

ORIGINAL

## Valores de referencia de la proteína S100 $\beta$ en población pediátrica



M. Arroyo Hernández<sup>a,\*</sup>, J. Rodríguez Suárez<sup>b</sup> y F. Álvarez Menéndez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

<sup>b</sup> Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>c</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Área de Gestión Clínica Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 1 de abril de 2015; aceptado el 15 de julio de 2015

Disponible en Internet el 14 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Proteína S100 $\beta$ ;  
Valores de referencia;  
Niños

### Resumen

**Introducción:** La proteína S100 $\beta$  se ha propuesto como posible biomarcador en patología neurológica, tanto crónica como aguda. Los valores normales de esta proteína están bien definidos en adultos, no así en niños, en los que los valores séricos parecen variar con la edad. Nuestro objetivo es describir valores de referencia de S100 $\beta$  sérica en niños de 0 a 14 años.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en 257 niños sanos. Se establecieron 3 grupos por edad (menores de 12 meses, de 12 a 24 meses y mayores de 24 meses).

**Resultados:** Se incluyó a 179 niños y 78 niñas. La edad media  $\pm$  DE fue de  $5,5 \pm 3,75$  años. La concentración sérica media de la proteína S100 $\beta$  en todo el grupo fue  $0,156$  ( $0,140$ - $0,172$ )  $\mu\text{g/l}$ . En los menores de 12 meses, la concentración sérica de S100 $\beta$  fue de  $0,350$  ( $0,280$ - $0,421$ )  $\mu\text{g/l}$ ;  $0,165$  ( $0,139$ - $0,190$ )  $\mu\text{g/l}$  en el grupo entre 12 y 24 meses y  $0,121$  ( $0,109$ - $0,133$ )  $\mu\text{g/l}$  en el grupo de niños mayores de 24 meses. Se observó una relación inversa entre la edad y la concentración sérica de S100 $\beta$ , que desciende conforme se incrementa la edad. No se observaron diferencias en cuanto al sexo.

**Conclusiones:** La concentración de S100 $\beta$  permanece estable a partir de los 2 años de edad, siendo posible establecer unos valores de referencia de S100 $\beta$  para mayores de 2 años. En los 2 primeros años de vida, la concentración de S100 $\beta$  sérica es más elevada cuanto menor es la edad del niño. No se observan diferencias en el valor de S100 $\beta$  sérica entre ambos sexos.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mireiaah@yahoo.es](mailto:mireiaah@yahoo.es) (M. Arroyo Hernández).

**KEYWORDS**

Protein S100 $\beta$ ;  
Reference values;  
Children

**Serum S100 $\beta$  protein reference values in a paediatric population****Abstract**

*Introduction:* S100 $\beta$  protein has been proposed as a potential biomarker for both chronic and acute neurological disorders. Reference values of this protein are well defined in adults but not in children, in whom serum levels appear to vary with age. Reference values for serum S100 $\beta$  in children from 0 to 14 years are presented.

*Materials and methods:* A prospective study was conducted on 257 healthy children, who were divided into three age groups (under 12 months, 12 to 24 months and over 24 months).

*Results:* The study included 179 boys and 78 girls, with a mean age of 5.5 (3.75) years. The mean serum concentration of protein S100 $\beta$  was 0.156 (0.140-0.172)  $\mu\text{g/l}$ . In children under 12 months, serum S100 $\beta$  concentration was 0.350 (0.280-0.421)  $\mu\text{g/l}$ ; 0.165 (0.139-0.190)  $\mu\text{g/l}$  in the group between 12 and 24 months and 0.121 (0.109-0.133)  $\mu\text{g/l}$  in children older than 24 months. An inverse relationship was observed between age and serum S100 $\beta$ , which declines as age increases. No differences were observed between sexes.

*Conclusions:* The concentration of S100 $\beta$  remains stable after two years of age, being possible to establish a baseline of S100 $\beta$  for over two years. During the first two years of life, S100 $\beta$  serum concentration is higher, the lower the age of the child. No differences in serum S100 $\beta$  levels between sexes are observed.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El empleo de biomarcadores se ha mostrado útil en el manejo de distintas patologías. Los datos en población pediátrica suelen ser escasos debido a las limitaciones en la realización de estudios de investigación. Por ello, el comportamiento de los distintos biomarcadores, estudiados inicialmente en adultos, suele extrapolarse a los niños, como ha ocurrido con la proteína S100 $\beta$ . Esta proteína, localizada fundamentalmente en la astrogliá y en las células de Schwann<sup>1</sup>, es secretada por los astrocitos como una citocina con efecto neurotrófico y gliotrófico<sup>2-4</sup>. En condiciones normales, se detecta en concentraciones mínimas en sangre periférica. Su vida media es de 25 min-2 h<sup>5-8</sup>. Es una proteína de interés en patología neurológica aguda, como el traumatismo craneal o la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. En el manejo del traumatismo craneal se han propuesto estrategias diagnósticas alternativas a la tomografía craneal basada en biomarcadores<sup>9,10</sup>.

En adultos sanos se han descrito valores de S100 $\beta$  sérica entre 0,02-0,05  $\mu\text{g/dl}$ <sup>11-14</sup>. Estos valores no resultan aplicables a niños, ya que los niveles séricos de S100 $\beta$  parecen variar con la edad<sup>1,3,15</sup>, siendo más elevados en los primeros 3 años de vida<sup>16</sup>. Además, las concentraciones séricas de S100 $\beta$  varían según el método de determinación utilizado<sup>17</sup>. Todos estos aspectos dificultan el establecimiento de unos valores de referencia en niños que, sin embargo, son imprescindibles para poder utilizar esta proteína en diferentes supuestos diagnósticos y pronósticos.

Por ello, el objetivo del presente estudio es determinar las concentraciones séricas de S100 $\beta$  en niños sanos desde el nacimiento hasta los 14 años de edad en nuestro medio (Hospital Universitario Central de Asturias).

**Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, de carácter prospectivo y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional, en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), entre junio del 2008 y mayo del 2010. Se obtuvo un consentimiento informado firmado por los padres o tutores de todos los niños incluidos en el estudio.

Se recogieron muestras de sangre en niños sanos de 0 a 14 años dentro del estudio preoperatorio para intervenciones menores. Junto a estas muestras, se incluyeron muestras de sangre de niños atendidos en Urgencias de Pediatría, a los que se extrajo sangre por distintos procesos. Fueron excluidas del estudio aquellas muestras procedentes de niños con patologías que pueden elevar la concentración sérica de S100 $\beta$ , tales como la afectación aguda o crónica del sistema nervioso central (SNC), fracturas óseas, síndrome de Down, insuficiencia renal, retraso del desarrollo y las muestras de los niños que habían tenido una crisis febril en la semana previa a la extracción de la sangre.

Se establecieron 3 grupos de edad: menores de 12 meses, entre 12 y 24 meses y mayores de 24 meses.

Todas las muestras fueron recogidas en tubos sin anti-coagulante y enviadas al Servicio de Bioquímica Clínica (Laboratorio de Medicina) del HUCA. Se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min (Labofuge 400R; Heraeus, Boadilla, España). A continuación, se separó el suero y se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. La cuantificación de la proteína S100 $\beta$  se realizó en muestras de suero mediante tecnología de quimioluminiscencia en un analizador Cobas e-601 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), que utiliza una técnica sándwich compuesta por 2 incubaciones y con un tiempo total de 18 min. Cada determinación se realizó 2 veces, según la recomendación del fabricante, siendo el límite

inferior de detección de  $0,005 \mu\text{g/l}$  y el coeficiente de variabilidad de la técnica  $< 2\%$ .

## Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 18 (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.). Los datos se expresan en medias  $\pm$  desviación estándar (DE), medianas y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se determinó la normalidad de los datos en base al análisis de los gráficos Q-Q. Por ello, las diferencias entre grupos se analizaron mediante el estadístico t de Student en el caso de comparaciones entre 2 grupos, así como a través del análisis de varianza multifactorial (Anova factorial), y posterior análisis post hoc HSD Tukey, para aquellas comparaciones con más de 2 grupos. Se consideró significativa una probabilidad inferior a 0,05.

## Resultados

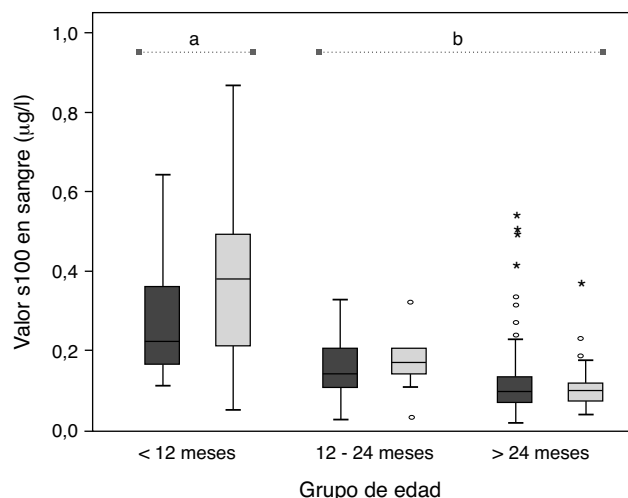
Se incluyó en el estudio a 257 pacientes, de los cuales 179 fueron niños (69,7%) y 78 niñas (30,4%). Más de la mitad de las muestras (67,3%) procedían de estudios preoperatorios.

La edad media  $\pm$  DE de los niños fue de  $5,5 \pm 3,75$  años, siendo la mediana de 4,76 años. En las niñas, la edad media fue de  $4,61 \pm 4,19$  años y la mediana de 3,40 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre niños y niñas (t de Student,  $p=0,096$ ). El 26,8% de los niños eran menores de 2 años.

La concentración sérica media de la proteína S100 $\beta$  en el conjunto del grupo fue de  $0,156 (0,140-0,172) \mu\text{g/l}$ . Por grupos de edad, fue  $0,350 (0,280-0,421) \mu\text{g/l}$  en los niños menores de 12 meses;  $0,165 (0,139-0,190) \mu\text{g/l}$  en el grupo entre 12 y 24 meses y  $0,121 (0,109-0,133) \mu\text{g/l}$  en el grupo de niños mayores de 24 meses.

Teniendo en cuenta el sexo de los pacientes, la concentración fue significativamente superior en las niñas ( $0,191 [0,153-0,230] \mu\text{g/l}$ ) que en los niños ( $0,141 [0,126-1,156] \mu\text{g/l}$ ) (t de Student,  $p=0,018$ ). Al analizar por grupos de edad, las diferencias entre ambos sexos no fueron significativas ( $p=0,137$ ,  $p=0,690$  y  $p=0,129$ , respectivamente).

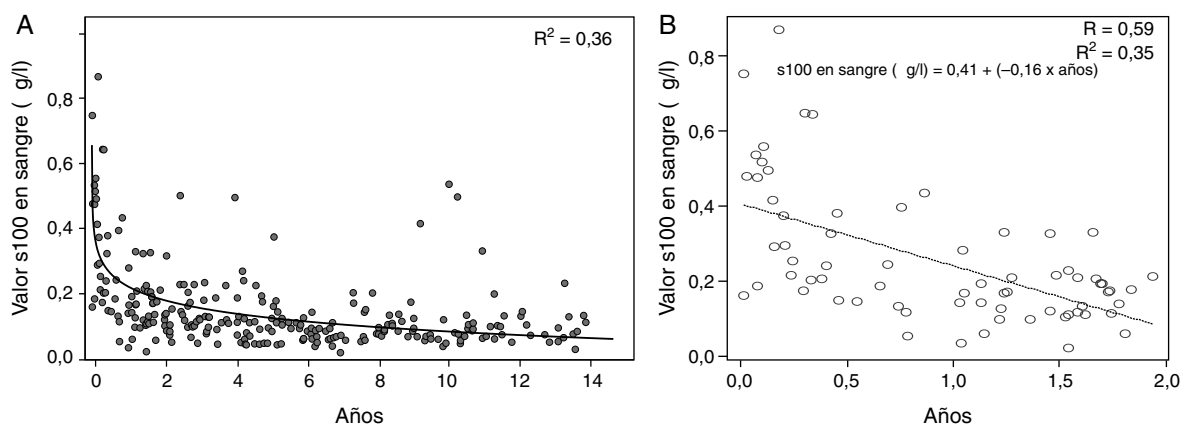
En el análisis de varianza multifactorial los grupos definidos por el factor edad presentaron unas concentraciones



**Figura 1** Concentraciones de la proteína S100 $\beta$  sérica en función de la edad. Los resultados se muestran también desglosados por sexos (gris oscuro para varones y gris claro para mujeres). Los grupos de edad entre los que se observan diferencias significativas vienen representados por las letras «a» (< 12 meses) y «b» (12-24 meses y > 24 meses).

medias en sangre de proteína S100 $\beta$  significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ), mientras que las concentraciones medias de la proteína de los grupos establecidos por el factor sexo no difieren ( $p=0,141$ ). El efecto de la interacción entre ambos factores fue significativo ( $p=0,017$ ), lo cual indica que las diferencias en la concentración de la proteína observadas entre los distintos grupos de edad no son las mismas en ambos sexos. En mujeres los valores séricos de S100 $\beta$  parecen más elevadas que en varones (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas) sobre todo en el grupo de menor edad. En relación con las diferencias observadas entre los grupos de edad, el análisis post hoc mostró que la concentración de la proteína fue significativamente más elevada en el grupo de individuos menores de 12 meses que en los otros 2 grupos (fig. 1).

Los percentiles e IC del 95% fueron calculados para estos 3 grupos (tabla 1). En el grupo de menores de un año y



**Figura 2** A) Análisis de regresión: estimación curvilínea logarítmica realizada para el conjunto de todos los datos. Se muestra en la figura el ajuste del modelo ( $R^2$ ). B) Análisis de regresión lineal realizado para los datos procedentes de los pacientes de hasta 2 años. Se muestra en la figura el ajuste del modelo ( $R^2$  y  $R$ ) y la ecuación de regresión lineal.

**Tabla 1** Concentraciones de S100 $\beta$  sérica en los 3 grupos de edad considerados en el estudio, expresadas como media e intervalo de confianza (IC) del 95%

Percentil	Concentración de proteína S100 $\beta$ $\mu$ g/l (IC del 95%)		
	Menores de 12 meses (n = 33)	12-24 meses (n = 36)	Mayores de 24 meses (n = 188)
2,5	0,076	0,030	0,043 (0,027-0,048)
5	0,119	0,043	0,048 (0,041-0,051)
10	0,145	0,066 (0,025-0,111)	0,053 (0,049-0,060)
25	0,187 (0,148-0,244)	0,113 (0,087-0,138)	0,071 (0,064-0,078)
50	0,296 (0,209-0,428)	0,168 (0,127-0,193)	0,100 (0,093-0,107)
75	0,483 (0,383-0,630)	0,209 (0,175-0,244)	0,135 (0,125-0,148)
90	0,645	0,276	0,206 (0,178-0,236)
95	0,734	0,328	0,246 (0,228-0,456)
97,5	0,830	0,331	0,410 (0,249-0,520)

en el grupo entre 1 y 2 años no fue posible calcular el IC del 95% para todos los percentiles por el tamaño de la muestra.

En el análisis de regresión se observó una relación inversa entre la edad y la concentración sérica de proteína, que desciende conforme se incrementa la edad, siendo este descenso más acusado en los primeros años de vida. El análisis específico de la concentración de la proteína en pacientes de hasta 2 años muestra una relación lineal entre la concentración y la edad, siendo el modelo obtenido significativo (Anova,  $p < 0,001$ ) (fig. 2).

## Discusión

En los últimos años, existe un interés creciente por el uso de biomarcadores en distintas patologías y procesos biológicos siendo necesario que su determinación sea fácil, rápida y económica, así como conocer los valores normales de dichas proteínas en la población de estudio y su comportamiento en la patología en la que se quiere aplicar. En relación con la patología del SNC no disponemos aún de biomarcadores con una adecuada sensibilidad y especificidad. La proteína S100 $\beta$  puede tener un valor potencial en Pediatría para ser utilizada como biomarcador en diferentes fluidos biológicos como sangre periférica, de cordón umbilical, orina, líquido cefalorraquídeo, etc.

La investigación clínica con niños encuentra a menudo dificultades desde el punto de vista ético y legal, limitando el número de pacientes incluidos en los estudios. 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.

Este estudio, según nuestro conocimiento, es el primero realizado en España sobre concentraciones de S100 $\beta$  en pacientes pediátricos sanos, de ahí el gran interés de disponer de datos propios sobre el comportamiento de esta proteína en nuestro medio y con nuestro método de determinación (quimioluminiscencia).

Se utilizaron fundamentalmente muestras procedentes de estudios preoperatorios para intervenciones menores incluyéndose además muestras procedentes de niños con otros procesos (el grupo más numeroso pertenecía a niños con fiebre sin foco) y se observó que esta circunstancia no influía en los niveles de S100 $\beta$  séricos ni tampoco la presencia de bilirrubina en sangre, corroborando así lo descrito por Kleindienst et al. en adultos<sup>18</sup>.

Los primeros estudios con pacientes pediátricos no describían la posible influencia de la edad, pero se observó que las concentraciones eran más elevadas que en adultos. El estudio de Gazzolo et al. fue el primero en mostrar datos de pacientes pediátricos según la edad<sup>2</sup>. Así, en neonatos sanos los niveles descritos de S100 $\beta$  sérica son más elevados, disminuyendo posteriormente con la edad<sup>3,19</sup>. También se observan concentraciones de S100 $\beta$  más elevadas en neonatos de menor edad gestacional en otros fluidos biológicos<sup>20,21</sup>. La variación de la concentración sérica de esta proteína entre los primeros meses de la vida y las edades posteriores podría deberse a diferencias en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la circulación cerebral, así como al papel funcional de la proteína, describiéndose una disminución progresiva de la concentración de S100 $\beta$  sérica. Este descenso podría reflejar una menor liberación de este factor trófico en una etapa más avanzada de maduración cerebral. Se describe además un posible incremento de la proteína S100 $\beta$  sérica desde los 7 años en adelante, en posible relación con el crecimiento en altura y con mayor elongación nerviosa<sup>2,15</sup>, hecho no observado en nuestra muestra. Esta hipótesis está basada en la presencia de S100 $\beta$  en los nervios periféricos y su acción estimulante del crecimiento de las dendritas<sup>2</sup>.

En estudios previos sobre concentraciones séricas de S100 $\beta$  en niños, se observa una escasez de datos sobre los primeros años de vida, siendo frecuente que el grupo de niños de menor edad sea el menos representado<sup>3</sup> o bien no se describa el número de niños incluido en cada subgrupo de edad<sup>1</sup>, con la excepción del estudio realizado por Bouvier<sup>16</sup>. Posiblemente, esto sea debido a la dificultad de obtener muestras en este subgrupo de edad. Por ello, consideramos que este estudio con 69 niños en este rango de edad, proporciona datos muy interesantes para conocer el comportamiento de la proteína S100 $\beta$  en este grupo etario.

Observamos además la existencia de una relación inversa entre la concentración de S100 $\beta$  sérica y la edad, descrita previamente<sup>2</sup>, de forma que las concentraciones de S100 $\beta$  sérica son significativamente más elevadas en los 2 primeros años de vida, disminuyendo fundamentalmente a partir del año de vida hasta alcanzar un valor medio estable en todos los tramos de edad posteriores.

Se han propuesto distintas agrupaciones por edad y en los últimos años se han descrito valores de referencia de S100 $\beta$  sérica en niños mayores y menores de 3 años con valores medios de S100 $\beta$  similares al encontrado en nuestra muestra<sup>9,16,22</sup>. Las diferencias observadas entre los distintos trabajos que utilizan un método de determinación electroquimioluminiscente probablemente son debidas a la distinta distribución por edad de los niños incluidos. Según nuestros datos, la concentración sérica de S100 $\beta$  parece estable a partir de los 2 años de edad, con valores similares a los descritos en adultos<sup>9,22,23</sup> de forma que podrían describirse unos valores de referencia para todos los niños mayores de 2 años de edad, siendo la concentración media de S100 $\beta$  sérica en este grupo 0,120  $\mu$ g/l (0,083) con un P50 de 0,100  $\mu$ g/l. En menores de 3 años, en una muestra de 186 niños, Bouvier propone agrupar los valores de referencia en subgrupos de edad (0-3 meses, 4-9 meses, 10-24 meses, 25-36 meses) sin encontrar diferencias significativas entre los distintos grupos<sup>16</sup>. Aunque es posible, efectivamente, que existan diferencias en la concentración sérica de S100 $\beta$  en los primeros meses de vida, estas agrupaciones nos parecen poco prácticas. En nuestra muestra identificamos 2 subgrupos de edad entre los menores de 2 años, con diferencias significativas entre ellos ( $p < 0,001$ ). Proponemos por ello valores de referencia para niños menores de un año, para niños entre 1 y 2 años y valores de referencia en niños mayores de 2 años. Como uno de los posibles usos clínicos de la proteína S100 $\beta$  sería su empleo en el manejo de niños con traumatismo craneal, esta agrupación por edad coincidiría con la propuesta para el manejo de esta patología<sup>24,25</sup>.

Gazzolo et al. describieron concentraciones de S100 $\beta$  más elevadas en mujeres<sup>21</sup>, atribuyéndolo al diferente patrón de maduración cerebral en ambos sexos, tanto en la vida intrauterina como en la edad adulta<sup>2</sup> sin poder descartar además la posible interacción de las hormonas sexuales con S100 $\beta$ . Sin embargo, estudios posteriores no observaron estas diferencias en niños sanos<sup>3,26</sup>. En nuestra muestra, al comparar el valor de S100 $\beta$  entre varones y mujeres por grupos de edad (para evitar el sesgo que podría suponer la distinta distribución por edad), no se observan diferencias significativas en la concentración sérica de esta proteína. Sin embargo, en el grupo de menor edad, el valor de S100 $\beta$  sérica parece más elevado en mujeres.

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

### 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 niños menores de 2 años es pequeño.

### Conclusiones

En una muestra de niños sanos en los que se analizaron los valores de S100 $\beta$  sérica se observó que:

1. La concentración de S100 $\beta$  permanece estable a partir de los 2 años de edad, siendo posible establecer unos valores de referencia de S100 $\beta$  para mayores de 2 años.
2. En los 2 primeros años de vida, la concentración de S100 $\beta$  sérica es más elevada cuanto menor es la edad del niño.
3. No se observan diferencias en el valor de S100 $\beta$  sérica entre ambos sexos.

### Financiación

XI Convocatoria de ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiología en Pediatría de la Fundación Ernesto Sánchez-Villares (2008). Presupuesto concedido: 2.500 euros.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A la Fundación Ernesto Sánchez Villares, por la concesión de una beca dotada con 2.500 euros en la XI Convocatoria de Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría (2008) para el trabajo titulado: «Utilidad de la proteína S-100 beta en el estudio de los traumatismos craneoencefálicos leves en una población pediátrica».

A Roche Diagnostics, por su colaboración desinteresada para la realización de este trabajo.

### Bibliografía

1. 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;31:939-45.
2. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M, Marchese N, Lituanica M, Mangraviti S, et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: Age- and sex-related changes. *Clin Chem.* 2003;49:967-70.
3. 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.
4. Donato R. S100: 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.
5. Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008;12:198-204.
6. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: A tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002;48:2097-104.
7. Undén J, Bellner J, Eneroth M, Alling C, Ingebriksen T, Romner B. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury. *J Trauma.* 2005;58:59-61.
8. Blomquist S, Johnsson P, Lührs 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;11:699–703.
9. 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;98:1607–12.
  10. Morochovic R, Rácz O, Kitka M, Pingrová S, Cibur P, Tomková D, et al. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol*. 2009;16:1112–7.
  11. Anderson R, Hansson L, Nilsson O, Dijlai-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001;48:1255–60.
  12. De Kruijk J, Leffers P, Menheere P, Meerhoff S, Twijnstra A. S-100B and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients. A comparison with health controls. *Acta Neurol Scand*. 2001;103:175–9.
  13. 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;61:41–6.
  14. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100 $\beta$  protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem*. 1998;44:1056–8.
  15. 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;4:339–44.
  16. Bouvier D, Castellani C, Fournier M, Dauphin J, Ughetto S, Breton M, et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clin Biochem*. 2011;44(10–11):927–9.
  17. 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;46:1025–9.
  18. 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.
  19. 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;89:553–5.
  20. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Gandullia E, Michetti F. S100B protein concentrations in urine are correlated with gestational age in healthy preterm and term newborns. *Clin Chem*. 2001;47:1132–3.
  21. 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;46:998–1000.
  22. 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;46:1296–9.
  23. 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;19:1405–9.
  24. Manrique Martínez I, Alcalá Minagorri P. Manejo del traumatismo craneal pediátrico [consultado 6 Jun 2015]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/manejo\\_del\\_traumatismo\\_craneal\\_pediatico.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/manejo_del_traumatismo_craneal_pediatico.pdf)
  25. Gruskin K, Schutzman S. Head trauma in children younger than 2 years: Are there predictors for complications? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:15–20.
  26. 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.