

Valor pronóstico y discriminatorio de la IL-6 en niños con Meningitis

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "ELISEO NOEL CAAMAÑO". MATANZAS.
Revista Médica Electrónica 2008;30(3)

Valor pronóstico y discriminatorio de la IL-6 en niños con Meningitis
Predictive and discriminating value of IL- 6 in children with Meningitis.

AUTORES

[Dr.Amaury Noda Albelo \(1\)](#)

Dr.Manuel Jesús Araña Rozaimé (2)

Dr.Arturo Vidal Tallet (3)

Dra. Xiomara Casal Menéndez (4)

Dr. Boris L Rodríguez Ramos (5)

(1) Especialista de I Grado en Inmunología Clínica. MSc en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Profesor Instructor.

(2) Especialista II Grado Inmunología .Doctor en Ciencias Médicas.

(3) Especialista de II Grado en Pediatría. MSc de la Educación Superior. Profesora Auxiliar.

(4) Especialista II Grado en Microbiología. Profesor Asistente.

(5) Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.

RESUMEN

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Se determinó la concentración de IL6 en el líquido cefalorraquídeo y el suero con el uso de un ensayo tipo ELISA. Nuestros resultados muestran que este mediador alcanza concentraciones significativamente superiores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes portadores de meningitis bacteriana. Teniendo en cuenta estas observaciones, la IL-6 dosificada en líquido cefalorraquídeo pudiera ser una variable discriminatoria en la meningitis.

DeCS:

MENINGITIS BACTERIANA/inmunología

MENINGITIS ASÉPTICA/inmunología

INTERLEUCINA-6/líquido cefalorraquídeo

INTERLEUCINA-6/sangre

PRUEBA ELISA/métodos

UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO

URGENCIAS MÉDICAS

TIEMPO DE INTERNACIÓN

HUMANOS

NIÑO

INTRODUCCIÓN

La meningitis es la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el espacio subaracnoideo con participación de las células leptomeníngeas ante agresiones que pueden ser de naturaleza infecciosa, química (contrastes, medicamentos), tumoral (meningitis carcinomatosa) o autoinmune (vasculitis). Las manifestaciones clínicas fundamentales son: cefalea, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. A pesar de los grandes avances conseguidos con el tratamiento antimicrobiano y en las medidas de soporte del niño gravemente enfermo, la meningitis sigue presentando una elevada morbilidad y mortalidad. Esto se debe fundamentalmente a complicaciones neurológicas secundarias a la meningitis bacteriana, como por ejemplo: hidrocefalia, isquemia cerebral, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal. Esta razón ha impulsado, a lo largo de los últimos 15 años, una intensa investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cerebral asociada a la meningitis (3). Es evidente que los mecanismos de defensa del Sistema Nervioso Central (SNC) son relativamente ineficaces en erradicar la mayoría de los patógenos meníngeos y, además, los resultados obtenidos en estos estudios subrayan que el daño cerebral, se debe fundamentalmente a la puesta en marcha de la maquinaria de defensa del organismo, en especial la respuesta inflamatoria contra el patógeno en el espacio subaracnoideo (4). La disfunción cerebral asociada a meningitis es determinada, fundamentalmente, por la complicada red de interacciones entre el sistema inmune, las células del sistema nervioso central, los vasos sanguíneos y muy diversos factores solubles como citoquinas, quimioquinas, enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y óxido nítrico.

Las principales citoquinas implicadas en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en la meningitis son la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa, el tumor necrosis factor (TNF- α) (5-7). Algunos autores reportan diferencias significativas en cuanto a la concentración de esta última citoquina, así como de su receptor soluble en la fase aguda de meningitis de etiología bacteriana y proponen que su concentración en el líquido cefalorraquídeo tiene valor discriminatorio (8). Otros autores han encontrado diferencias significativas en este mismo sentido en cuanto a las concentraciones de IL-1 e IL-6 (9). También se han informado niveles elevados de nitritos, un marcador de la producción de óxido nítrico, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes portadores de meningitis (10-11). La compleja red regulatoria citoquinal desencadena a su vez la inducción de otro grupo de proteínas que han sido relacionadas con la respuesta temprana del hospedero a la infección, las denominadas proteínas de fase aguda. Entre ellas la proteína C reactiva se ha vinculado con la severidad de la infección (12) y en el caso de la meningitis, algunos autores han descrito que aunque su aumento no es específico de la meningitis bacteriana sus niveles séricos pueden ser un indicador de utilidad en el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. (13)

En conjunto, los factores microbianos, las citocinas y otros mediadores inflamatorios producidos a nivel local y sistémico, que median en gran medida el daño meníngeo de modo directo, así como los profundos cambios en la homeostasis que ellos desencadenan con traducción metabólica, humoral, nutricional y fisiológica, orquestan el cuadro sindrómico individual y favorecen o complican el control de la infección meníngea. La valoración integral de esta compleja respuesta a partir de la definición de marcadores relevantes pudiera contribuir a la precisión en el diagnóstico temprano de la meningitis, a su pronóstico y a la orientación y seguimiento de la terapéutica. Por ello es de importancia revelar cuáles de estos parámetros pueden enriquecer la evaluación clínica tradicional, establecer eventos claves en la fisiopatología de la meningitis o identificar posibles dianas de intervención terapéutica.

En el presente trabajo se exploró el comportamiento de IL-6 y su asociación con la respuesta inflamatoria local y sistémica en pacientes pediátricos con meningitis aséptica y bacteriana. La descripción del comportamiento de esta variable en líquido cefalorraquídeo y suero de los pacientes en el momento del diagnóstico clínico, la valoración de su relación con parámetros tradicionalmente utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis, así como su relación con la estadía hospitalaria, son los elementos básicos que aborda la presente investigación.

MÉTODO

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo. La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Se incluyeron aquellos pacientes en los que se constataron los siguientes criterios:

(a) Sospecha de infección del SNC (de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos), debido a:

- Síndrome meníngeo y /o encefálico
- Síndrome febril agudo sin localización
- Trastorno inexplicable de la conducta
- Síndrome purpúrico febril
- Convulsión con fiebre
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

(b) Punción lumbar positiva, según valores de células blancas, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo y teniendo en cuenta los valores de normalidad expresados en la Tabla No.1.

Tabla No. 1.
Valores de normalidad de parámetros en el líquido cefalorraquídeo en niños.

	RECIÉN NACIDOS		LACTANTES Y NIÑOS MAYORES
	Pretérmino	A término	
Leucocitos (mm ³)	0-29	0-32	0-6
Proteínas (mg/dL)	65-150	20-170	15-45
Índice Glucosa LCR/sangre (%)	55-105	44-248	60-90
Glucosa (mg/dL)	24-63	24-119	40-80

De acuerdo al diagnóstico se constituyeron dos grupos experimentales: pacientes portadores de meningitis bacteriana y pacientes portadores de meningitis aséptica.

La meningitis bacteriana se identificó por:

- 1 - La presencia de cultivo positivo del Líquido Cefalorraquídeo (LCR)
- 2- La presencia de estructuras bacterianas identificadas por la tinción de Gram.
- 3- Cultivo positivo de sangre periférica, asociado a hallazgos anormales en LCR, en cuanto a estudio citológico, niveles de glucosa y proteínas.

Los pacientes que presentaron alteraciones en los niveles de glucosa, proteínas y el conteo celular del LCR, pero en los que no se pudo demostrar la presencia de bacterias en LCR o sangre periférica, se consideraron portadores de meningitis aséptica. Obtención de los especímenes de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo.

Las muestras de sangre periférica y LCR se obtuvieron de los pacientes en el momento del ingreso. La extracción de sangre se realizó por punción venosa; se extrajeron 2,5 ml de sangre en tubo seco de 13 x 100 mm y se procedió a su centrifugación. El LCR se obtuvo por punción lumbar. Se realizó estudio citoquímico de forma inmediata. La determinación de la concentración de glucosa en el suero y el LCR se realizó por el método de la glucosa oxidasa. Los niveles de proteínas en el LCR se determinaron, utilizando el método turbidimétrico basado en la precipitación de proteínas con ácido sulfosalílico. Una vez realizadas estas determinaciones inmediatas, se separaron alícuotas de ambos especímenes y se almacenaron a - 20 o C.

Ensayo para cuantificación de IL-6 humana.

Se determinó la concentración de IL6 en el LCR y el suero con el uso de un ensayo tipo ELISA que utiliza como anticuerpo de captura un monoclonal específico para IL-6 humana (5E1) y como segundo anticuerpo, un policlonal de conejo anti-IL6 humana conjugado a biotina. Las placas de 96 pozos (Costar, USA) se recubrieron con el anticuerpo 5E1 (0.5 µg/mL) diluido en solución salina tamponada con fosfatos (PBS), por incubación durante 16 h a 4 o C en cámara húmeda. Luego, se decantó el contenido de las placas, se adicionaron 0.125 ml/pozo de PBS (Phosphato-buffered salmi), es decir, de tampón fosfato salino, con Albúmina de Suero Bovino (ASB) al 1% y se incubó por 1 h a Temperatura Ambiente (TA). Al término de esta incubación, las placas se lavaron 3 veces con solución de lavado (Tween 20 al 0.1% en agua destilada). Posteriormente, se adicionaron las muestras y la curva patrón de IL-6 humana (5 pg/mL a 5 ng/mL), obtenida por dilución seriada 1:2 en PBS con Plasma Humano Normal (PHN) al 0.1%. Las placas se incubaron por 2 h a TA, se decantó su contenido y se lavaron 5 veces con solución de lavado. Después, se adicionó a las placas el antisuero de conejo anti-IL6 biotinilado, diluido 1:2000 en PBS con Albúmina de Suero Bovino (ASB) al 0.1%. La incubación procedió por 1 h a TA, la placa se lavó 5 veces con solución de lavado y se añadió a cada pocillo 0.1 mL de una dilución 1:4000 de estreptavidina-peroxidasa en PBS (ASB) al 0.1%. Las placas se incubaron nuevamente por 1 h a TA, luego se lavaron 5 veces y se adicionó la solución de sustrato (tampón citrato-fosfato 0.05 M pH 5.5, dihidrocloruro de 3,3',3,5'-tetrametilbencidina [TMB] al 0.01%, peróxido de hidrógeno al 0.025 %). Después de 15 min. de incubación, se detuvo la reacción al añadir 0.1 ml de ácido sulfúrico 1M. La absorbancia se determinó por espectrofotometría a 450 nm en un lector de placas.

Análisis estadístico .

Los datos obtenidos fueron recolectados en una planilla diseñada con este propósito. En todos los casos se obtuvo y documentó la aprobación por parte de los

padres o el tutor para incluir a los pacientes en el ensayo. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Pachag for the Social Sciences) for Windows 10.0.5 (SPSS Inc., EUA). Inicialmente, se determinó si los datos experimentales cumplían con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, con el empleo de las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad se empleó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar probar la hipótesis de igualdad entre los rangos medios de los grupos.

La variable estadía hospitalaria se categorizó en función de valores mayores o menores que la mediana y se construyó la tabla de clasificación cruzada con la prueba de independencia asociada (prueba exacta de Fisher). Con el propósito de establecer el grado de asociación entre las variables estadías hospitalarias, índice de glucosa o conteo de leucocitos, y los diversos mediadores o variables independientes (IL-6), los datos experimentales se ajustaron a distintos modelos de regresión lineal múltiple con el uso de los distintos predictores. En los casos de las variables estadía hospitalaria y conteo de leucocitos, para garantizar el supuesto de aproximación por una distribución normal se utilizó el logaritmo natural de la variable dependiente.

RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron 18 pacientes, 6 portadores de meningitis bacteriana y 12 portadores de meningitis aséptica, como se muestra en la Tabla I. El 72.2 % de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino y el rango de edad en el total de la muestra fue de 2 meses a 6 años, con una mediana de 15 meses en los afectos de meningitis bacteriana y de 18 meses en los portadores de meningitis aséptica ($p > 0.05$).

En los pacientes con meningitis bacteriana el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. pneumoniae* (4/6 pacientes; 66.7 %). En los otros dos pacientes se aislaron *E. coli* y *Salmonella* paratífica respectivamente.

Tabla No.II. Datos generales de los pacientes incluidos, estadía hospitalaria y resultados de los exámenes microbiológico y citoquímico del LCR.

PACIENTE	EDAD	SEXO	ESTADÍA (días)	AISLAMIENTO BACTERIANO	CITOLOGÍA de LCR (células/mL)	ÍNDICE DE GLUCOSA
EHP	3M	M	21	<i>Salmonella</i>	1224	0.16
JPP	1A	M	15	<i>S. pneumoniae</i>	381	0.20
JCF	2M	M	23	<i>E. coli</i>	3000	0.38
OCC	1.5A	M	13	<i>S. pneumoniae</i>	503	0.40
NPF	6M	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	900	0.35
CGH	3A	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	110	0.55
RHR	3A	M	10	No	150	0.40
ARG	1A	F	6	No	80	0.60
RAP	6M	F	11	No	100	0.50
PEH	5A	M	5	No	40	0.70
ARD	3A	M	5	No	110	0.70
DRP	2A	M	5	No	25	0.75
GHH	3A	F	6	No	32	0.60
RBH	9M	M	7	No	65	0.55

AGR	6M	M	13	No	180	0.44
CRP	6A	F	7	No	55	0.60
YRV	3M	F	14	No	125	0.38
RHR	2A	M	6	No	28	0.60

Leyenda: A, años; M: meses; el índice de glucosa es la relación entre la glucorraquia y la glucemia en las muestras obtenidas al ingreso del paciente.

Evaluación de mediadores y variables metabólicas asociados a la respuesta inflamatoria en fluidos biológicos de pacientes con meningitis bacteriana y aséptica

La Tabla No.II recoge los resultados obtenidos en la cuantificación de los niveles de IL-6 en el LCR y el suero de los pacientes con meningitis bacteriana o aséptica.

Tabla No.III. Concentración de IL-6 en el LCR y el suero de pacientes con meningitis aséptica y bacteriana.

	LCR	SUERO	LCR	SUERO
IL6	0.053 ± 0.02	0.057 ± 0.007	0.233 ± 0.48 d,	0.059 ± 0.01 d

Se presentan la mediana ± rango de cuartiles (r.q.). Análisis de los datos: se indican las diferencias significativas ($p < 0.05$); prueba de Wilcoxon para datos pareados, d $p = 0.046$, e $p = 0.028$; prueba de la U de Mann-Whitney, $p = 0.031$, § $p = 0.002$, ‡ $p = 0.001$.

En los pacientes con meningitis bacteriana se encontró una diferencia significativa en la concentración de IL-6 entre el LCR y el suero ($p = 0.046$). Los niveles de esta citocina en estos pacientes fueron superiores en el LCR; la mediana de la concentración de interluquina (IL-6) en el LCR fue de 0.23 ng /mL, mientras que en el suero fue de 0.059 ng /mL (Fig. 1). Esta diferencia no se observó en los pacientes con meningitis aséptica, donde la concentración de IL-6 fue en general similar en el LCR y el suero. Asimismo, los niveles séricos de esta citocina fueron semejantes en pacientes con meningitis bacteriana y aséptica, pero la concentración en LCR difirió de modo significativo en relación con el tipo de meningitis ($p = 0.031$), con valores más altos en los pacientes portadores de meningitis bacteriana (Fig).

Relación entre las variables estudiadas, los criterios citoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis y la estadía hospitalaria de los pacientes. La estadía hospitalaria fue significativamente superior en el caso de los pacientes con meningitis bacteriana, quienes tuvieron una estadía promedio de 16.0 ± 4.8 días a diferencia de los pacientes con meningitis aséptica cuya estadía media fue de 7.9 ± 3.2 días ($p = 0.004$). En la meningitis bacteriana la estadía hospitalaria fue superior a los 10 días en todos los pacientes, mientras que sólo en el 25 % de los casos (3/12) de meningitis aséptica la estadía se extendió mas allá de los 10 días (Tabla IV).

Tabla No.IV Relación entre la estadía hospitalaria y el tipo de meningitis

ESTADÍA	MENINGITIS ASÉPTICA	MENINGITIS BACTERIANA
< 10 días	9 (75%)	0 (0%)
> 10 días	3 (25%)	6 (100%)

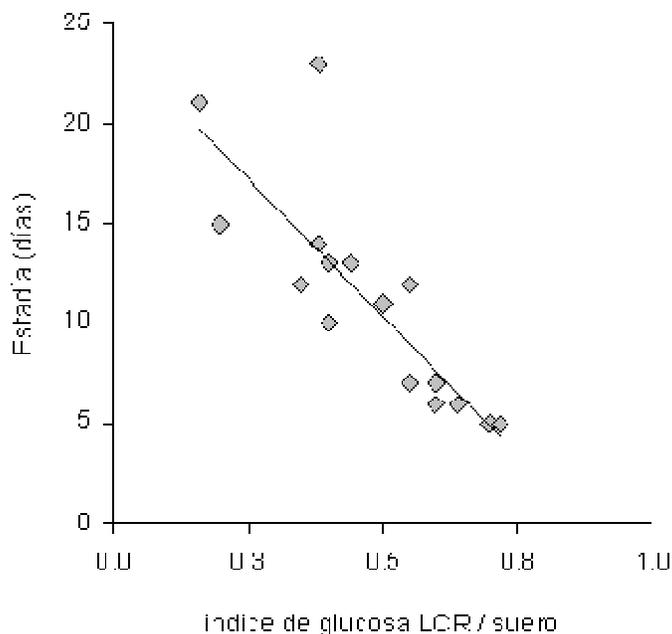
Análisis de los datos: prueba exacta de Fisher, $p = 0.009$

Con el propósito de estimar la asociación entre la estadía hospitalaria y la concentración del mediador y los metabolitos estudiados se ajustaron sendos modelos de regresión lineal para los niveles en el suero y en el LCR en pacientes con meningitis aséptica. Debido a los pocos casos incluidos con meningitis bacteriana no fue posible el ajuste adecuado de un modelo lineal con el objetivo de evaluar la asociación entre estas variables en estos pacientes. El modelo de regresión lineal que utilizó como predictor la concentración en el LCR de IL-6, mostró un ajuste adecuado ($R^2 = 0.791$, $p = 0.047$) y resultó relevante los niveles de IL-6 ($p = 0.026$)

En el caso del suero no se alcanzó una bondad de ajuste satisfactoria para el modelo de regresión lineal con el empleo de la variable estudiada ($p = 0.093$). La estimación de la asociación entre la estadía hospitalaria y la variable citoquímica utilizada para el diagnóstico de la meningitis mostró una correlación significativa inversa entre la estadía y el índice de glucosa ($R = -0.893$, $p < 0.001$; Fig. 1); asimismo, la valoración del grado de relación entre la estadía hospitalaria y el conteo de células en el LCR en la punción diagnóstica evidenció una asociación significativa positiva ($R = 0.848$, $p < 0.001$).

Con el propósito de valorar la asociación entre la variable inflamatoria estudiada y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis aséptica, se ajustaron también modelos de regresión lineal. No se logró evidenciar una asociación relevante entre el índice de glucosa y los niveles séricos de Interleucina 6.

Fig. No.1



DISCUSIÓN

Antes de la introducción de los antibióticos, la meningitis aguda bacteriana resultaba fatal en la mayoría de los casos. El uso de la terapia antimicrobiana redujo en gran medida la mortalidad asociada a esta enfermedad, pero en la actualidad, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y de tecnologías sofisticadas de apoyo vital, la mortalidad y la morbilidad por meningitis permanecen inaceptablemente altas. (14)

Durante los últimos años, estudios en modelos experimentales han incrementado sustancialmente el conocimiento relacionado con los complejos mecanismos fisiopatológicos que resultan de la interacción entre gérmenes, células inflamatorias y su entrada en el SNC, así como sobre los mecanismos de disfunción cerebral durante la meningitis aguda. Existen en la actualidad evidencias sólidas de que las citocinas, quimiocinas, agentes oxidantes y enzimas proteolíticas desempeñan un papel protagónico en la cascada de eventos que conducen al daño neurológico en la meningitis (1), lo que explica por qué la eficaz erradicación del germen con el uso de antibióticos competentes no necesariamente conduce a la recuperación de la enfermedad.

Nuestro trabajo describe el comportamiento de algunos de los mediadores y productos metabólicos implicados en la respuesta inflamatoria orquestada en el proceso meningitis.

La IL-6 fue una variable seleccionada por ser una de las citocinas más importantes implicadas en la meningitis, que desempeña un papel primario en los mecanismos de daño tisular y modulación de la respuesta inflamatoria (15-7), y además por ser ésta una de las citocinas de mayor vida media en fluidos biológicos (18). Nuestros

resultados muestran que este mediador alcanza concentraciones significativamente superiores en el LCR de pacientes portadores de meningitis bacteriana, lo que concuerda con lo informado por otros autores (19,20). Esto es válido cuando se comparan los niveles de IL-6 en el LCR con la concentración en suero de esta citocina en estos pacientes, así como cuando la comparación se establece con los niveles de IL-6 en el LCR de los pacientes con meningitis aséptica. Teniendo en cuenta estas observaciones, la IL-6 dosificada en LCR pudiera ser una variable discriminadora en la meningitis. Además, según nuestros resultados, los niveles de la IL-6 en el LCR son un indicador de actividad inflamatoria compartimentalizada en la meningitis y su presencia en altas concentraciones en el LCR sugiere una mayor envergadura de la respuesta inflamatoria en la meningitis bacteriana, si consideramos que los niveles de IL-6 se correlacionan directamente con la envergadura de la respuesta inflamatoria (20). Esta última explicación también justificaría, al menos de forma parcial, la relevancia de los niveles de esta citocina en el LCR para la estadía hospitalaria en la meningitis aséptica. Esta asociación se valoró sólo para el caso de las meningitis aséptica, pues el número reducido de pacientes con meningitis bacteriana incluidos imposibilitó el ajuste adecuado de un modelo de regresión lineal para analizar esta asociación. La concentración de IL-6 no se correlacionó significativamente con la presencia de células pro-inflamatorias en el LCR. Algunos autores han informado resultados similares (19-23) y otros resultados contrarios a los nuestros (24,25). Estas aparentes contradicciones pudieran estar determinadas por el momento en que se toma la muestra, la producción local de este mediador, la heterogeneidad de los gérmenes implicados en la meningitis aséptica, y las diferencias genéticas de los individuos enrolados en el estudio. (26)

Los resultados de la presente investigación corroboran que la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis bacteriana es más prolongada que en los casos con meningitis aséptica, hecho que se relaciona con la envergadura de la inflamación a nivel del SNC y el daño tisular como indican la mayor concentración de IL-6 en el LCR de los pacientes con infección de origen bacteriano

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koedel U, Schold WM, Pfister HW. Pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infectious Diseases*. 2002 Dec; 2(12): 230-9.
2. Schlossberg D, Tyler KL. Acute meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ta Ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2000.
3. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2: 332-6.
4. Pfister HW, Scheld WM. Brain injury in bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 1997; 10: 254-9.
5. Paul R, Koedel U, Pfister HW. Reduction of intracranial pressure by nimodipine in experimental pneumococcal meningitis. *Critical Care Med*. 2000 Jul; 28(7): 509-14.
6. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, Frimodt-Møller N, Espersen F, Lundgren JD. Inhibition of Leukocyte Entry into the Brain by the Selectin Blocker Fucoidin Decreases Interleukin-1 (IL-1) Levels but Increases IL-8 Levels in Cerebrospinal Fluid during Experimental Pneumococcal Meningitis in Rabbits. *Infection Immunity*. 2000 Jun; 68(6): 3153-7.
7. Beckman JS. Why pus is bad for the brain. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 330-5.

8. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology*. 1996 Mar ; 46(3): 402-7.
9. Dulkerian SJ, Kilpatrick LT, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatrics*. 1995 Jun; 126(6): 872-6.
10. Witte MB , Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surgery*. 2002 Apr; 183(4): 990-9.
11. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 371-6.
12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Apr; 14:557-61.
13. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatrics*. 1999 Jun; 134(6): 663-8.
14. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* .1997; 337:970-6.
15. Tracy KJ, Beutler B, Lowry SF. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* .1986 ; 234:470-4.
16. Teti G, Mancuso G, Tomasello F, Chiofalo MS. Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin- 6 in mice infected with group B streptococci. *Circ Shock*. 1992; 38:138-44.
17. Haris MC, Costarino AT Jr, Sallivan JS. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1994; 124:105-11.
18. Azuma H, Tsuda N, Sasaki K, Okuno A. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *J Pediatr*. 1997; 131(3): 463-5.
19. Chavanet P. High concentrations of intrathecal interleukin- 6 in human bacterial and nonbacterial meningitis. *J Infect Dis*. 1992 Aug; 166(2): 428-31.
20. Dalal I, Tzhorl S, Somekh E, Mandelberg A, Levin A, Ballin A. Cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with echovirus type 4 meningitis. *Pediatric Neurology*. 2003 oct; 29(4): 301-9 .
21. Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino Jr AT. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 1995; 126:872-6.
22. Glimaker M, Kragberg P, Forsgren M. Tumor necrosis factor- a in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies High levels of TNF-alpha indicate bacterial meningitis. *J Infec Dis*. 1993; 167:8829 .
23. Azuma H, Tsuda N, Sasaki K. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *J Pediatr*. 1997; 131:463-5.
24. Ohga S, Aoki T, Okada K. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- a , and interferon gamma in bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 1994; 70:123-5.
25. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology*. March. 1996; 46(3) : 470-9.
26. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11:694-814

SUMMARY

A descriptive exploratory study was carried out among children with meningitis. The sample was chosen among the patients who were admitted in the Intensive Care Unit of the Pediatric Hospital Juan Manuel Marquez in Havana City and among those who attended the Emergency Unit of Matanzas Pediatric Hospital in the period between March and August 2003. The concentration of IL- 6 in cephalorachideal liquids and in serum was determined by using an ELISA test. Our results show that this mediator reaches higher level concentrations in the cephalorachideal liquids of patients carrying bacterial meningitis. Taking into account these observations the IL-6 dosage in cephalorachideal liquids could be a discriminating variable in meningitis.

MeSH:

MENINGITIS, BACTERIAL/immunology
MENINGITIS, ASEPTIC/immunology
INTERLEUKIN-6/cerebrospinal fluid
INTERLEUKIN-6/blood
ENZIME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY/methods
INTENSIVE CARE UNITS, PEDIATRIC
EMERGENCIAS
LENGTH OF STAY
HUMANS
CHILD

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo A, Araña Rozaimé MJ, Vidal Tallet A, Casal Menéndez X, Rodríguez Ramos BL. Valor pronóstico y discriminatorio de la IL-6 en niños con meningitis. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2008; 30(3). Disponible en [URL: http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema.2.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema.2.htm)[consulta: fecha de acceso]