un resultado normal.

D. SEGUIMIENTO

Para comprobar que no se habían dejado de diagnosticar lesiones intracraneales en los niños con TCr sin pruebas de imagen, se realizó una encuesta telefónica a los padres o tutores de los niños que participaron en el estudio. Aunque la escala aplicada (Pediatric Cerebral Performance Category o PCPC) estaba diseñada de modo específico para pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y no para evaluar a pacientes traumatizados, se escogió por la facilidad de su aplicación. A los seis meses del traumatismo, la puntuación en todos los casos fue de 1 punto, que corresponde a la categoría “normal” en la que el paciente desarrolla las actividades propias de un niño de su edad. Realmente se trata de una escala de carácter pronóstico, pero en este caso fue utilizada para comprobar la ausencia de una lesión cerebral significativa que pudiera no haber sido diagnosticada. Aunque no se pudo contactar con todos los

pacientes, se asumió que, puesto que nuestro hospital es el centro de referencia de la región y el único que cuenta con un Servicio de Neurocirugía, cualquier paciente con una LIC que no se hubiera diagnosticado inicialmente, habría reacudido a Urgencias (bien por iniciativa propia o bien, derivado de otro centro). Se revisó la historia de los niños con los que no se pudo contactar y ninguno había reconsultado en Urgencias de nuestro hospital los días posteriores al traumatismo por clínica relacionada con el mismo.

Osmond y cols. llevaron a cabo un estudio con casi 4000 pacientes pediátricos con TCr en el que se intentaba validar una regla basada en la clínica para detectar la necesidad de intervención quirúrgica y para predecir daño en la TC, pero por razones éticas tampoco hacían una TC a todos los pacientes incluidos en el estudio. Como en nuestro caso, consideraban que aquellos pacientes sin pruebas de imagen que cumplían una serie de criterios, comprobados todos ellos por entrevista telefónica estructurada a los 14 días del TCr, no tenían un daño cerebral clínicamente importante⁽⁷¹⁾. Los criterios chequeados fueron los siguientes: cefalea leve o ausente, ausencia de problemas de concentración o memoria, ausencia de convulsiones o clínica motora focal y retorno a las actividades diarias (alimentación, sueño, colegio, juego y trabajo). Wunderlich⁽¹⁰⁰⁾ criticaba en una carta el trabajo de Townend y cols. porque realizaban una entrevista telefónica a pacientes que habían sufrido un TCr⁽⁸⁷⁾ y no una evaluación neurológica y neuropsicológica detallada con el propósito de estudiar el posible valor pronóstico de la S100 β sérica. En nuestro caso, con la entrevista telefónica únicamente pretendíamos conocer si alguno de los niños manejados en nuestra unidad, sin pruebas de imagen, había tenido alguna complicación por el traumatismo craneal.

Uno de los problemas que se nos planteó, probablemente inherente a cualquier estudio realizado con pacientes pediátricos, fue la dificultad para obtener un número suficiente de muestras de niños con un TCr leve ya que un número elevado, no cuantificado, de padres o tutores rechazaron participar en el estudio. Además, puesto que la incidencia de LIC secundaria a un TCr afortunadamente no es muy elevada, se han incluido muy pocos pacientes con LIC. Un mayor número de pacientes con LIC nos permitiría conocer mejor el comportamiento de S100 β en

estos pacientes. El objetivo es continuar con el proyecto para conseguir un número suficiente de casos con LIC que nos permita conocer con seguridad la utilidad de este biomarcador en este tipo de patología.

4. S100 β SÉRICA Y TRAUMATISMO CRANEAL

Tras los primeros estudios publicados en adultos, el primer autor en estudiar el comportamiento de S100 β sérica en niños con traumatismo craneal fue Berger en 2002⁽¹⁹⁾. Puesto que en adultos la S100 β sérica había demostrado ser un buen predictor pronóstico en el TCr, mostrando incluso más sensibilidad para detectar lesiones que la tomografía craneal^(27;28), Berger pretendía determinar si dicho biomarcador se elevaba en los niños con traumatismo craneal y si esta característica podía servir como marcador de daño cerebral secundario al traumatismo. El número de pacientes de este estudio preliminar era pequeño y no se especificaba la edad de los niños que se incluían, ya que no se había descrito la influencia de la edad en la concentración sérica basal. A diferencia de nuestro estudio, lo que pretendía era establecer un punto de corte que predijera la presencia de LIC, es decir, el valor predictivo positivo de S100 β . Nosotros consideramos que lo realmente interesante es determinar su valor predictivo negativo: la posibilidad de excluir una LIC en un niño con TCr de forma sencilla y segura.

A. INFLUENCIA DE LAS FUENTES EXTRACEREBRALES DE S100 β

Antes de abordar el uso de la S100 β sérica como biomarcador en traumatismos craneales es necesario tener en cuenta otro dato: la posible contribución de S100 β procedente de tejidos diferentes al SNC a los niveles séricos detectados en pacientes politraumatizados.

Aunque habíamos excluido del presente estudio niños con lesiones extracerebrales (fracturas de huesos largos, politraumatismos y un traumatismo abdominal) se determinó la concentración de S100 β sérica en siete de estos pacientes observándose que la mediana de S100 β en los niños con fractura de huesos largos se encontraba por encima del P95 del valor de referencia y también era superior a 0,266 $\mu\text{g/L}$ (valor con mayor área bajo la curva COR).

Anderson y cols. habían observado, en un estudio realizado en adultos, concentraciones elevadas de S100 β sérica en fracturas óseas, fundamentalmente

de huesos largos⁽³⁴⁾, y un gran aumento de la concentración de S100 β sérica en pacientes con lesiones de tejidos blandos, por ejemplo quemaduras, y pacientes con accidentes de tráfico a gran velocidad, incluso en ausencia de signos de traumatismo. Sin embargo, no había relación aparente entre la concentración de S100 β sérica y el tipo de traumatismo o de tejido dañado⁽³⁴⁾.

Según Savola⁽³⁵⁾ y Undén⁽¹⁰⁾, los daños extracerebrales en adultos elevaban de forma independiente la concentración S100 β sérica, siendo mayor dicha concentración en las fracturas mayores.

Betchel⁽³⁶⁾ y Akthar⁽²⁵⁾, en estudios realizados en niños, también describieron concentraciones más elevadas de S100 β sérica en los pacientes que tenían fracturas o lesiones extracraneales extensas asociadas. Este hallazgo no fue confirmado por otros autores. Así Pham y cols. describieron que las fuentes extracerebrales de S100 β no afectaban significativamente a los niveles séricos, aunque no incluían los huesos dentro de los tejidos estudiados⁽⁹⁰⁾. Berger⁽¹⁹⁾ no encontraba diferencias entre niños con lesiones extracraneales y niños con traumatismo craneal aislado, incluyendo traumatismos craneales de distinta gravedad. Por lo tanto, según algunos de estos autores, la S100 β sérica podría no ser un biomarcador adecuado para predecir o descartar la presencia de lesión intracraneal en pacientes politraumatizados^(79;85;101).

En nuestra opinión, la posible elevación de S100 β sérica, en el caso de otras fracturas o lesiones asociadas al traumatismo craneal, no le resta valor a su posible utilidad diagnóstica para excluir la presencia de daño cerebral, valor predictivo negativo, pudiendo también ser utilizada en los pacientes con lesiones extracerebrales^(10;18). Una concentración de S100 β sérica por debajo de un punto de corte establecido podría excluir la presencia de LIC, independientemente de la extensión del daño extracerebral. Al mismo tiempo, para evitar factores de confusión, en los pacientes que presenten lesiones extensas de tejidos blandos o fracturas óseas asociadas a un traumatismo craneal, las concentraciones elevadas de S100 β sérica deberían analizarse con precaución.

B. VIDA MEDIA Y TIEMPO DE EXTRACCIÓN DE S100 β TRAS EL TRAUMATISMO

Otro aspecto importante a tener en cuenta, si pretendemos utilizar el valor predictivo negativo de esta proteína en el manejo del TCr pediátrico, es la vida media del biomarcador.

Se ha descrito una vida media de S100 β sérica en adultos entre 30 y 97 minutos^(29;96), pero no hemos encontrado datos, tras una extensa revisión bibliográfica, sobre esta variable en pacientes pediátricos. Puesto que la eliminación urinaria de S100 β no parece verse afectada por un descenso moderado del filtrado glomerular renal⁽⁹⁶⁾, asumimos que probablemente en niños la vida media de S100 β es similar a la vida media descrita en adultos.

Como la vida media de S100 β es corta y sus concentraciones disminuyen en pocas horas hasta valores normales, Savola y Muller proponían estandarizar a una hora tras el traumatismo el valor de S100 β ^(35;82).

El conocimiento de la vida media de cualquier biomarcador es muy importante de cara a obtener correctamente la muestra, en este caso según el tiempo transcurrido tras el traumatismo craneal. Las recomendaciones en adultos son que la muestra debe ser obtenida dentro de las seis horas siguientes al suceso del evento. Sin embargo, el dato del momento de extracción de la muestra tras el traumatismo generalmente no está recogido en todos los pacientes, como se refleja en las diferentes publicaciones.

Al analizar el tiempo de extracción en nuestra muestra, se observaba que la concentración de S100 β era más elevada en las tres primeras horas, incluso en ausencia de lesión intracraneal. Como parece sugerir el análisis multivariante, además de la propia vida media de la proteína, con disminución de los niveles séricos a medida que pasa el tiempo tras la agresión al SNC, en nuestro trabajo parecían influir otras variables. Probablemente los valores más elevados obtenidos en las muestras extraídas en las tres primeras horas tras el traumatismo, proceden de los TCr de mayor intensidad que acudieron de forma precoz a la Unidad de Urgencias, frente a otros traumatismos más banales.

Aunque la mayoría de trabajos incluyen muestras recogidas dentro de las 6 primeras horas posteriores al traumatismo^(16;18;36;83) y a pesar de que los resultados obtenidos en nuestra muestra no son concluyentes al respecto, si se incorporase esta proteína dentro de los protocolos de manejo del traumatismo craneal pediátrico los resultados normales obtenidos en muestras con más de 3 horas de evolución del evento deberían ser tomados con cautela, ya que podrían haber estado elevados dentro de las 3 primeras horas.

En nuestra muestra de traumatismos craneales, se realizó posteriormente una segunda determinación de S100 β sérica en 6 niños, en un tiempo variable, no establecido previamente, siendo los valores obtenidos, en todos los casos inferiores a los de la primera muestra. Estos datos no fueron incluidos en el estudio, pero pueden reforzar la idea de que la concentración de S100 β podría verse influida por el tiempo de extracción de la muestra tras el traumatismo.

Morochovic y cols., desaconsejan la utilización de S100 β si han transcurrido más de 3 horas tras el traumatismo⁽¹⁰²⁾. En la misma línea, Hallén y cols. publicaron un trabajo con un número de pacientes similar al nuestro en el que se realizaban dos determinaciones de S100 β con nuestro mismo método: la primera de las determinaciones la realizaban a la llegada del paciente y la segunda a las 6 horas del traumatismo, obteniéndose un valor de S100 β significativamente inferior en la segunda muestra⁽¹⁰³⁾. Los valores que obteníamos en nuestra muestra eran superiores a los de su estudio, lo que probablemente se explica por dos motivos: a) su grupo de niños tenía una edad mayor y b) un tiempo más largo transcurrido entre el momento del traumatismo y la extracción de la muestra.

En relación con el manejo del traumatismo craneal en Urgencias, lo que interesa es descartar un daño agudo en el SNC. Y ese es el objetivo de la determinación de S100 β en las primeras horas tras el traumatismo: descartar la existencia de un daño cerebral primario causado por daño directo sobre las regiones cerebrales traumatizadas. El pico de S100 β detectado en las primeras horas tras el traumatismo procedería de la liberación de esta proteína desde las células dañadas^(14;83), produciéndose un aumento de la concentración sérica de la proteína, detectable incluso antes de transcurridos 30 minutos, si existiese una

agresión en otros tejidos periféricos^(11;83). En caso de un daño cerebral significativo, se produciría posteriormente otro, secundario debido a la liberación de distintos mediadores con una secreción activa por parte de la glía activada^(2;81;104). Sin embargo, para el manejo agudo en Urgencias consideramos que no tiene interés este posible segundo pico de S100 β sérica, que sí tendría importancia en caso de intentar establecer su posible uso como biomarcador de carácter pronóstico⁽²⁾.

Debido al descenso de la concentración sérica de S100 β con el tiempo, se excluyeron del presente estudio varios pacientes con traumatismo craneal y alteración en las pruebas de imagen, cuyas muestras fueron obtenidas con más de 6 horas tras el evento. La descripción de algunos de estos casos podría ser interesante. El primer caso se trataba de una niña de 3 años con un hematoma epidural, a la que se realizó la extracción sanguínea transcurridas 7-8 horas tras el traumatismo, con una concentración de S100 β sérica de 0,230 $\mu\text{g/L}$ (P_{90} en nuestra muestra 0,228 $\mu\text{g/L}$) lo que podría sugerir que en las 3 primeras horas, el valor probablemente pudo haber estado por encima del P_{90} . El segundo caso se trataba de un niño de 9 años con una contusión cortical hemorrágica en un lóbulo temporal y un valor de S100 β sérica de 0,093 $\mu\text{g/L}$. La muestra se había extraído 12 horas después del traumatismo, lo que hace difícil interpretar cuál podría haber sido la concentración si la muestra se hubiese obtenido dentro de las 3 primeras horas después del evento.

Otra cuestión interesante si se pretendiese incluir este biomarcador en los protocolos de manejo del traumatismo craneal es que una única muestra sérica en las primeras horas tras el TCr podría ser suficiente, no precisándose muestras seriadas como ocurre con otros biomarcadores^(82;103;105). Solamente estaría indicado realizar una segunda extracción en aquellos casos con lesiones asociadas en tejidos periféricos. Concentraciones elevadas de S100 β sérica en esta segunda determinación procederían probablemente del SNC ya que se supone una disminución rápida de S100 β sérica en caso de lesión de tejidos periféricos^(99;104).

C. COMPORTAMIENTO DE S100 β SÉRICA EN EL TRAUMATISMO CRANEAL PEDIÁTRICO

a. S100 β SÉRICA EN EL TRAUMATISMO CRANEAL LEVE

Uno de los objetivos del presente estudio era analizar el comportamiento de la S100 β sérica en el traumatismo craneal pediátrico leve con la premisa de que la concentración de S100 β no se elevaría en aquellos traumatismos craneales sin lesión intracraneal.

Los estudios publicados en niños, hasta la fecha, se centran fundamentalmente en el uso de este biomarcador como herramienta para diagnosticar una LIC, basándose en estudios previos en adultos, que muestran el aumento de la concentración de esta proteína de forma secundaria al daño cerebral. Para ello, utilizan como “controles” a niños con TCr incluidos en los estudios con TC normal o sin TC pero asintomáticos. Sin embargo, nuestro trabajo aborda la cuestión del comportamiento de S100 β en los traumatismos craneales de un modo diferente, ya que comparamos niños con traumatismo craneal con niños sin traumatismo craneal del mismo medio.

Puesto que se solicitó una TC únicamente a aquellos pacientes que cumplían determinados criterios, según el protocolo propio de manejo del TCr, para estudiar el comportamiento de la S100 β en el TCr leve, se comparó la concentración de esta proteína en estos niños con la de aquellos niños de la misma edad y procedentes del mismo medio, que constituían el grupo de referencia. Si se parte de la hipótesis de que un traumatismo craneal leve no produce daño a nivel del SNC, tampoco se pondrían en marcha las distintas cascadas de mediadores de la inflamación que modificarían la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica posibilitando el paso de S100 β al torrente sanguíneo.

Cuando se comparó la concentración de S100 β sérica en el grupo de referencia con respecto al grupo de traumatismos craneales leves, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, ni en mayores ni en menores de un año. Además, cuando se compararon las concentraciones de S100 β sérica entre el grupo de referencia y el grupo de traumatismos craneales leves en los que sí se disponía de TC y ésta era normal, tampoco se observaron diferencias. De la misma forma, no

se observaron tampoco diferencias entre aquellos traumatismos leves en los que se podía demostrar la ausencia de LIC mediante una TC y el grupo de niños con un traumatismo craneal leve, sin prueba de imagen. Refuerzan los resultados obtenidos dos hechos: 1) Todos los pacientes que se mantuvieron en observación, sin pruebas de imagen, permanecieron asintomáticos desde el punto de vista neurológico y 2) ninguno de los pacientes con TCr manejados sin pruebas de imagen con cuyos padres o tutores se contactó telefónicamente, había presentado clínica neurológica.

Por ello, y a la vista de nuestros datos, puesto que no observamos diferencias entre el grupo de referencia y los niños con traumatismo craneal leve, asumimos que estos niños no tienen una LIC. Obviamente, asumimos nuestras limitaciones ya que no lo podemos demostrar en todos los casos mediante una TC, prueba considerada como *gold standard*.

El número de niños incluidos en el estudio, nos permite sugerir la hipótesis de que, efectivamente, la concentración de S100 β sérica no se elevaría en los traumatismos craneales leves, siendo esta la conclusión más importante obtenida en nuestro estudio.

Como se comentó previamente, no existe un consenso en la definición de traumatismo craneal leve variando de unos autores a otros. Pero en general, todos coinciden en considerar como tales, aquellos que no presentan evidencias de fractura craneal en la exploración, sin alteraciones en la exploración neurológica o bien una puntuación en la escala de coma de Glasgow entre 13 y 15. Previamente, el paciente pudo haber presentado pérdida de conciencia breve, amnesia del episodio, vómitos, convulsiones, cefalea e irritabilidad. La mayoría de los niños del presente estudio, con alguno de estos signos o síntomas, no presentó complicación desde el punto de vista neurológico o bien no se observó alteración en las pruebas de imagen. Sin embargo, hay que destacar que niños con algunos de estos signos o síntomas que habitualmente se consideran asociados al traumatismo craneal leve, presentaban concentraciones de S100 β sérica más elevadas que aquellos niños que no los presentaban.

Se observaron diferencias en la concentración de S100 β sérica entre aquellos niños que presentaban amnesia del episodio y los que no la presentaban a pesar de que, posteriormente, no se detectó la presencia de LIC en la prueba de imagen. Aunque, según Palchack, la presencia de amnesia aislada sin otros signos clínicos no predice la presencia de TCr susceptible de TC o de requerir cirugía⁽¹⁰⁶⁾, el hecho de que la concentración de S100 β sérica sea mayor que en ausencia de amnesia sí parece sugerir la posibilidad de una mayor repercusión del traumatismo a nivel cerebral. Por ello, probablemente aquellos traumatismos craneales con amnesia asociada no deberían ser considerados dentro de la definición de leves, y quizás serían traumatismos susceptibles de una observación hospitalaria y un seguimiento posterior más estrechos. Lo mismo podría plantearse en relación a la puntuación en la escala de Glasgow porque la concentración de S100 β sérica parece ser más elevada en aquellos niños con una puntuación de 14 puntos, que en los de 15, y aunque en el momento inicial estos niños no requirieron ningún tratamiento específico, podría estar indicado un mayor periodo de observación con un seguimiento posterior.

En nuestro estudio no conseguimos incluir un número suficiente de niños con determinados signos y síntomas, asociados generalmente a traumatismos moderados o graves (p.ej., otorragia, convulsiones, etc.), lo que probablemente explica que no encontremos diferencias en las concentraciones de S100 β sérica entre pacientes con esta clínica y otros asintomáticos con TCr leve.

Bajo nuestro punto de vista nos parecen más adecuadas clasificaciones como la de la Asociación Española de Pediatría, que considera en distintos grupos las puntuaciones en la escala de Glasgow de 14 y 15 puntos^(50;107), que las que incluyen dentro de los traumatismos craneales leves aquellos con puntuaciones de Glasgow entre 13 y 15 puntos⁽¹⁶⁾. Y quizá, deberíamos sustituir en muchos casos el término “traumatismo craneal leve” por “traumatismo craneal mínimo”.

b. S100 β SÉRICA EN EL TRAUMATISMO CRANEAL CON LESIÓN INTRACRANEAL

Aunque no era uno de los objetivos del estudio, también se comparó el valor de la S100 β sérica entre el grupo de traumatismos craneales leves y traumatismos con LIC. No se observaron diferencias significativas, si bien es cierto que sólo incluimos 4 pacientes con lesión intracraneal (número probablemente insuficiente para detectar diferencias en el caso de que éstas existieran) con el problema además de que la extracción sanguínea, en dos de los casos de LIC, se había realizado pasadas más de 3 horas después del traumatismo, lo cual probablemente anula, el valor de S100 β para descartar una LIC.

En pacientes con LIC, algunos trabajos han intentado relacionar el valor sérico de S100 β con los hallazgos en la TC^(81;82). Las concentraciones de S100 β sérica parecen ser significativamente más bajas en los niños con hematomas epidurales, que con hematomas subdurales o contusiones. Probablemente, esto sea debido a que los hematomas epidurales no siempre se asocian a un daño parenquimatoso extenso^(81;82). La única paciente en nuestra muestra con un hematoma epidural tiene la mayor concentración de S100 β sérica, habiéndose extraído la muestra a los 60 minutos del traumatismo. Sin embargo, no disponemos de un número suficiente de pacientes con LIC para estudiar el comportamiento de S100 β sérica en función del tipo de lesión. Este hecho podría ser un objetivo interesante de un proyecto multicéntrico, necesario para obtener un número mínimo de TCr con LIC.

c. S100 β SÉRICA Y PRUEBAS DE IMAGEN

Puesto que en los niños menores de dos años, clásicamente se ha relacionado la presencia de fractura en la radiografía de cráneo con la existencia de una lesión intracraneal subyacente, sobre todo en los menores de un año^(49;51) se comparó la concentración de S100 β sérica entre el subgrupo de menores de 1 año del grupo de referencia y del grupo de TCr con radiografía de cráneo no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Distintos algoritmos de manejo del TCr pediátrico proponen la realización de una radiografía craneal en

menores de 1-2 años, como prueba de cribado para decidir posteriormente qué pacientes son susceptibles de ser sometidos a una TC^(49;51), ya que si la radiografía es normal, es menos probable, aunque no imposible, que pueda existir una LIC. Aunque el número de pacientes menores de un año con presencia de una fractura en la radiografía de cráneo que incluimos es muy pequeño y la concentración de S100 β sérica parece ser superior en caso de fractura, al menos en nuestra muestra, este dato, clásicamente asociado a la presencia de LIC, no parece ser capaz de identificar a aquellos niños que no tienen una LIC. A tres de los niños con fractura craneal, se les solicitó una TC, que en todos los casos fue normal.

Puesto que la proteína S100 β , en nuestro trabajo, no parece elevarse en pacientes con un traumatismo leve y sin LIC, su determinación podría ser una herramienta más fiable que la radiografía craneal para excluir la presencia de una LIC, evitando además la radiación que conlleva la realización de dicha radiografía.

Otra de las cuestiones que se plantean sobre la concentración de S100 β sérica tras un TCr y las pruebas de imagen es la posibilidad de que podría haber daños cerebrales que eleven la S100 β sérica y que pasen desapercibidos en la TC. Una RMN, prueba generalmente no disponible en los servicios de Urgencias, podría detectar estos daños.

Ingebrigtsen y cols. estudiaron el comportamiento de S100 β sérica en TCr leves, fundamentalmente en adultos, aunque incluían también algún niño y a todos se les realizó una TC, que resultó ser normal, en las primeras 12 horas tras el traumatismo. Algunos de estos pacientes presentaban concentraciones elevadas de S100 β sérica y se plantearon la posibilidad de que existiera daño a nivel celular, no visible en la TC, aunque sí hipotéticamente en una RMN^(28;108).

Akthar y cols. plantearon un estudio en 17 niños con traumatismo craneal y TC normal a los que se les realizaba una RMN⁽²⁵⁾. Todos estos pacientes presentaban alteración en el nivel de conciencia o bien estaban alerta, pero tenían o habían tenido algún signo o síntoma como cefalea, vómitos, amnesia, pérdida de conciencia tras el traumatismo, convulsión postraumática, alteraciones visuales, letargia, confusión, mareo, vértigo, ataxia o irritabilidad y 7 de ellos presentaron alteraciones en la RMN. Aunque las diferencias en el valor medio de la

concentración de S100 β sérica entre los pacientes con RMN normal y alterada no eran significativas, las concentraciones de S100 β sérica tendían a ser más elevadas en el segundo grupo.

En nuestro grupo de niños con TCr y TC normal también alguno de ellos presentaba concentraciones elevadas de S100 β sérica, con respecto al grupo de referencia. Si, como se ha descrito anteriormente, a estos niños se les hubiera realizado una RMN, quizás se podrían haber detectado lesiones que, por otro lado, no habrían supuesto cambios terapéuticos en la atención inicial en Urgencias^(28;108). La presencia de alteraciones en la RMN en estos niños con TC normal, pero con algún síntoma tras el traumatismo, podría tener importancia de cara a su pronóstico funcional, ya que se describe la presencia de síntomas, como cefalea, náuseas y mareos, en los meses siguientes al traumatismo, necesitando estos niños un seguimiento más exhaustivo posteriormente. Sin duda, serían necesarios estudios con un mayor número de niños para poder confirmar estas posibles diferencias.

d. S100 β SÉRICA Y MECANISMO TRAUMÁTICO

El mecanismo traumático también parece un hecho a tener en cuenta respecto a la posibilidad de que se produzca un daño cerebral. Así, dentro del grupo de TCr sin LIC, en nuestra muestra se observaron diferencias significativas entre aquellos con un mecanismo traumático de alta energía y de baja energía. Observamos también que algunos niños con traumatismo craneal leve, asintomáticos y sin pruebas de imagen, presentaban concentraciones de S100 β sérica por encima de 0,266 μ g/L. Probablemente el factor que condicionaba una elevación de la concentración de S100 β respecto a otros traumatismos era el mecanismo traumático, ya que en varios de ellos se trataba de un traumatismo de alta energía como caída por escaleras, caída desde una altura de más de 1 metro o con gran velocidad, como la caída del columpio y de la bicicleta.

D. USO DIAGNÓSTICO DE S100 β SÉRICA

Puesto que los datos sugieren que la concentración de S100 β sérica no se eleva en los traumatismos craneales leves con respecto a su concentración en un grupo de referencia del mismo medio y similares características demográficas, el mayor de interés de este biomarcador podría ser su capacidad para excluir la presencia de una LIC.

Si el objetivo es utilizar la S100 β sérica como una herramienta complementaria a la clínica para excluir la presencia de LIC, sería importante fijar un punto de corte de S100 β con un elevado valor predictivo negativo.

Los distintos estudios realizados con pacientes adultos parecen coincidir en establecer un punto de corte de S100 β sérica de 0,100-0,150 $\mu\text{g/L}$ (según el método de determinación utilizado) por debajo del cual podría descartarse la realización de una TC^(10;80;82) y se obtiene un valor predictivo negativo del 99-100%^(30;31;82;84;109).

A partir de los datos de nuestra muestra, en que la incidencia de LIC era de un 3,8%, similar a los datos descritos en la literatura, se analizaron las curvas COR para tener una aproximación inicial al posible punto de corte de S100 β sérica que descartaría la presencia de daño cerebral secundario al TCr en nuestra población pediátrica. En este análisis, realizado en el subgrupo de niños mayores de un año con traumatismo craneal, el valor de S100 β sérica que obtenía una mayor área bajo la curva era 0,266 $\mu\text{g/L}$. Con este valor, se alcanzaba un VPN muy elevado (98,5%), que en nuestra opinión, refuerza la posibilidad de poder utilizar este biomarcador en el manejo agudo de pacientes pediátricos con traumatismo craneal.

Betchel y cols. establecían un punto de corte de 0,05 $\mu\text{g/L}$ con un método ELISA, pero con un VPN inferior (89%)⁽³⁶⁾. Castellani y cols., con nuestro método y utilizando un punto de corte de 0,16 $\mu\text{g/L}$ obtuvieron un VPN del 100% y un VPP del 46%⁽¹⁸⁾, pero el AUC (0,68) no alcanzaba el valor 0,7.

El trabajo de Hallén y cols., en 2010, fue realizado en pacientes con TCr entre 1 y 17 años, de los cuales 6 pacientes tenían una LIC, con características similares a las del presente estudio⁽¹⁰³⁾. Utilizando un punto de corte para S100 β de 0,195 $\mu\text{g/L}$ (método Elecsys[®]) obtuvieron una AUC de 0,930, valor superior al calculado

en nuestro estudio, con un VPN 100%. Una posible explicación de porqué su punto de corte era inferior al propuesto en nuestro estudio podría ser la edad media más elevada de los niños incluidos en su estudio y un mayor intervalo de tiempo entre el momento del TCr y la extracción de la muestra.

En nuestro grupo, 15 niños mayores de 1 año con traumatismo craneal tenían una S100 β superior a 0,266 μ g/L. En este grupo se encontraban 3 de los 4 niños con LIC. El único niño con un valor de S100 β por debajo del corte tuvo una contusión cerebral frontal en la TC, con alteración en la exploración neurológica, varios vómitos (5) y disminución del nivel de conciencia tras el traumatismo, pero la extracción de la muestra de sangre se realizó casi 6 horas después del traumatismo. Una posible explicación a este hallazgo es que si la extracción de sangre se hubiera realizado más próxima al traumatismo, la concentración probablemente habría sido superior. En cualquier caso, el paciente no requirió intervención quirúrgica y unas horas después del traumatismo se encontraba completamente asintomático, con lo cual, a pesar de que ciertamente en la TC se observaba una LIC, se puede considerar que fue poco significativa. Esta observación también pudo contribuir a que la concentración de la S100 β sérica no fuera muy elevada.

El uso de S100 β en el traumatismo craneal pediátrico también ha sido criticado por algunos autores, que describían una baja sensibilidad en la detección de LIC en niños con traumatismo craneal leve^(12;16). Sin embargo, en nuestra opinión, lo realmente interesante es su capacidad para excluir, que no para diagnosticar, la presencia de LIC y por ello, podría ayudar a seleccionar a los pacientes que precisan pruebas de imagen en caso de estar elevada. Estudios como los realizados por Springborg y Weinberg destacan la utilidad clínica del valor predictivo negativo de S100 β , que permite descartar la presencia de LIC en caso de que la concentración de S100 β sea normal, obtenida la muestra dentro de las 3 horas siguientes al traumatismo^(109;110).

Es interesante destacar también que, en nuestro estudio, ninguno de los niños que ingresaron en el Hospital de Corta Estancia para observación presentó complicaciones y todos fueron dados de alta a su domicilio después de un periodo

variable de observación. Puesto que no se encontraron diferencias en la concentración de S100 β entre este grupo de niños y el grupo de referencia, podríamos utilizar el valor de S100 β para determinar qué niños requerirían observación tras el TCr. Si no existen otros signos o síntomas que requieran ingreso, p. ej., vómitos incoercibles, dolor intenso, otras lesiones asociadas, etc. los niños con una concentración normal de S100 β sérica tras el TCr podrían ser dados de alta de forma segura reduciendo así los costes derivados de la observación hospitalaria. Bajo esta premisa, la determinación de S100 β podría incluirse en el protocolo de manejo del traumatismo craneal, estando indicada en todos aquellos niños que tras un TCr cumplen criterios para ser observados en medio hospitalario. Si la concentración de S100 β sérica estuviera por debajo del punto de corte establecido, el paciente podría ser observado en su domicilio, permaneciendo ingresado en caso de un valor de S100 β sérica superior al punto de corte establecido. De esta forma, se disminuiría el número de ingresos hospitalarios, así como el número de tomografías craneales realizadas, de forma segura. La utilización de este biomarcador en el manejo del TCr en adultos permite disminuir el número de ingresos hasta en un 39%^(109;111).

E. USO PRONÓSTICO DE S100 β

La concentración observada de la S100 β sérica tras el traumatismo craneal podría estar en relación con el pronóstico funcional del paciente así como ser un predictor independiente de muerte tras el traumatismo. Ingebrigtsen y cols. encontraban relación entre las concentraciones elevadas de S100 β sérica y la persistencia de signos y síntomas clínicos, como cefalea, mareos, etc. además de alteración en la memoria, velocidad de procesamiento de la información y en la atención en los meses posteriores al traumatismo⁽²⁶⁾.

Mientras que algunos autores afirman que la S100 β sérica podría utilizarse como factor pronóstico de forma complementaria a las pruebas de imagen⁽⁸³⁾, Piazza y cols. concluían que la S100 β sérica no es un marcador pronóstico fiable

tras un traumatismo craneal en niños, ya que incluso concentraciones muy elevadas de S100 β sérica eran compatibles con una recuperación completa⁽¹¹²⁾.

En el presente estudio, la única paciente que alcanzó un valor de S100 β sérica superior a 2 μ g/L tenía un hematoma epidural. Si bien esta niña no falleció tras el traumatismo, presentó una alteración persistente del comportamiento.

VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Se trata de un estudio no multicéntrico, con lo cual los datos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones pediátricas.
2. El número de pacientes pediátricos menores de 1 año es pequeño, con lo cual no se pueden establecer valores de referencia para este grupo de edad.
3. No siempre se han podido recoger todos los datos de los niños con traumatismo craneal, muchas veces debido a la incapacidad de los padres o los propios pacientes, en ocasiones por su edad, de dar información sobre el traumatismo o sobre los síntomas. Esta limitación del estudio es una dificultad común en los estudios realizados con niños, de ahí la importancia de tener un biomarcador objetivo y cuantificable que permita excluir lesiones intracraneales en niños con traumatismo craneal.
4. En nuestro estudio, se contactó telefónicamente con los padres o tutores de muchos de los niños con traumatismo craneal incluidos en el estudio. No se realizó una exploración neuropsicológica completa, ya que el propósito del estudio no era determinar el valor pronóstico de la S100 β sérica tras el traumatismo ni su valor predictor de discapacidades o déficits neurológicos a medio o largo plazo, sino su posible utilidad en el manejo agudo del traumatismo craneal. En este sentido, cabe señalar que ninguno de los niños con traumatismo craneal reconsultó ni reingresó por procesos relacionados con el traumatismo.
5. En nuestro estudio se incluyen únicamente 4 pacientes con LIC, que dificulta valorar su comportamiento como prueba diagnóstica de LIC, aunque éste no era uno de los objetivos del estudio.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En una muestra de niños sanos, sin patología relevante, en los que se analizaron los valores de S100 β en sangre se observó que:

1. La concentración de S100 β permanece estable a partir del año de edad. Es posible establecer unos valores de referencia de S100 β para mayores de un año.
2. En el primer año de vida, la concentración de S100 β sérica es más elevada cuanto menor es la edad del niño.
3. No se observan diferencias en el valor de S100 β sérica entre ambos sexos.

En neonatos:

1. La concentración de S100 β en sangre de cordón umbilical es más elevada que en edades posteriores en sangre periférica, lo cual probablemente coincide con los valores más elevados en sangre periférica en neonatos con respecto a niños de mayor edad.
2. Existe relación entre las concentraciones de S100 β y el tipo de parto, siendo más elevada en los partos instrumentales.

En una muestra de niños con traumatismo craneal se observó que:

1. La concentración de S100 β sérica no se eleva en los traumatismos craneales leves con respecto al grupo de referencia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moore B. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19(6):739-44.
- (2) Spinella P, Dominguez T, Drott H, Huh J, McCormick L, Rajendra A, et al. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003;31(3):939-45.
- (3) Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituania M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. *Clin Chem* 2003;49:967-70.
- (4) Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 2008;12(4):198-204.
- (5) Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem* 2002;48(12):2097-104.
- (6) Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003;60(6):540-51.
- (7) Heizmann C, Cox J. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca²⁺-, Zn²⁺- and Cu²⁺-binding protein family. *BioMetals* 1998;11(4):383-97.
- (8) Portela V, Tort A, Schaf D, Ribeiro L, Nora D, Wulz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48:950-2.
- (9) Donato R. S 100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637-68.
- (10) Undén J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebrigtsen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma* 2005;58(1):59-61.
- (11) Blomquist S, Johnsson P, Lühns C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: A possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(6):699-703.
- (12) Berger R, Adelson P, Pierce M, Dulani T, Cassidy L, Kochanek P. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 2005;103(1 Suppl):61-8.

- (13) Kocylowski R, Dubiel M, Gudmundsson S, Sieg I, Fritzer E, Alkasi Ö, et al. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:273.e1-273.e25.
- (14) Berger R, Pierce M, Wisniewski S, Adelson P, Clark R, Ruppel R, et al. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics* 2002;109(2):e31.
- (15) Gazzolo D, Vinesi P, Marinoni E, Di Iorio R, Marras M, Lituania M, et al. S100B protein concentrations in cord blood: Correlations with gestational age in term and preterm deliveries. *Clin Chem* 2000;46(7):998-1000.
- (16) Geyer C, Ulrich A, Gräfe G, Stach B, Till H. Diagnostic value of S100B and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatrics* 2009;4(4):339-44.
- (17) Castellani C, Stojakovic T, Cichocki M, Scharnagl H, Erwa W, Gutmann A, et al. Reference ranges for neuroprotein S-100B: from infants to adolescents. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1296-9.
- (18) Castellani C, Bimbashil P, Ruttenstock E, Sacherer P, Stojakovic T, Weinberg A. Neuroprotein S-100B - a useful parameter in paediatric patients with mild traumatic brain injury? *Acta Paediatr* 2009;98(10):1607-12.
- (19) Berger R, Pierce M, Wisniewski S, Adelson P, Kochanek P. Serum S100B concentrations are increased after closed head injury in children: a preliminary study. *J Neurotrauma* 2002;19(11):1405-9.
- (20) Maschmann J, Erb M, Ziemer G, Speer C. Evaluation of S-100 serum concentrations in healthy newborn and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr* 2000;89(5):553-5.
- (21) Amer-Wählin I, Herbst A, Lindoff C, Thorngren-Jerneck K, Marsál K, Alling C. Brain-specific NSE and S-100 proteins in umbilical blood after normal delivery. *Clin Chim Acta* 2001;304(1-2):57-63.
- (22) Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100 β protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem* 1998;44(5):1056-8.
- (23) Wirds J, Duyn A, Geraerts S, Preijer E, van Diemen-Steevoorde J, Schagen van Leeuwen J, et al. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:67-9.
- (24) Bokesch P, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E, Mee R. A glial-derived protein, S100B, in neonates and infants with congenital heart disease: evidence for preexisting neurologic injury. *Anesth Analg* 2002;95:889-92.

- (25) Akhtar J, Spear R, Senac M, Peterson B, Diaz S. Detection of traumatic brain injury with magnetic resonance imaging and S-100B protein in children, despite normal computed tomography of the brain. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(3):322-6.
- (26) Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen E, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999;45(3):468-75.
- (27) Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, Borgesen S. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma* 2000;17(8):641-7.
- (28) Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(1):103-4.
- (29) Townend W, Dibble C, Abid K, Vail A, Sherwood R, Lecky F. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 2006;23(2):149-55.
- (30) Biberthaler P, Mussack T, Wiedemann E, Kanz K, Koelsch M, Gippner-Steppert C, et al. Evaluation of S-100 β as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma. *World J Surg* 2001;25(1):93-7.
- (31) Bouvier D, Oddeze C, Ben Haim, F.Moustafa, A.Legrand, M.Alazia, et al. Interest of S100B protein blood level determination for the management of patients with minor head trauma. *Ann Biol Clin* 2009;67(4):425-31.
- (32) Portela V, Tort A, Neto E, Kessler R, Penchaszadeh V, Souza D. High immunocontent of S100 protein in amniotic fluid of pregnancies with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(6):590-2.
- (33) Gazzolo D, Bruschetti M, Corvino V, Lituania M, Bruschetti P, Michetti F. S100B protein amniotic fluid levels in normal and trisomy 21 fetuses. *Clin Chim Acta* 2003;330(1-2):131-3.
- (34) Anderson R, Hansson L, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery* 2001;48(6):1255-60.
- (35) Savola O, Pyhtinen J, Leino T, Siitonen S, Niemelä O, Hillbom M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma* 2004;56(6):1229-34.

- (36) Bechtel K, Frasure S, Marshall C, Dziura J, Simpson C. Relationship of serum S100B levels and intracranial injury in children with closed head trauma. *Pediatrics* 2009;124(4):e697-e704.
- (37) Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, et al. Kinetics of serum S100B in newborns with intracranial lesions. *Pediatr Int* 2008;50:17-22.
- (38) Nagdyman N, Kömen W, KO H, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2001;49(4):502-6.
- (39) Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100B protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants: Correlation with the grade of hemorrhage. *Clin Chem* 2001;47(10):1836-8.
- (40) Marinoni E, Frigiola A, Gazzolo D, Greco P, Vimercati A, Moscarini M, et al. S100 beta protein is increased in fetuses with neural tube defect. *Front Biosci* 2010;1(2):47-51.
- (41) Gazzolo D, Visser G, Lituania M, Sarli R, Bruschetti M, Michetti F, et al. S100B protein cord blood levels and development of fetal behavioral states: a study in normal and small-for-dates fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(6):378-84.
- (42) Gazzolo D, Michetti F. Perinatal S100B protein assessment in human unconventional biological fluids: a minireview and new perspectives. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* [revista electrónica] 2010 June [consultado 14/04/2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903947/pdf/CPN2010-703563.pdf>
- (43) Casas Fernández C. Traumatismos craneoencefálicos. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos: Urgencias* [online]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003 [consultado 12 May 2008]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17-tce.pdf>
- (44) De Las Cuevas Terán I, Arteaga Manjón-Cabeza R. Traumatismos craneoencefálicos en el niño. *Bol Pediatr* 2000;40:109-14.
- (45) Taborga Díaz E, García González M, Calvo Gómez-Rodulfo A, Mayordomo Colunga J, Costa Romero M, Rodríguez Suárez J. Traumatismos craneofaciales atendidos en un servicio de urgencias pediátricas en el periodo de un año. En: XI Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría; Las Palmas de Gran Canaria 2006 Abr 27-29.

- (46) Manrique Martínez I. Traumatismos craneoencefálicos en pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos: Urgencias [online]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003 [consultado 5 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/urgencias/index.htm>
- (47) Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Martínez González M, Fernández Cuesta M. Traumatismo craneal en la infancia: ¿Permite la clínica seleccionar los pacientes en alto o bajo riesgo de presentar una lesión intracraneal? *An Esp Pediatr* 1998;48(2):122-6.
- (48) Yates P, Williams W, Harris A, Round A, Jenkins R. An epidemiological study of head injuries in a UK population attending an emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):699-701.
- (49) Gruskin K, Schutzman S. Head trauma in children younger than 2 years: are there predictors for complications? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(1):15-20.
- (50) Manrique Martínez I, Alcalá Minagorre P. Manejo del traumatismo craneal pediátrico. Protocolos de Urgencias Pediátricas. [online]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2010 [consultado 12 Oct 2010]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/manejo_del_traumatismo_craneal_pediatrico.pdf
- (51) Schutzman S, Barnes P, Duhaime A, Greenes D, Homer C, Jaffe D, et al. Evaluation and management of children younger than two years old with apparently minor head trauma: proposed guidelines. *Pediatrics* 2001;107(5):983-93.
- (52) The management of minor closed head injury in children. Committee on Quality Improvement, American Academy of Pediatrics. Commission on Clinical Policies and Research, American Academy of Family Physicians. *Pediatrics* 1999;104(6):1407-15.
- (53) Homer C, Kleinman L. Technical report: minor head injury in children. *Pediatrics* 1999;104(6):e78.
- (54) Vignes J, Jeelani N, Jeelani A, Dautheribes M, Liguoro D. Growing skull fracture after minor closed-head injury. *J Pediatr* 2007;151(3):316-8.
- (55) Bello Pedrosa O, Prego Petit J, Stewart D, Robuschi Lestouquet F. Tratamiento del traumatismo craneoencefálico aislado leve. Estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):44-50.
- (56) Aitken M, Herrerías C, Davis R, Bell H, Coombs J, Kleinman L, et al. Minor head injury in children: current management practices of pediatricians, emergency physicians, and family physicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(12):1176-80.

- (57) Sainsbury C, Sibert J. How long do we need to observe head injuries in hospital? *Arch Dis Child* 1984;59(9):856-9.
- (58) Dunning J, Daly J, Lomas J, Lecky F, Batchelor J, Mackway-Jones K. Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury in children. *Arch Dis Child* 2006;91(11):885-91.
- (59) Haydel M, Preston C, Mills T, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux P. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343(2):100-5.
- (60) Dunning J, Batchelor J, Stratford-Smith P, Teece S, Browne J, Sharpin C, et al. A meta-analysis of variables that predict significant intracranial injury in minor head trauma. *Arch Dis Child* 2004;89(7):593-4.
- (61) Alcalá Minagorre P, Aranaz Andrés J, Flores Serrano J, Asensio Garcia L, Herrero Galiana A. Utilidad diagnóstica de la radiografía en el traumatismo craneal. Una revisión crítica de la bibliografía. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(6):561-8.
- (62) Lloyd D, Carty H, Patterson M, Butcher C, Roe D. Predictive value of skull radiography for intracranial injury in children with blunt head injury. *Lancet* 1997;349:821-4.
- (63) Muñoz-Sánchez M, Murillo-Cabezas F, Cayuela A, Flores-Cordero J, Rincón-Ferrari M, Amaya-Villar R, et al. The significance of skull fracture in mild head trauma differs between children and adults. *Childs Nerv Syst* 2005;21(2):1452-6.
- (64) Beaudin M, Saint-Vil D, Ouimet A, Mercier C, Crevier L. Clinical algorithm and resource use in the management of children with minor head trauma. *J Pediatr Surg* 2007;42(5):849-52.
- (65) Marcovitch H. Managing minor head injury in children. *BMJ* 2006;333(7566):455-6.
- (66) Browning J, Reed M, Wilkinson A, Beattie T. Imaging infants with head injury: effect of a change in policy. *Emerg Med J* 2005;22(1):33-6.
- (67) af Geijerstam J, Britton M, Marke L. Mild head injury: observation or computed tomography? Economic aspects by literature review and decision analysis. *Emerg Med J* 2004;21(1):54-8.
- (68) Norlund A, Marke L, af Geijerstam J, Oredsson S, Britton M. Immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: cost comparison in randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7566):455-6.

- (69) Spencer M, Baron B, Sinert R, Mahmoud G, Punzalan C, Tintinalli A. Necessity of hospital admission for pediatric minor head injury. *Am J Emerg Med* 2003;21(2):111-4.
- (70) Atabaki S, Stiell I, Bazarian J, Sadow K, Vu T, Camarca M, et al. A clinical decision rule for cranial computed tomography in minor pediatric head trauma. *Arch Ped Adolesc Med* 2008;162(5):439-45.
- (71) Osmond M, Klassen T, Wells G, Correll R, Jarvis A, Joubert G, et al. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ* 2010;182(4):341-8.
- (72) Dahl-Grove D, Chande V, Barnoski A. Closed head injuries in children: is hospital admission always necessary? *Pediatr Emerg Care* 1995;11(2):86-8.
- (73) Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001;176(2):289-96.
- (74) Macgregor D, McKie L. CT or not CT--that is the question. Whether 'tis better to evaluate clinically and x ray than to undertake a CT head scan! *Emerg Med J* 2005;22(8):541-3.
- (75) Kuppermann N. Intracranial injury in minor head trauma. *Arch Dis Child* 2004;89(7):593-4.
- (76) Hall E, Brenner D. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008;81(965):362-78.
- (77) Mazrani W, McHugh K, Marsden P. The radiation burden of radiological investigations. *Arch Dis Child* 2007;92(12):1127-31.
- (78) Arrangoiz R, Opreanu R, Mosher B, Morrison C, Stevens P, Kepros J. Reduction of Radiation Dose in Pediatric Brain CT Is Not Associated with Missed Injuries or Delayed Diagnosis. *Am Surg* 2010;76(11):1255-9.
- (79) Mussack T, Biberthaler P, Wiedemann E, Kanz K, Englert A, Gippner-Steppert C, et al. S-100b as a screening marker of the severity of minor head trauma (MHT)--a pilot study. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:393-6.
- (80) Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer K, Kroetz M, Mussack T, Kanz K, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006;25(5):446-53.
- (81) Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999;45(3):477-83.

- (82) Muller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma* 2007;62(6):1452-6.
- (83) Rotherl R, Woertgen C, Holzschuh M, Metz C, Brawanski A. S-100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma* 1998;45(4):765-7.
- (84) Poli-de-Figueiredo L, Biberthaler P, Simao FC, Hauser C, Mutschler W, Jochum M. Measurement of S-100B for risk classification of victims sustaining minor head injury--first pilot study in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61(1):41-6.
- (85) Pelinka L, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serum S100B: A marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock* 2003;19(3):195-200.
- (86) Woertgen C, Rotherl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma* 1999;47(6):1126-30.
- (87) Townend W, Guy M, Pani M, Martin B, Yates D. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(5):542-6.
- (88) Stapert S, de Kruijk J, Houx P, Menheere P, Twijnstra A, Jolles J. S-100B concentration is not related to neurocognitive performance in the first month after mild traumatic brain injury. *Eur Neurol* 2005;53(1):22-6.
- (89) Hallén M, Carlhed R, Karlsson M, Hallgren T, Bergenheim M. A comparison of two different assays for determining S-100B in serum and urine. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):1025-9.
- (90) Pham N, Fazio V, Cucullo L, Teng Q, Biberthaler P, Bazarian J, et al. Extracranial sources of S100B do not affect serum levels. *PLoS ONE* 2010;5(9):e12691.
- (91) Kleindienst A, Schmidt C, Parsch H, Emtmann I, Xu Y, Buchfelder M. The passage of S100B from brain to blood is not specifically related to the blood-brain barrier integrity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010;2010:801295. Epub 2010 Jul 8.
- (92) Persson L, Hardemark H, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18(5):911-8.
- (93) Gazzolo D, Vinesi P, Geloso M, Marcelletti C, Iorio F, Cipriani A, et al. S100 Blood concentrations in children subjected to cardiopulmonary by-pass. *Clin Chem* 1998;44(5):1058-60.

- (94) Nagdyman N, Ewert P, Schmitt K, Hubler M, Stiller B, Muller C, et al. Protein S-100 is present in extracerebral fluids before and after cardiac surgery in children. *Ann Clin Biochem* 2008;45(4):409-12.
- (95) Qian J, Zhou D, Wang Y. Umbilical artery blood S100 β protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2009;168:71-7.
- (96) Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14(6):698-701.
- (97) Stiell I, Wells G, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357(9266):1391-6.
- (98) Reed M, Browning J, Wilkinson A, Beattie T. Can we abolish skull x rays for head injury? *Arch Dis Child* 2005;90(8):859-64.
- (99) Mander M, Wencel T, Bazowski P, Krauze J. How should we manage children after mild head injury? *Childs Nerv Syst* 2000;16(3):156-60.
- (100) Wunderlich M. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(6):827-8.
- (101) Mussack T, Kirchhoff C, Buhmann S, Biberthaler P, Ladurner R, Gippner-Steppert C, et al. Significance of Elecsys[®] S100 immunoassay for real-time assessment of traumatic brain damage in multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(9):1140-5.
- (102) Morochovic R, Rácz O, Kitka M, Pingorová S, Cibur P, Tomková D, et al. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol* 2009;16(10):1112-7.
- (103) Hallén M, Karlsson M, Carlhed R, Hallgren T, Bergenheim M. S-100B in Serum and Urine After Traumatic Head Injury in Children. *J Trauma* 2010;69(2):284-9.
- (104) Sandler S, Figaji A, Adelson P. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2010;26(2):205-13.
- (105) Oh E, Kim Y, Jegal D, Kahng J, Park Y, Han K. Diagnostic value of Elecsys S100 as a marker of acute brain injury in the emergency department. *J Clin Lab Anal* 2007;21(6):387-92.
- (106) Palchak M, Holmes J, Vance C, Gelber R, Schauer B, Harrison M, et al. Does an isolated history of loss of consciousness or amnesia predict brain injuries in children after blunt head trauma? *Pediatrics* 2004;113(6):e507-e513.

- (107) Tude Melo J, Pereira Lemos-Júnior L, Reis R, Araújo A, Menezes C, Santos G, et al. Do children with Glasgow 13/14 could be identified as mild traumatic brain injury? *Arq Neuro-Psiquiatr* 2010;68(3):381-4.
- (108) Ingebrigtsen T, Romner B. Serial S-100 protein measurements related to early magnetic resonance imaging after minor head injury. *J Neurosurg* 1996;85:945-8.
- (109) Springborg J, Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Brain injury marker S100B can reduce the use of computer tomography in minor head injuries. *Ugeskr Laeger* 2009;171(12):978-81.
- (110) Weinberg A, Castellani C. Role of neuroprotein S-100B in the diagnostic of pediatric mild brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2010;36(4):318-24.
- (111) Undén J, Romner B. A new objective method for CT triage after minor head injury--serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(1):13-7.
- (112) Piazza O, Storti M, Cotena S, Stoppa F, Perrotta D, Esposito G, et al. S100B is not a reliable prognostic index in paediatric TBI. *Pediatr Neurosurg* 2007;43(4):258-64.

IX. ANEXOS

ANEXOS

1. S100 β SÉRICA EN EL GRUPO DE REFERENCIA

	EDAD (Años)	SEXO	S100 β ($\mu\text{g/L}$)	DIAGNOSTICO
1	11-12	Varón	,107	Preoperatorio
2	,01	Varón	,162	Ictericia
3	,01	Mujer	,750	Ictericia
4	,02	Mujer	,479	Ictericia
5	,07	Varón	,536	Ictericia
6	,08	Mujer	,187	Fiebre
7	,08	Mujer	,477	Fiebre
8	,10	Mujer	,517	Sd. pertusoide
9	,11	Mujer	,557	Exantema
10	,13	Mujer	,494	Ictericia
11	,15	Mujer	,416	Vómitos
12	,16	Varón	,291	Fiebre
13	,18	Mujer	,869	Fiebre
14	,20	Mujer	,376	Anemia
15	,21	Mujer	,296	Sd. pertusoide
16	,24	Mujer	,215	Fiebre
17	,24	Mujer	,256	Vómitos
18	,30	Varón	,176	Fiebre
19	,30	Mujer	,646	Preoperatorio
20	,33	Mujer	,205	Fiebre
21	,34	Varón	,645	Preoperatorio
22	,38	Varón	,206	Fiebre
23	,40	Varón	,242	ITU/Clínica miccional
24	,43	Varón	,326	Fiebre
25	,45	Mujer	,381	Fiebre
26	,46	Varón	,151	Preoperatorio
27	,55	Mujer	,148	Preoperatorio
28	,66	Varón	,187	Fiebre
29	,69	Mujer	,245	ITU/Clínica miccional
30	,74	Mujer	,134	Fiebre
31	,76	Varón	,397	Fiebre
32	,78	Varón	,117	Fiebre
33	,78	Mujer	,056	Fiebre
34	,86	Mujer	,436	Fiebre
35	1,03	Mujer	,143	Vómitos
36	1,04	Mujer	,037	GEA
37	1,05	Varón	,282	Fiebre
38	1,05	Mujer	,168	GEA
39	1,13	Varón	,194	Preoperatorio
40	1,13	Varón	,145	Fiebre
41	1,14	Varón	,063	Preoperatorio
42	1,22	Varón	,100	Preoperatorio
43	1,23	Varón	,129	Fiebre
44	1,24	Varón	,332	Preoperatorio
45	1,24	Varón	,169	Preoperatorio
46	1,25	Mujer	,171	Artritis
47	1,27	Mujer	,211	Fiebre
48	1,36	Varón	,098	Fiebre

	EDAD (Años)	SEXO	S100β (µg/L)	DIAGNOSTICO
49	1,45	Mujer	,326	Fiebre
50	1,46	Varón	,122	Preoperatorio
51	1,49	Varón	,218	Preoperatorio
52	1,53	Varón	,106	Preoperatorio
53	1,54	Varón	,111	Preoperatorio
54	1,54	Varón	,228	Preoperatorio
55	1,54	Varón	,025	Fiebre
56	1,58	Mujer	,210	Fiebre
57	1,59	Varón	,117	Preoperatorio
58	1,61	Varón	,134	Preoperatorio
59	1,62	Mujer	,111	Fiebre
60	1,66	Varón	,329	Preoperatorio
61	1,67	Varón	,208	Preoperatorio
62	1,69	Varón	,194	Preoperatorio
63	1,70	Varón	,193	Preoperatorio
64	1,72	Mujer	,173	Fiebre
65	1,73	Varón	,174	Preoperatorio
66	1,74	Varón	,115	Preoperatorio
67	1,78	Varón	,139	Preoperatorio
68	1,81	Varón	,060	Preoperatorio
69	1,84	Mujer	,178	Fiebre
70	1,94	Varón	,214	Preoperatorio
71	2,06	Mujer	,123	Preoperatorio
72	2,07	Mujer	,104	Preoperatorio
73	2,07	Varón	,138	Preoperatorio
74	2,10	Varón	,142	Preoperatorio
75	2,12	Varón	,319	Preoperatorio
76	2,12	Varón	,089	Preoperatorio
77	2,18	Mujer	,741	Preoperatorio
78	2,21	Varón	,076	Preoperatorio
79	2,21	Varón	,087	Preoperatorio
80	2,21	Varón	,107	Preoperatorio
81	2,26	Varón	,054	Preoperatorio
82	2,27	Varón	,156	Preoperatorio
83	2,50	Varón	,231	Preoperatorio
84	2,51	Varón	,504	Adenopatías/Mononucleosis
85	2,53	Varón	,148	Preoperatorio
86	2,57	Varón	,138	Preoperatorio
87	2,61	Varón	,231	Preoperatorio
88	2,63	Varón	,121	Neumonía/Dif. respiratoria
89	2,72	Varón	,100	Preoperatorio
90	2,72	Varón	,165	Fiebre
91	2,73	Varón	,207	Preoperatorio
92	2,78	Mujer	,176	Fiebre
93	2,81	Varón	,069	Disfagia
94	2,82	Mujer	,107	Adenopatías/Mononucleosis
95	2,86	Mujer	,101	Preoperatorio
96	2,90	Varón	,231	Hematoma
97	2,90	Varón	,104	Fiebre
98	2,96	Varón	,117	Preoperatorio
99	3,00	Varón	,051	Preoperatorio
100	3,04	Varón	,127	Fiebre
101	3,06	Varón	,123	Preoperatorio

	EDAD (Años)	SEXO	S100β (µg/L)	DIAGNOSTICO
102	3,17	Varón	,183	Preoperatorio
103	3,20	Varón	,237	Preoperatorio
104	3,21	Varón	,133	Fiebre
105	3,24	Mujer	,080	Dolor abdominal
106	3,26	Varón	,087	Preoperatorio
107	3,30	Varón	,100	Preoperatorio
108	3,31	Varón	,131	Preoperatorio
109	3,33	Varón	,131	Preoperatorio
110	3,51	Mujer	,190	Preoperatorio
111	3,54	Varón	,093	Preoperatorio
112	3,56	Varón	,048	Adenopatías/Mononucleosis
113	3,67	Varón	,114	Preoperatorio
114	3,79	Varón	,228	Fiebre
115	3,82	Varón	,123	Preoperatorio
116	3,87	Mujer	,112	Adenopatías/Mononucleosis
117	4,05	Varón	,498	Fiebre
118	4,12	Mujer	,115	Fiebre
119	4,12	Mujer	,076	Preoperatorio
120	4,12	Mujer	,190	Preoperatorio
121	4,16	Varón	,133	Preoperatorio
122	4,23	Mujer	,053	Preoperatorio
123	4,27	Varón	,272	Preoperatorio
124	4,30	Varón	,243	Adenopatías/Mononucleosis
125	4,32	Varón	,126	Preoperatorio
126	4,33	Mujer	,063	Preoperatorio
127	4,35	Varón	,048	Preoperatorio
128	4,38	Varón	,046	Preoperatorio
129	4,38	Varón	,083	Preoperatorio
130	4,47	Varón	,114	Preoperatorio
131	4,48	Varón	,073	Preoperatorio
132	4,61	Varón	,049	Preoperatorio
133	4,62	Varón	,117	Preoperatorio
134	4,65	Varón	,228	Fiebre
135	4,75	Varón	,048	Preoperatorio
136	4,76	Varón	,094	Preoperatorio
137	4,81	Varón	,196	Preoperatorio
138	4,84	Mujer	,178	Hiper glucemia
139	4,88	Varón	,051	Preoperatorio
140	4,98	Mujer	,051	Preoperatorio
141	5,00	Varón	,098	Preoperatorio
142	5,10	Mujer	,127	Preoperatorio
143	5,10	Varón	,087	Preoperatorio
144	5,14	Varón	,164	Preoperatorio
145	5,16	Mujer	,377	Edemas
146	5,22	Varón	,181	Preoperatorio
147	5,23	Varón	,114	Preoperatorio
148	5,25	Varón	,046	Preoperatorio
149	5,27	Varón	,147	Preoperatorio
150	5,37	Varón	,049	Preoperatorio
151	5,39	Mujer	,127	Neumonía/Dif. respiratoria
152	5,39	Mujer	,107	Preoperatorio
153	5,57	Varón	,115	Preoperatorio

	EDAD (Años)	SEXO	S100β (µg/L)	DIAGNOSTICO
154	5,64	Mujer	,096	Neumonía/Dif. respiratoria
155	5,79	Mujer	,114	Dolor abdominal
156	5,88	Varón	,096	Preoperatorio
157	5,92	Varón	,107	Preoperatorio
158	5,98	Varón	,060	Preoperatorio
159	6,00	Varón	,064	Preoperatorio
160	6,00	Varón	,129	Preoperatorio
161	6,00	Varón	,065	Preoperatorio
162	6,11	Mujer	,088	Púrpura
163	6,21	Varón	,079	Preoperatorio
164	6,22	Mujer	,097	Preoperatorio
165	6,24	Varón	,146	Preoperatorio
166	6,24	Varón	,064	Preoperatorio
167	6,32	Mujer	,041	Preoperatorio
168	6,34	Mujer	,090	Preoperatorio
169	6,37	Varón	,071	Preoperatorio
170	6,38	Mujer	,053	Preoperatorio
171	6,44	Varón	,096	Preoperatorio
172	6,63	Varón	,088	Preoperatorio
173	6,70	Varón	,062	Preoperatorio
174	6,74	Varón	,096	Preoperatorio
175	6,76	Varón	,065	Preoperatorio
176	6,81	Varón	,042	Preoperatorio
177	6,82	Varón	,114	Preoperatorio
178	6,85	Varón	,068	Preoperatorio
179	6,92	Varón	,071	GEA
180	7,04	Varón	,022	Preoperatorio
181	7,06	Varón	,075	Preoperatorio
182	7,19	Mujer	,060	Preoperatorio
183	7,41	Varón	,206	Preoperatorio
184	7,42	Varón	,174	Fiebre
185	7,62	Varón	,056	Celulitis
186	7,70	Varón	,071	Preoperatorio
187	7,72	Varón	,146	Preoperatorio
188	7,74	Varón	,060	Preoperatorio
189	7,76	Varón	,154	Síncope
190	7,95	Varón	,205	Preoperatorio
191	8,07	Varón	,080	Preoperatorio
192	8,13	Varón	,079	Preoperatorio
193	8,13	Varón	,099	Preoperatorio
194	8,21	Varón	,073	Preoperatorio
195	8,29	Mujer	,087	Preoperatorio
196	8,29	Varón	,092	Preoperatorio
197	8,39	Varón	,108	Preoperatorio
198	8,43	Mujer	,137	Preoperatorio
199	8,51	Varón	,112	Fiebre
200	8,52	Varón	,104	Preoperatorio
201	8,68	Varón	,088	Preoperatorio
202	8,70	Mujer	,140	Dolor abdominal
203	8,79	Mujer	,118	Celulitis
204	8,96	Varón	,071	Preoperatorio
205	9,04	Varón	,177	Preoperatorio

	EDAD (Años)	SEXO	S100β (µg/L)	DIAGNOSTICO
206	9,09	Mujer	,088	Preoperatorio
207	9,12	Varón	,097	Preoperatorio
208	9,12	Varón	,127	Preoperatorio
209	9,22	Varón	,071	Preoperatorio
210	9,31	Varón	,418	Preoperatorio
211	9,44	Mujer	,059	Fiebre
212	9,47	Varón	,072	Preoperatorio
213	9,59	Mujer	,077	Preoperatorio
214	9,61	Varón	,064	Preoperatorio
215	9,82	Varón	,063	Preoperatorio
216	9,95	Mujer	,041	Fiebre
217	9,97	Varón	,123	Preoperatorio
218	10,03	Mujer	,051	Dolor abdominal
219	10,12	Varón	,539	Preoperatorio
220	10,28	Varón	,083	Preoperatorio
221	10,36	Varón	,500	Preoperatorio
222	10,38	Varón	,079	Preoperatorio
223	10,44	Mujer	,050	Preoperatorio
224	10,45	Varón	,059	Preoperatorio
225	10,57	Varón	,072	GEA
226	10,62	Varón	,137	Preoperatorio
227	10,66	Varón	,096	Preoperatorio
228	10,67	Varón	,108	Preoperatorio
229	10,78	Varón	,089	Preoperatorio
230	10,80	Mujer	,094	Fiebre
231	10,81	Mujer	,113	Preoperatorio
232	11,07	Varón	,334	Dolor abdominal
233	11,07	Varón	,066	Preoperatorio
234	11,18	Varón	,072	Preoperatorio
235	11,29	Varón	,102	Preoperatorio
236	11,40	Varón	,202	Preoperatorio
237	11,41	Varón	,064	Preoperatorio
238	11,50	Mujer	,105	Preoperatorio
239	11,58	Mujer	,102	Dolor abdominal
240	11,62	Varón	,077	Absceso malar
241	11,68	Varón	,135	Preoperatorio
242	11,90	Varón	,054	Preoperatorio
243	12,16	Varón	,134	Preoperatorio
244	12,20	Mujer	,148	Celulitis
245	12,32	Mujer	,107	Fiebre
246	12,43	Mujer	,075	Preoperatorio
247	12,84	Varón	,077	Preoperatorio
248	12,97	Varón	,054	Preoperatorio
249	13,22	Mujer	,056	Preoperatorio
250	13,22	Varón	,098	Preoperatorio
251	13,37	Varón	,068	Preoperatorio
252	13,40	Mujer	,235	Preoperatorio
253	13,52	Varón	,132	Preoperatorio
254	13,64	Mujer	,079	Fiebre
255	13,70	Varón	,032	Preoperatorio
256	13,75	Varón	,087	Preoperatorio
257	13,94	Varón	,136	Preoperatorio
258	14,00	Varón	,115	Preoperatorio

2. S100 β EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

	SEXO	S100 β ($\mu\text{g/L}$)	EDAD (semanas)	PESO (gr)	APGAR1	APGAR5	PARTO
1	Mujer	0,317	40+6	.	.	.	Cesárea urgente
2	Varón	0,708		.	9	10	Eutócico
3	Varón	0,342		.	9	10	Eutócico
4	Varón	0,460	40+5	.	9	10	Cesárea electiva
5	Varón	0,329	35+2	1970	.	.	Cesárea urgente
6	Mujer	0,488	37+6	2200	9	10	Cesárea electiva
7	Mujer	0,630	39+1	2245	9	10	Eutócico
8	Varón	0,411	37+3	2255	9	10	Cesárea electiva
9	Mujer	0,800	37+5	2270	8	10	Cesárea urgente
10	Mujer	0,450	37	2375	9	10	Cesárea urgente
11	Varón	0,671	36+2	2480	9	10	Cesárea urgente
12	Varón	0,550	37+6	2600	9	10	Eutócico
13	Varón	0,767	38+5	2600	9	10	Cesárea electiva
14	Mujer	0,514	39+4	2625	9	10	Eutócico
15	Varón	0,000	39+5	2650	.	.	Cesárea urgente
16	Mujer	0,210	38	2650	9	10	Eutócico
17	Varón	0,657	36+3	2670	9	10	Ventosa
18	Varón	0,698	38+1	2730	9	10	Cesárea urgente
19	Mujer	0,563	38+5	2740	9	10	Eutócico
20	Mujer	0,364	39	2780	10	10	Cesárea electiva
21	Mujer	0,386	39	2780	10	10	Cesárea electiva
22	Mujer	0,409	38+2	2825	9	10	Eutócico
23	Varón	0,306	38	2840	9	10	Cesárea electiva
24	Mujer	0,380	37	2850	9	10	Eutócico
25	Mujer	0,273	36	2860	9	10	Eutócico
26	Varón	0,880	39+3	2870	9	10	Cesárea urgente
27	Mujer	1,170	38+6	2890	9	10	Espátulas
28	Mujer	0,198	39+3	2890	9	10	Cesárea urgente
29	Mujer	0,492	41+3	2890	9	10	Cesárea urgente
30	Mujer	0,667	38+5	2895	9	10	Eutócico
31	Varón	0,397	39+1	2900	9	10	Eutócico
32	Mujer	1,090	39+3	2900	9	10	Eutócico
33	Mujer	0,659	39+3	2910	9	10	Eutócico
34	Mujer	0,358	38	2930	9	10	Eutócico
35	Varón	0,466	37	2950	.	.	Cesárea urgente
36	Varón	0,408	38	2950	9	10	Cesárea electiva
37	Varón	0,591	38+3	2955	9	10	Cesárea electiva
38	Varón	0,344	40+2	2975	9	10	Eutócico
39	Mujer	0,461	39	2980	9	10	Cesárea electiva
40	Varón	0,374	37+4	2990	9	10	Eutócico
41	Mujer	0,552	38+5	2990	9	10	Cesárea electiva
42	Varón	0,537	40	3005	9	10	Eutócico
43	Mujer	0,350	37+5	3030	9	10	Cesárea electiva
44	Varón	0,383	38+3	3030	9	10	Cesárea urgente
45	Varón	1,120	40+1	3035	9	10	Eutócico
46	Mujer	0,471	40+1	3035	9	10	Cesárea electiva
47	Varón	0,363	38+6	3055	9	10	Cesárea electiva
48	Varón	0,477	38+4	3070	9	10	Eutócico
49	Mujer	0,260	41+6	3070	8	9	Cesárea electiva
50	Varón	1,870	39+2	3080	9	10	Cesárea electiva

	SEXO	S100β (µg/L)	EDAD (semanas)	PESO (gr)	APGAR1	APGAR5	PARTO
51	Varón	1,210	38+2	3090	9	10	Ventosa
52	Varón	0,366	38+6	3090	7	10	Cesárea urgente
53	Varón	0,437	39+4	3095	9	10	Eutócico
54	Mujer	0,285	38+1	3110	9	10	Eutócico
55	Mujer	0,610	39+3	3110	9	10	Cesárea electiva
56	Mujer	0,466	39+4	3120	9	10	Eutócico
57	Varón	0,214	41+1	3120	9	10	Eutócico
58	Mujer	1,110	40	3120	8	10	Ventosa
59	Varón	0,546	38	3125	9	10	Cesárea electiva
60	Varón	0,795	38+1	3130	9	10	Cesárea electiva
61	Mujer	0,395	37	3135	9	10	Cesárea electiva
62	Mujer	0,513	39	3145	8	10	Cesárea electiva
63	Varón	0,384	38	3150	9	10	Cesárea urgente
64	Varón	0,392	40	3150	9	10	Eutócico
65	Mujer	1,140	40+4	3150	9	10	Eutócico
66	Mujer	0,626	39+2	3150	8	10	Cesárea electiva
67	Mujer	0,338	41+1	3160	9	10	Cesárea electiva
68	Mujer	0,452	40+1	3160	8	10	Ventosa
69	Mujer	0,461	38+3	3165	9	10	Eutócico
70	Mujer	0,385	39	3165	9	10	Cesárea electiva
71	Varón	0,669	38+3	3170	9	10	Cesárea electiva
72	Mujer	0,782	40+5	3170	8	10	Ventosa
73	Mujer	0,328	40+2	3175	9	10	Eutócico
74	Varón	0,566	41+4	3180	.	.	Cesárea urgente
75	Varón	1,700	40+2	3180	9	10	Eutócico
76	Mujer	0,298	39+1	3180	8	10	Cesárea urgente
77	Mujer	1,600	41+4	3190	9	10	Espátulas
78	Mujer	0,477	38+6	3200	9	10	Eutócico
79	Varón	1,460	40	3210	9	10	Eutócico
80	Varón	0,202	39+6	3215	9	10	Cesárea electiva
81	Mujer	0,835	37+1	3220	9	10	Eutócico
82	Varón	0,324	39+3	3220	9	10	Fórceps
83	Mujer	0,391	38+5	3230	9	10	Eutócico
84	Mujer	0,277	39+5	3230	9	10	Cesárea electiva
85	Mujer	0,360	39+3	3240	9	10	Ventosa
86	Varón	0,427	40+5	3240	9	10	Fórceps
87	Varón	0,655	40	3240	9	10	Cesárea urgente
88	Varón	0,668	40+2	3245	9	10	Eutócico
89	Varón	0,592	39+2	3260	9	10	Eutócico
90	Mujer	0,688	38+5	3285	9	10	Eutócico
91	Varón	0,365	39	3285	9	10	Eutócico
92	Mujer	0,417	41+5	3290	9	10	Ventosa
93	Varón	0,615	40+2	3295	9	10	Eutócico
94	Varón	0,567	39	3320	9	10	Cesárea electiva
95	Varón	0,749	38+4	3325	9	10	Ventosa
96	Mujer	0,349	38+5	3330	9	10	Eutócico
97	Varón	1,930	40+1	3335	9	10	Cesárea urgente
98	Varón	0,155	41+2	3350	10	10	Cesárea urgente
99	Varón	1,160	39+3	3360	9	10	Eutócico
100	Mujer	0,423	39	3360	9	10	Cesárea electiva
101	Varón	0,336	37	3370	9	10	Cesárea electiva
102	Varón	0,315	41+2	3370	9	10	Cesárea urgente

	SEXO	S100β (µg/L)	EDAD (semanas)	PESO (gr)	APGAR1	APGAR5	PARTO
103	Varón	0,265	39	3380	9	10	Cesárea electiva
104	Mujer	0,440	40+1	3400	9	10	Ventosa
105	Varón	0,899	38+3	3415	9	10	Cesárea electiva
106	Varón	0,434	40+5	3420	9	10	Eutócico
107	Varón	0,000	41	3420	8	9	Ventosa
108	Mujer	0,237	40+5	3430	9	10	Eutócico
109	Varón	0,534	38+6	3450	9	10	Cesárea urgente
110	Mujer	0,609	38	3455	9	10	Eutócico
111	Mujer	0,434	40	3460	9	10	Eutócico
112	Mujer	0,337	40+3	3470	9	10	Eutócico
113	Mujer	0,409	39+1	3475	9	10	Eutócico
114	Varón	0,275	41+1	3485	9	10	Eutócico
115	Mujer	0,251	38	3490	9	10	Cesárea electiva
116	Mujer	0,452	41+6	3500	8	9	Fórceps
117	Mujer	0,774	39+3	3510	9	10	Cesárea electiva
118	Varón	0,670	39+6	3540	8	10	Cesárea urgente
119	Varón	1,010	40+3	3550	9	10	Eutócico
120	Mujer	0,316	39+3	3550	6	10	Cesárea urgente
121	Varón	0,480	38+6	3560	9	10	Cesárea electiva
122	Varón	0,522	38+3	3575	9	10	Cesárea electiva
123	Varón	0,186	41	3580	.	.	Cesárea urgente
124	Varón	0,161	40+6	3580	9	10	Cesárea urgente
125	Varón	0,310	39	3585	9	10	Cesárea electiva
126	Mujer	0,437	37+6	3590	9	10	Cesárea electiva
127	Varón	0,336	40+2	3600	8	10	Cesárea urgente
128	Mujer	0,388	38+6	3610	9	10	Eutócico
129	Mujer	0,296	41+3	3610	9	10	Eutócico
130	Varón	0,199	41+2	3620	9	10	Ventosa
131	Varón	1,050	38+4	3630	7	10	Cesárea electiva
132	Mujer	0,412	40+3	3635	9	10	Cesárea electiva
133	Varón	1,300	40+2	3640	9	10	Cesárea urgente
134	Mujer	0,253	41+4	3641	9	10	Cesárea urgente
135	Mujer	,487	39+5	3645	9	10	Cesárea electiva
136	Mujer	1,950	40+3	3655	9	10	Eutócico
137	Varón	,341	38+6	3660	9	10	Cesárea electiva
138	Varón	,457	39+1	3660	9	10	Cesárea electiva
139	Varón	,488	39+6	3680	9	10	Cesárea urgente
140	Mujer	,474	41+5	3680	9	10	Eutócico
141	Varón	,351	38+3	3690	9	10	Eutócico
142	Varón	,417	40	3700	9	10	Fórceps
143	Mujer	1,320	40	3700	8	10	Ventosa
144	Mujer	,325	39+5	3710	9	10	Cesárea electiva
145	Varón	,623	40+6	3710	9	10	Cesárea urgente
146	Varón	,492	40+4	3720	9	10	Cesárea urgente
147	Varón	,435	39+3	3730	9	10	Cesárea electiva
148	Mujer	,466	41+3	3740	9	10	Cesárea urgente
149	Mujer	,204	41+3	3750	9	10	Cesárea urgente
150	Varón	,420	40	3765	9	10	Cesárea urgente
151	Mujer	,415	41	3770	9	10	Cesárea electiva
152	Mujer	,368	41+2	3810	.	.	Cesárea urgente
153	Mujer	,342	40+2	3810	9	10	Cesárea urgente
154	Varón	,251	40+2	3825	9	10	Cesárea electiva

	SEXO	S100β (μg/L)	EDAD (semanas)	PESO (gr)	APGAR1	APGAR5	PARTO
155	Mujer	,456	41+2	3840	9	10	Cesárea urgente
156	Varón	,648	40+5	3870	9	10	Eutócico
157	Varón	,240	40+2	3905	9	10	Cesárea electiva
158	Varón	,443	39+5	3940	9	10	Cesárea urgente
159	Mujer	,322	41+1	3940	9	10	Cesárea urgente
160	Varón	,000	39	3940	6	9	Fórceps
161	Varón	,306	41+5	3980	9	10	Eutócico
162	Mujer	,470	41	4000	9	10	Ventosa
163	Varón	,675	41	4025	8	9	Ventosa
164	Varón	,267	40+3	4050	9	10	Ventosa
165	Mujer	1,540	41	4050	7	9	Ventosa
166	Varón	,716	38+2	4060	9	10	Eutócico
167	Mujer	,284	40+2	4085	9	10	Cesárea urgente
168	Varón	,320	40	4160	9	10	Cesárea electiva
169	Varón	,768	40+3	4170	9	10	Fórceps
170	Mujer	,275	40+3	4190	5	9	Cesárea urgente
171	Mujer	1,460	40+5	4220	9	10	Cesárea electiva
172	Varón	,348	41	4285	9	10	Cesárea electiva
173	Mujer	,184	40	4850	9	10	Cesárea urgente

3. S100 β SÉRICA EN EL GRUPO DE TRAUMATISMOS CRANEALES

3.1. CARACTERÍSTICAS DEL TRAUMATISMO CRANEAL

	EDAD (Años)	SEXO	S100 β (μ g/L)	TPO EXTRACCION	LOCALIZACIÓN DEL TCr	MECANISMO TRAUMÁTICO
1	,11	Mujer	,487	150 minutos	Frontal	Caída del huevito
2	,14	Mujer	,509	60 minutos	Frontal	Caída de silla de paseo
3	,17	Varón	,273	180 minutos	Frontal	Caída del cochecito
4	,17	Varón	,229	60 minutos	Frontal	Caída del capazo
5	,22	Varón	,660	140 minutos	Frontal	Caída del huevito
6	,26	Mujer	,315	220 minutos	Parieto-temporal	Caída brazos adulto
7	,31	Mujer	,718	< 3 horas	Desconocido	Desconocida
8	,48	Varón	,299	160 minutos	Parieto-temporal	Caída 85 cm
9	,55	Varón	,370	120 minutos	Occipital	Caída 50 cm
10	,55	Mujer	,168	< 3 horas	Parieto-temporal	Caída 30 cm
11	,60	Varón	,300	60 minutos	Frontal	Caída de silla de paseo
12	,61	Varón	,355	< 3 horas	Desconocido	Desconocida
13	,62	Varón	,115	150 minutos	Parieto-temporal	Caída del cambiador
14	,66	Varón	,082	30 minutos	Frontal	Caída por escalera
15	,75	Mujer	,641	120 minutos	Frontal	Desconocido
16	,76	Varón	,181	60 minutos	Desconocido	Caída 40 cm
17	,81	Mujer	1,010	< 3 horas	Parieto-temporal	Caída propia altura
18	,84	Varón	,209	275 minutos	Frontal	Caída de la cama
19	,86	Mujer	,180	60 minutos	Frontal	Cambiador
20	,90	Varón	,152	60 minutos	Occipital	Caída de sofá
21	,92	Varón	,061	300 minutos	Desconocido	Caída del cochecito
22	,95	Varón	,129	120 minutos	Otros	Caída propia altura
23	1,06	Mujer	,146	60 minutos	Frontal	Caída por escaleras
24	1,07	Varón	,206	105 minutos	Parieto-temporal	Caída de la cama
25	1,15	Varón	,209	30 minutos	Frontal	Desconocido
26	1,24	Mujer	,197	60 minutos	Frontal	Caída de sofá
27	1,25	Varón	,172	60 minutos	Frontal	Caída de la cama
28	1,27	Mujer	,300	60 minutos	Frontal	Caída de silla
29	1,39	Varón	,150	90 minutos	Frontal	Caída 90 cm
30	1,44	Varón	,157	45 minutos	Occipital	Caída de la cama
31	1,55	Varón	,352	60 minutos	Frontal	Caída 120 cm
32	1,86	Mujer	,390	270 minutos	Desconocido	Caída de sofá
33	1,89	Varón	,081	60 minutos	Parieto-temporal	Caída de la cama
34	1,98	Varón	,251	180 minutos	Occipital	Caída propia altura
35	1,98	Varón	,159	60 minutos	Parieto-temporal	Desconocido
36	2,04	Varón	,282	300 minutos	Desconocido	Caída desde 2 escalones
37	2,07	Varón	,106	75 minutos	Frontal	Caída propia altura
38	2,16	Mujer	,083	165 minutos	Desconocido	Golpe directo con objeto
39	2,21	Varón	,162	< 3 horas	Desconocido	Desconocido
40	2,27	Varón	,138	120 minutos	Otros	Caída de tobogán (1,5m)
41	2,33	Mujer	,475	45 minutos	Frontal	Caída de columpio
42	2,51	Mujer	,197	80 minutos	Occipital	Caída 120 cm
43	2,83	Mujer	,072	120 minutos	Occipital	Caída de silla
44	2,96	Mujer	,093	30 minutos	Occipital	Caída por escalera
45	3,01	Varón	,184	60 minutos	Parieto-temporal	Golpe directo con objeto
46	3,38	Mujer	,157	3-6 horas	Desconocido	Caída por escalera
47	3,40	Mujer	,104	90 minutos	Parieto-temporal	Caída de la cama
48	3,59	Varón	,204	120 minutos	Frontal	Caída < 1m

	EDAD (Años)	SEXO	S100β (μg/L)	TPO EXTRACCION	LOCALIZACIÓN DEL TCr	MECANISMO TRAUMÁTICO
49	3,77	Varón	,058	20 minutos	Frontal	Caída propia altura
50	3,78	Mujer	,224	240 minutos	Frontal	Desconocido
51	3,82	Mujer	,012	300 minutos	Occipital	Caída propia altura
52	4,12	Varón	,280	285 minutos	Parieto-temporal	Caída kiosco de música (2m)
53	4,15	Mujer	,063	120 minutos	Frontal	Caída de silla
54	4,17	Mujer	2,480	60 minutos	Occipital	Caída por terraplén (3m)
55	4,41	Mujer	,115	90 minutos	Frontal	Golpe directo con objeto
56	4,42	Varón	,159	165 minutos	Occipital	Caída propia altura
57	4,44	Varón	,122	85 minutos	Frontal	Caída propia altura
58	4,57	Varón	,089	180 minutos	Parieto-temporal	Caída propia altura
59	4,59	Varón	,146	225 minutos	Occipital	Caída de tobogán (1,5m)
60	4,86	Varón	,054	240 minutos	Otros	Accidente de tráfico
61	4,89	Varón	,054	120 minutos	Frontal	Caída propia altura
62	5,18	Varón	,184	180 minutos	Frontal	Caída propia altura
63	5,69	Mujer	,124	240 minutos	Frontal	Caída de silla
64	5,78	Varón	,047	270 minutos	Occipital	Caída de la cama
65	5,91	Mujer	,052	180 minutos	Frontal	Caída propia altura
66	6,13	Mujer	,106	Desconocido	Desconocido	Desconocido
67	6,36	Mujer	,093	90 minutos	Occipital	Caída propia altura
68	6,41	Mujer	,102	< 3 horas	Desconocido	Desconocido
69	6,46	Mujer	,254	90 minutos	Occipital	Caída propia altura
70	6,55	Mujer	,080	210 minutos	Parieto-temporal	Caída propia altura
71	6,58	Varón	,048	3-6 horas	Parieto-temporal	Caída propia altura
72	6,65	Varón	,309	120 minutos	Desconocido	Desconocido
73	7,06	Varón	,266	180 minutos	Parieto-temporal	Caída propia altura
74	7,23	Varón	,067	210 minutos	Occipital	Caída propia altura
75	7,43	Varón	,040	90 minutos	Frontal	Caída propia altura
76	7,70	Mujer	,039	240 minutos	Frontal	Golpe directo con objeto
77	7,82	Varón	,214	30 minutos	Occipital	Caída 140 cm
78	8,08	Varón	,060	< 3 horas	Frontal	Caída de la cama
79	8,21	Varón	,035	270 minutos	Desconocido	Golpe directo con objeto
80	8,41	Mujer	,198	120 minutos	Frontal	Caída propia altura
81	8,62	Varón	,054	120 minutos	Occipital	Caída propia altura
82	8,74	Mujer	,062	< 3 horas	Desconocido	Desconocida
83	9,26	Varón	,044	3-6 horas	Desconocido	Caída propia altura
84	10,00	Varón	,159	90 minutos	Otros	Caída de bicicleta
85	10,54	Varón	,135	45 minutos	Occipital	Caída propia altura
86	10,71	Mujer	,478	< 3 horas	Occipital	Caída por escalera
87	10,71	Varón	,098	< 3 horas	Desconocido	Desconocido
88	10,74	Varón	,067	220 minutos	Frontal	Caída por escalera
89	10,99	Mujer	,175	90 minutos	Occipital	Caída propia altura
90	11,34	Varón	,087	90 minutos	Parieto-temporal	Caída propia altura
91	12,15	Mujer	,034	60 minutos	Occipital	Caída propia altura
92	12,67	Mujer	,086	< 3 horas	Desconocido	Desconocida
93	12,80	Varón	,271	90 minutos	Parieto-temporal	Caída propia altura
94	12,98	Varón	,062	60 minutos	Frontal	Golpe directo con objeto
95	13,15	Varón	,085	40 minutos	Occipital	Caída propia altura
96	13,24	Mujer	,038	285 minutos	Desconocido	Caída propia altura
97	13,43	Varón	,491	55 minutos	Parieto-temporal	Accidente de tráfico
98	13,65	Varón	,416	240 minutos	Frontal	Accidente de tráfico
99	13,82	Mujer	,509	200 minutos	Frontal	Caída de bicicleta
100	13,85	Varón	,043	270 minutos	Frontal	Caída de bicicleta

	EDAD (Años)	SEXO	S100 β (μ g/L)	TPO EXTRACCION	LOCALIZACIÓN DEL TCr	MECANISMO TRAUMÁTICO
101	13,87	Varón	,087	< 3 horas	Desconocido	Desconocido
102	13,92	Mujer	,034	70 minutos	Desconocido	Caída propia altura
103	13,96	Varón	,224	30 minutos	Frontal	Golpe directo con objeto

3.2. S100 β SÉRICA Y CLÍNICA ASOCIADA AL TRAUMATISMO CRANEAL

	EDAD (Años)	S100 β (μ g/L)	CEFALEA	VÓMITO	PERD CONC	AMNESIA	CONVULSIÓN	HEMATOMA	OTORRAGIA	HERIDA	EXPL SNC	↓ CONC	GLASGOW
1	0,11	0,487	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
2	0,14	0,509	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
3	0,17	0,273	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
4	0,22	0,229	No valorable	2	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
5	0,22	0,660	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
6	0,26	0,315	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
7	0,31	0,718	No
8	0,48	0,299	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
9	0,55	0,168	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
10	0,55	0,370	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
11	0,60	0,300	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
12	0,61	0,355
13	0,62	0,115	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
14	0,66	0,082	No valorable	2	Dudoso	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
15	0,75	0,641	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
16	0,76	0,181	No valorable	No	No	No valorable	No	.	No	No	Normal	No	15
17	0,81	1,010	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
18	0,84	0,209	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	Sí	.	No	15
19	0,86	0,180	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
20	0,90	0,152	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
21	0,92	0,061	No valorable	3	No	No valorable	No	.	No	No	Normal	No	15
22	0,95	0,129	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
23	1,06	0,146	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
24	1,07	0,206	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
25	1,15	0,209	No valorable	No	No	No valorable	No	No	No	Sí	Normal	No	15
26	1,24	0,197	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
27	1,25	0,172	No	No	No	No valorable	No	No	No	Sí	Normal	No	15
28	1,27	0,300	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
29	1,39	0,150	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
30	1,44	0,157	No valorable	1	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
31	1,55	0,352	No valorable	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
32	1,86	0,390	No	No	Sí	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
33	1,89	0,081	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
34	1,98	0,251	No	1	Sí	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15
35	1,98	0,159	No	No	No	No valorable	No	No	No	No	Normal	No	15

EDAD (Años)	S100β (µg/L)	CEFALEA	VÓMITO	PÉRD CONC	AMNESIA	CONVULSIÓN	HEMATOMA	OTORRAGIA	HERIDA	EXPL. SNC	↓ CONC	GLASGOW
36	2,04	No	1	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
37	2,07	No	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
38	2,16	Sí	No	No	No	No	.	No	No	Normal	No	15
39	2,21
40	2,27	Sí	No	No	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
41	2,33	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
42	2,51	No	3	No	No	No	No	No	No	Normal	No	14
43	2,83	No	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
44	2,96	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
45	3,01	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
46	3,38	No	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
47	3,40	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
48	3,59	Sí	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
49	3,77	Sí	1	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
50	3,78	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Normal	Sí	15
51	3,82	No	2	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
52	4,12	No	No	Dudoso	No	No	Sí	Sí	No	Normal	No	14
53	4,15	Sí	5	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	13
54	4,17	.	1	No	.	Sí	Sí	No	No	Alterada	Sí	.
55	4,41	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
56	4,42	No	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
57	4,44	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
58	4,57	Sí	6	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
59	4,59	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
60	4,86	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
61	4,89	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
62	5,18	No	3	No	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
63	5,69	No	4	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
64	5,78	Sí	1	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
65	5,91	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
66	6,13	15
67	6,36	.	No	Sí	No	No	No	No	No	Normal	No	15
68	6,41	15
69	6,46	Sí	1	Sí	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
70	6,55	Sí	4	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15

	EDAD (Años)	S100β (µg/L)	CEFALEA	VÓMITO	PÉRD CONC	AMNESIA	CONVULSIÓN	HEMATOMA	OTORRAGIA	HERIDA	EXPL SNC	↓ CONC	GLASGOW
71	6,58	0,048	Sí	.	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
72	6,65	0,309
73	7,06	0,266	Sí	2	No	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
74	7,23	0,067	Sí	3	No	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
75	7,43	0,040	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
76	7,70	0,039	Sí	1	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
77	7,82	0,214	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
78	8,08	0,060	No	No	Sí	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
79	8,21	0,035	No	2	No	No	No	No	No	No	Normal	Sí	15
80	8,41	0,198	Sí	No	.	Sí	No	No	No	No	.	No	15
81	8,62	0,054	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí	Normal	No	15
82	8,74	0,062	15
83	9,26	0,044	.	5	No	No	No	No	No	No	Alterada	Sí	15
84	10,00	0,159	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Normal	Sí	15
85	10,54	0,135	.	1	No	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
86	10,71	0,478	No	2	No	No valorable	No	No	No	No	Alterada	Sí	11
87	10,71	0,098	15
88	10,74	0,067	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
89	10,99	0,175	Sí	4	No	No	No	Sí	No	No	Normal	No	15
90	11,34	0,087	Sí	1	Dudoso	Sí	No	Sí	No	No	Normal	No	15
91	12,15	0,034	No	1	Dudoso	No valorable	No	Sí	No	No	Normal	No	15
92	12,67	0,086	15
93	12,80	0,271	Sí	1	.	Sí	No	No	Sí	No	Normal	No	15
94	12,98	0,062	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Normal	No	15
95	13,15	0,085	No	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
96	13,24	0,038	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
97	13,43	0,491	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	No	Normal	No	15
98	13,65	0,416	No valorable	No	Sí	No valorable	No	Sí	Sí	No	Alterada	Sí	3
99	13,82	0,509	Sí	1	Dudoso	Sí	No	Sí	No	Sí	Normal	No	15
100	13,85	0,043	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15
101	13,87	0,087	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Normal	No	15
102	13,92	0,034	No	No	Sí	No	No	.	No	No	Normal	No	15
103	13,96	0,224	No	No	No	No	No	No	No	No	Normal	No	15

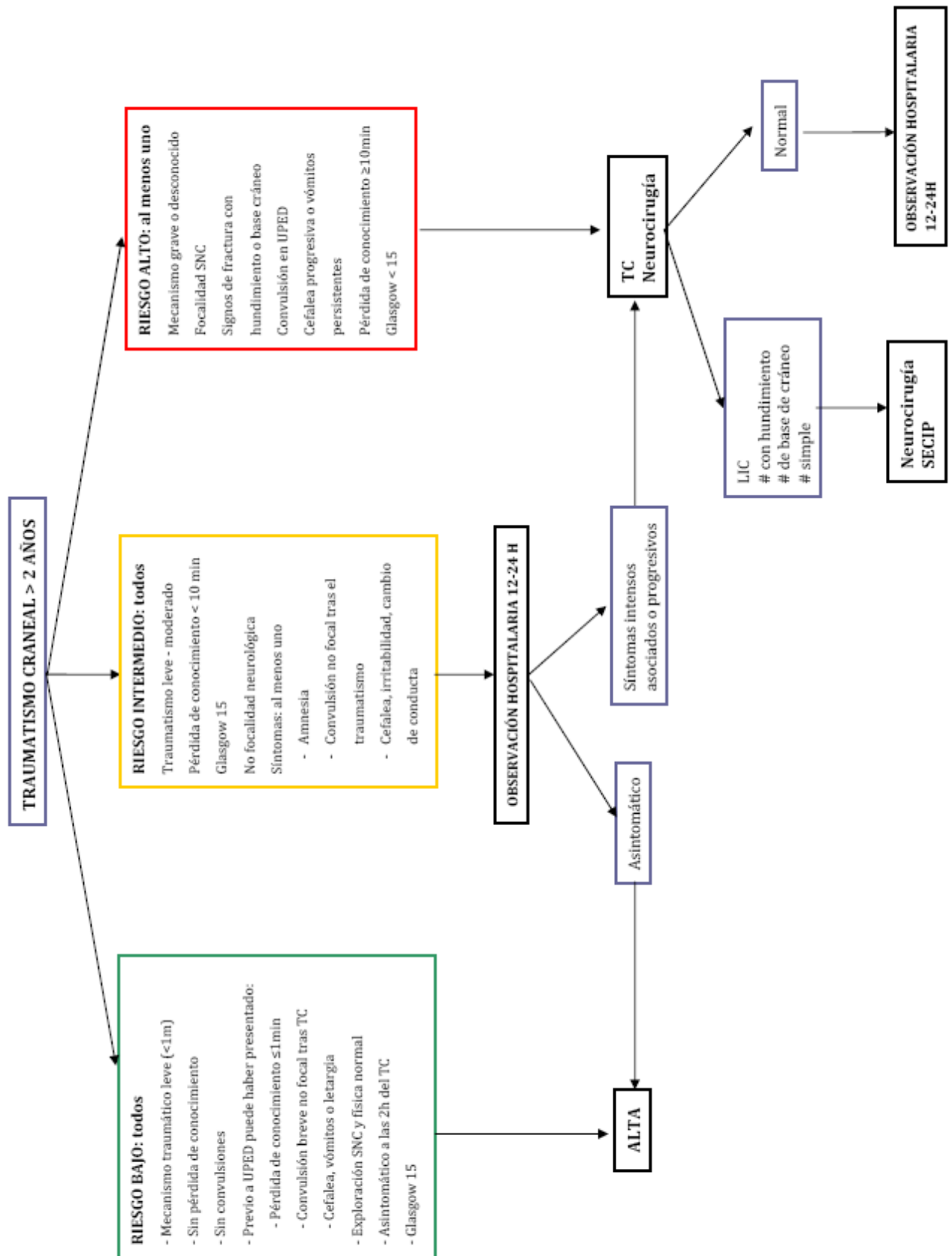
3.3. S100 β SÉRICA Y PRUEBAS DE IMAGEN

	EDAD (Años)	S100 β (μ g/L)	RX CRÁNEO	TC CRANEAL
1	,11	,487	Normal	No
2	,14	,509	Normal	No
3	,17	,273	Normal	No
4	,17	,229	No	No
5	,22	,660	Normal	No
6	,26	,315	Fractura	Normal
7	,31	,718	Normal	No
8	,48	,299	Fractura	No
9	,55	,370	No	No
10	,55	,168	Normal	No
11	,60	,300	Normal	No
12	,61	,355	No	No
13	,62	,115	Normal	No
14	,66	,082	Normal	No
15	,75	,641	Normal	No
16	,76	,181	Fractura	Normal
17	,81	1,010	Fractura	No
18	,84	,209	Fractura	Normal
19	,86	,180	Normal	No
20	,90	,152	Normal	No
21	,92	,061	No	No
22	,95	,129	Normal	No
23	1,06	,146	No	No
24	1,07	,206	No	No
25	1,15	,209	No	No
26	1,24	,197	No	No
27	1,25	,172	No	No
28	1,27	,300	No	No
29	1,39	,150	No	No
30	1,44	,157	No	No
31	1,55	,352	No	No
32	1,86	,390	No	No
33	1,89	,081	No	No
34	1,98	,251	No	No
35	1,98	,159	No	No
36	2,04	,282	Normal	No
37	2,07	,106	No	No
38	2,16	,083	No	No
39	2,21	,162	No	No
40	2,27	,138	No	No
41	2,33	,475	No	No
42	2,51	,197	No	No
43	2,83	,072	No	No
44	2,96	,093	No	No
45	3,01	,184	No	No
46	3,38	,157	No	No
47	3,40	,104	No	No
48	3,59	,204	No	No

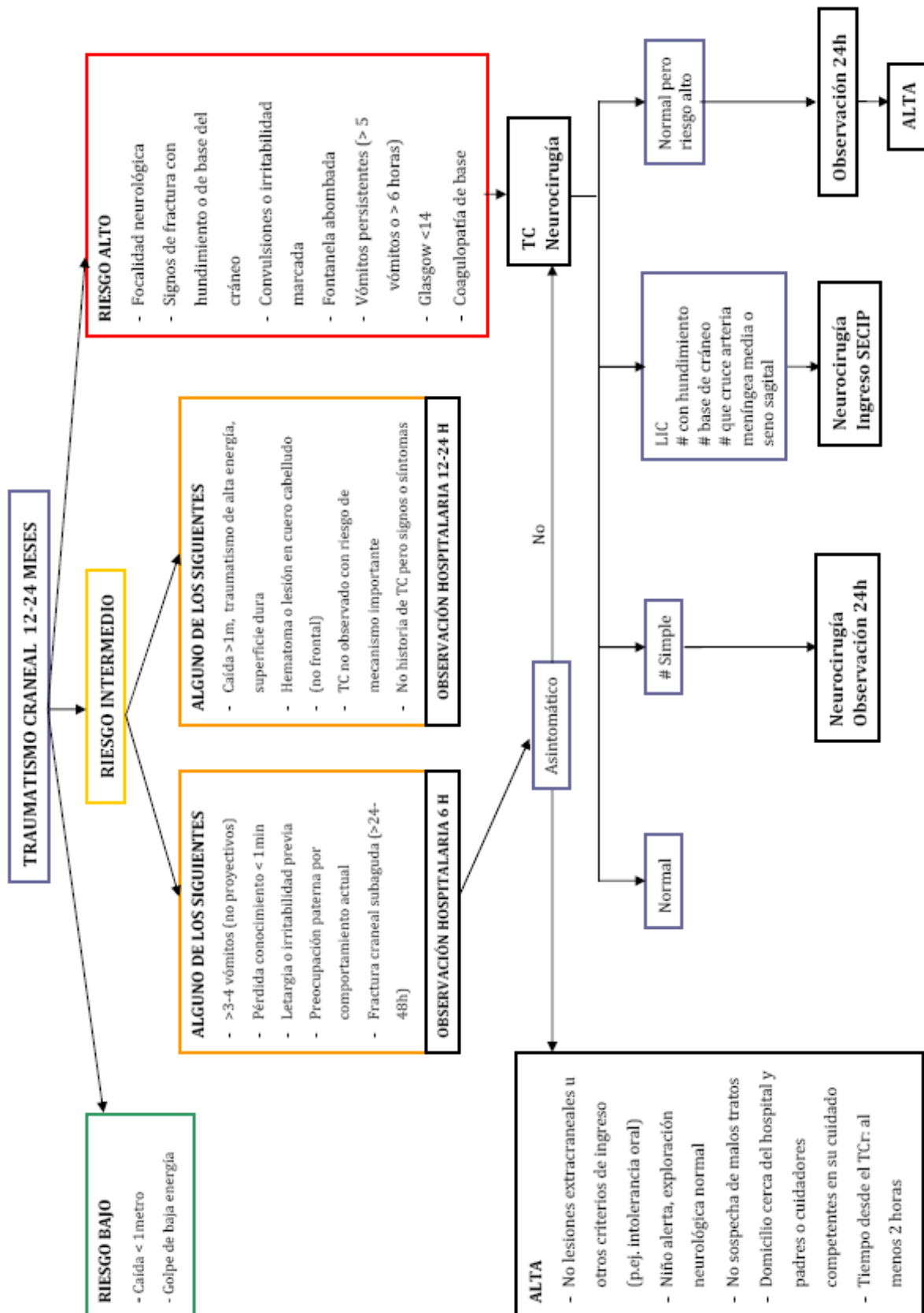
	EDAD (Años)	S100 β (μ g/L)	RX CRÁNEO	TC CRANEAL
49	3,77	,058	No	No
50	3,78	,224	No	No
51	3,82	,012	Normal	No
52	4,12	,280	No	Normal
53	4,15	,063	No	Normal
54	4,17	2,480	No	Alterado
55	4,41	,115	No	No
56	4,42	,159	Normal	No
57	4,44	,122	No	No
58	4,57	,089	No	No
59	4,59	,146	Fractura	No
60	4,86	,054	No	Normal
61	4,89	,054	No	No
62	5,18	,184	No	No
63	5,69	,124	No	No
64	5,78	,047	No	No
65	5,91	,052	No	No
66	6,13	,106	No	No
67	6,36	,093	No	No
68	6,41	,102	No	No
69	6,46	,254	No	Normal
70	6,55	,080	Normal	Normal
71	6,58	,048	No	Normal
72	6,65	,309	No	No
73	7,06	,266	Fractura	No
74	7,23	,067	No	Normal
75	7,43	,040	No	No
76	7,70	,039	No	No
77	7,82	,214	No	No
78	8,08	,060	No	No
79	8,21	,035	No	Normal
80	8,41	,198	No	Normal
81	8,62	,054	No	No
82	8,74	,062	No	No
83	9,26	,044	No	Alterado
84	10,00	,159	No	No
85	10,54	,135	No	No
86	10,71	,478	No	Normal
87	10,71	,098	No	Normal
88	10,74	,067	No	No
89	10,99	,175	No	No
90	11,34	,087	Normal	No
91	12,15	,034	No	No
92	12,67	,086	No	No
93	12,80	,271	No	Alterado
94	12,98	,062	No	No
95	13,15	,085	No	No
96	13,24	,038	No	No

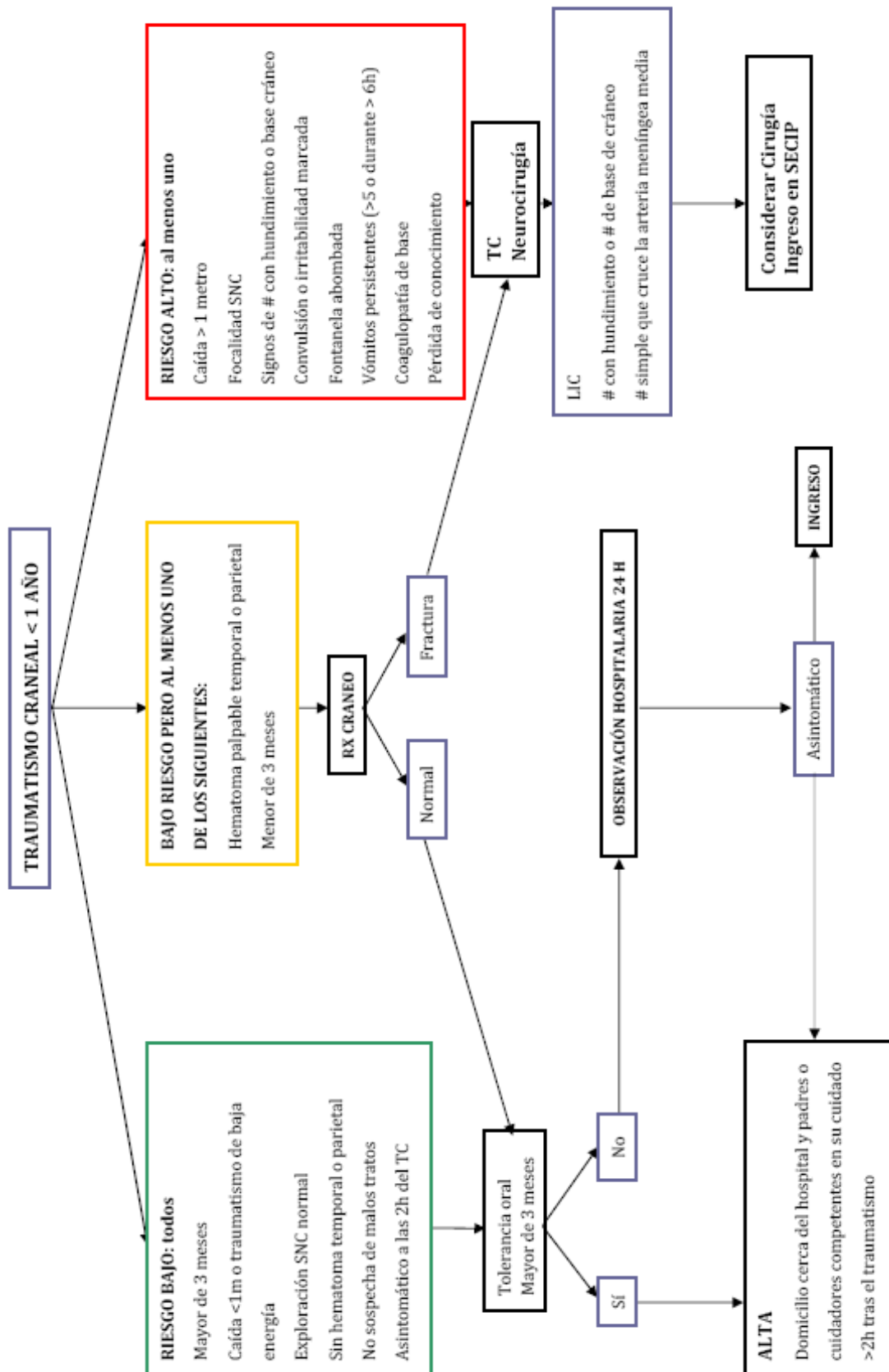
	EDAD (Años)	S100 β ($\mu\text{g/L}$)	RX CRÁNEO	TC CRANEAL
97	13,43	,491	No	Normal
98	13,65	,416	No	Alterado
99	13,82	,509	No	No
100	13,85	,043	No	No
101	13,87	,087	No	No
102	13,92	,034	No	No
103	13,96	,224	Normal	No

4. PROTOCOLOS DE MANEJO DEL TRAUMATISMO CRANEAL POR GRUPOS DE EDAD



#: Fractura





5. ESCALA PCPC

Puntuación	Categoría	Escala PCPC	Escala POPC
1	Normal	Normal para su edad Acude a la escuela en el curso que le corresponde	Actividades apropiadas para su edad Si hay problemas médicos o físicos, no interfieren con dichas actividades
2	Leve	Consciente, alerta y capaz de interactuar al nivel apropiado a su edad Acude a la escuela pero a un nivel inferior a su edad Posibilidad de un déficit neurológico leve (p. ej., trastorno convulsivo)	Problemas físicos o médicos crónicos menores, que son compatibles con la vida normal
3	Moderada	Consciente Función por debajo de su edad Enfermedad neurológica no controlada y que limita mucho sus actividades Suficiente función cerebral para realizar actividades de la vida diaria de modo independiente Déficit de aprendizaje y/o necesidad de clase de educación especial	Las condiciones médicas y físicas son limitantes Los preescolares no pueden realizar la mayor parte de las actividades diarias apropiadas para su edad Los escolares pueden realizar dichas actividades pero de forma limitada
4	Grave	Consciente Dependiente de otros para la vida diaria, debido a la alteración de la función cerebral Incapaz de acudir a la escuela	Los preescolares no pueden realizar las actividades diarias correspondientes a su edad Los escolares son dependientes de otras personas para la mayor parte de las actividades diarias
5	Coma o estado vegetativo persistente	Cualquier grado de coma Ausencia de respuesta cerebral y de signos de función de la corteza Posibilidad de alguna respuesta refleja, apertura espontánea de los ojos y ciclos sueño-vigilia	Coma/estado vegetativo persistente
6	Muerte cerebral	Signos de muerte cerebral	Muerte

PCPC: *Pediatric Cerebral Performance Category*; POPC: *Pediatric Oxenill Performance Category*.

Tomado de Rivas Pumar et al. Consecuencias a largo plazo de los traumatismos pediátricos que precisaron cuidados intensivos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(1):4-10.